

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5570721号
(P5570721)

(45) 発行日 平成26年8月13日(2014.8.13)

(24) 登録日 平成26年7月4日(2014.7.4)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 47/34	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61K 47/44	(2006.01)

A 61 K 9/16	Z N M
A 61 K 47/34	
A 61 K 47/26	
A 61 K 47/38	
A 61 K 47/44	

請求項の数 126 (全 180 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-517202 (P2008-517202)
(86) (22) 出願日	平成18年6月19日 (2006.6.19)
(65) 公表番号	特表2008-546715 (P2008-546715A)
(43) 公表日	平成20年12月25日 (2008.12.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/023722
(87) 國際公開番号	W02007/024323
(87) 國際公開日	平成19年3月1日 (2007.3.1)
審査請求日	平成21年6月12日 (2009.6.12)
(31) 優先権主張番号	60/691,607
(32) 優先日	平成17年6月17日 (2005.6.17)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/714,961
(32) 優先日	平成17年9月7日 (2005.9.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者 501345323

ザ ユニバーシティ オブ ノース カロ
ライナ アット チャペル ヒル
THE UNIVERSITY OF N
ORTH CAROLINA AT CH
APEL HILL
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
7599-4105, チャペル ヒル,
キャンパス ボックス 4105, バ
イナム ホール 308
308 Bynum Hall, Camp
us Box 4105, Chapel
Hill, North Carolina
27599-4105, United
States of America
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ナノ粒子の製造方法、システム、及び材料

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数の粒子を有し、各粒子はポリマーのモールド(mold)の凹部に対応した非球形の形状であって最大幅で 100 μ m 以下 1 nm 以上であり、かつ前記各粒子は生体適合性材料を含み、

前記複数の粒子は、0.80 から 1.20 の間の規格化されたサイズ分布を持つ粒子組成物。

【請求項 2】

前記生体適合性材料は、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(乳酸)、乳酸・グリコール酸共重合体、乳糖、ホスファチジルコリン、ポリラクチド、ポリグリコリド、ヒドロキシプロピルセルロース、ワックス、ポリエステル、ポリアンヒドリド(polyanhydride)、ポリアミド、リン基(based)ポリマー、ポリ(シアノアクリレート)、ポリウレタン、ポリ(オルトエステル)、ポリジヒドロピラン、ポリアセタール、生分解性高分子、ポリペプチド、ヒドロゲル、炭水化物、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

前記粒子は治療薬、診断薬又はリンカー(linker)を含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】

前記粒子は治療薬と架橋生体適合性組成物とを含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】

10

前記架橋生体適合性組成物は、所定の時間以降は生体吸収されるよう構成されている請求項4記載の組成物。

【請求項6】

前記生体吸収性架橋体は、ジスルフィド基で機能化されたポリマーを含む請求項5記載の組成物。

【請求項7】

前記生体適合性材料は0.5以下の架橋密度を有する請求項2記載の組成物。

【請求項8】

前記生体適合性材料は0.5以下の架橋密度を有する請求項2記載の組成物。

【請求項9】

前記粒子は生体吸収性材料を含む請求項1記載の組成物。

【請求項10】

前記粒子は刺激に反応するよう構成されている請求項1記載の組成物。

【請求項11】

前記粒子は、前記刺激との反応によって少なくとも部分的に分解するよう構成されている請求項10記載の組成物。

【請求項12】

前記粒子は磁性材料を含む請求項1記載の組成物。

【請求項13】

前記粒子は、荷電粒子、高分子エレクトレット(electret)、治療薬、非ウィルス遺伝子ベクター、ウィルス粒子、多形体(polymorph)、又は超吸水性樹脂を含む請求項1記載の組成物。

【請求項14】

前記治療薬は、薬物、試薬、修飾剤(modifier)、調整剤(regulator)、治療(therapy)、処置剤(treatment)及びそれらの組合せからなる群から選ばれる請求項3記載の組成物。

【請求項15】

前記治療薬は、生物製剤、リガンド、オリゴペプチド、酵素、DNA、オリゴヌクレオチド、RNA、siRNA、癌治療剤、ウィルス治療剤、細菌学的治療剤、自己免疫治療剤、菌治療剤(fungal treatment)、精神治療薬、心臓脈管薬、血液調整剤、胃腸薬、呼吸器薬、抗関節炎剤、糖尿病薬、抗けいれん薬、骨代謝調整剤、多発性硬化症薬、ホルモン、尿路薬、免疫抑制剤、眼科用製品、ワクチン、鎮痛剤、性機能障害治療剤、麻酔薬、片頭痛薬、不妊剤、肥満治療薬、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる請求項14記載の組成物。

【請求項16】

前記診断薬は、造影剤、X線造影剤、MRI造影剤、超音波用剤、核医学用剤(nuclear agent)、放射性トレーサー、放射性医薬品、同位元素、造影剤(contrast agent)、蛍光標識、放射性標識及びそれらの組合せからなる群から選ばれる請求項3記載の組成物。

【請求項17】

前記リンカーに化学的に結合している修飾分子をさらに有する請求項3記載の組成物。

【請求項18】

前記修飾分子は、染料、蛍光標識、放射性標識、造影剤、リガンド、標的リガンド(targeting ligand)、ペプチド、アプタマー、抗体、医薬品、タンパク質、DNA、RNA、siRNA及びそれらの断片からなる群から選ばれる請求項17記載の組成物。

【請求項19】

前記刺激は、pH、放射線、酸化、還元、イオン強度、温度、交流磁場又は電場、音響力、超音波力、時間及びそれらの組合せからなる群から選ばれる請求項10記載の組成物。

【請求項20】

前記複数の粒子は実質的に同一の質量を持つ請求項1記載の組成物。

【請求項21】

10

20

30

40

50

前記複数の粒子は実質的に単分散である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記規格化されたサイズ分布が 0.90 から 1.10 の間である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記生体適合性組成物は、0.5 以下の架橋密度を有する請求項 4 記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記生体適合性組成物は、0.5 以上の架橋密度を有する請求項 4 記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記生体適合性組成物は、非生分解性基で機能化されている請求項 4 記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記生体適合性組成物は、生分解性基で機能化されている請求項 4 記載の組成物。

10

【請求項 2 7】

前記粒子は、実質的に三角形、厚み 2 nm の実質的な平面、2 nm から 200 nm の間の厚みを持つ実質的に平らな円盤、及び実質的にブーメラン状からなる群から構成される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記粒子は被覆剤で実質的に被覆されている請求項 1 記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記被覆剤は糖を含む請求項 2 8 記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記粒子は ^{18}F をさらに含む請求項 1 記載の組成物。

20

【請求項 3 1】

前記生分解性基はジスルフィド基である請求項 2 6 記載の組成物。

【請求項 3 2】

最大幅で 100 μm 以下 1 nm 以上の大きさであり、実質的にポリマーのモールドの凹部に対応した所定の非球形の形状を実質的に持つ有機組成物を含み、

前記有機組成物はさらに治療薬、診断薬又はリンカー (linker) を含む粒子。

【請求項 3 3】

前記有機組成物は生体適合性材料を含む請求項 3 2 記載の粒子。

【請求項 3 4】

30

前記治療薬は、薬物、生物製剤、リガンド、オリゴペプチド、癌治療剤、ウィルス治療剤、細菌学的治療剤、自己免疫治療剤、菌治療剤、精神治療薬、心臓脈管薬、血液調整剤、胃腸薬、呼吸器薬、抗関節炎剤、糖尿病薬、抗けいれん薬、骨代謝調整剤、多発性硬化症薬、ホルモン、尿路薬、免疫抑制剤、眼科用製品、ワクチン、鎮痛剤、性機能障害治療剤、麻酔薬、片頭痛薬、不妊剤、肥満治療薬、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる請求項 3 2 記載の粒子。

【請求項 3 5】

ポリマーのモールドの凹部の液体物質から製造される粒子であって、前記液体が実質的に前記凹部を満たすように、前記モールドと前記液体物質との接触角が設定されていると共に、前記液体物質が前記凹部の端との間にメニスカスを形成し、前記粒子が最大幅で 250 ミクロン以下 1 nm 以上の大きさを持ち、前記粒子は生体適合性材料を含み、複数個の前記粒子が 0.80 から 1.20 の間の規格化されたサイズ分布を持つ粒子。

40

【請求項 3 6】

前記粒子の一部は、前記メニスカスによって規定されるレンズとして構成される請求項 3 5 記載の粒子。

【請求項 3 7】

モールドの凹部の形状を反映する粒子であって、前記モールドはフッ素重合体を含み、前記粒子が最大で 100 ミクロン以下 1 nm 以上の大きさを持ち、前記粒子は生体適合性材料を含み、複数個の前記粒子が 0.80 から 1.20 の間の規格化されたサイズ分布を持つ粒子。

50

【請求項 3 8】

ポリマーのモールドの内部の液体物質から製造される粒子であって、前記液体は前記モールドを濡らさず、前記粒子は 100 ミクロン以下 1 nm 以上の大さを持ち、前記粒子は生体適合性材料を含み、複数個の前記粒子が 0.80 から 1.20 の間の規格化されたサイズ分布を持つ粒子。

【請求項 3 9】

重合体モールド内の凹部に液体を含む物質を配置するステップであって、前記凹部は最大幅で 100 μm 以下 1 nm 以上の大さであり；

粒子を形成するため前記物質を硬化させるステップ；及び

前記凹部から前記粒子を取り除くステップ：を含む粒子の製造方法であって、

複数個の前記粒子が 0.80 から 1.20 の間の規格化されたサイズ分布を持ち、

前記粒子は、薬物、生物製剤、癌治療剤、ウィルス治療剤、細菌学的治療剤、自己免疫治療剤、菌治療剤、酵素、タンパク質、ヌクレオチド配列、抗原、抗体、診断薬、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる治療薬を含む粒子の製造方法。

【請求項 4 0】

前記凹部は最大幅で 10 μm 以下の大さである請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 4 1】

前記凹部は最大幅で 1 nm から 1 ミクロンの間の大さである請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 4 2】

前記凹部は最大幅で 1 nm から 500 nm の間の大さである請求項 3 9 記載の方法。

10

【請求項 4 3】

前記配置ステップの前に、治療薬、診断薬又は結合基(linking group)を前記物質に加えることをさらに含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 4 4】

前記配置ステップの後に、治療薬、診断薬又は結合基を前記物質に注入することをさらに含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 4 5】

前記硬化ステップの後に、治療薬、診断薬又は結合基を前記物質に注入することをさらに含む請求項 3 9 記載の方法。

20

【請求項 4 6】

前記除去ステップの後に、治療薬、診断薬又は結合基を前記物質に注入することをさらに含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 4 7】

前記硬化ステップの後に、治療薬、診断薬又は結合基を前記物質の表面に付着させることをさらに含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 4 8】

所定量の治療薬、診断薬、結合基又はそれらの組合せを前記粒子に取り付ける(load)ことをさらに含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 4 9】

前記治療薬、診断薬、又は結合基は、前記混合の前に修飾(modified)されない請求項 4 3 記載の方法。

30

【請求項 5 0】

前記粒子は、実質的に非球形、実質的にウィルス形、実質的に細菌形、実質的に細胞形、実質的に棒状、実質的に対掌形、実質的に三角形、実質的に円盤状、実質的にブーメラン状、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる形状を有する請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 1】

前記粒子を被覆することを含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 2】

前記物質に治療薬を加えることをさらに含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 3】

40

50

前記物質に診断薬を加えることをさらに含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 4】

前記硬化ステップの前に、実質的に残ったすべての物質が実質的に前記凹部内に存在するよう、過剰な物質を前記モールドから取り除くことをさらに含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 5】

前記モールドが30 mN/m以下の表面エネルギーを有する低表面エネルギー重合体物質を含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 6】

前記モールドは、フルオロオレフィン材料、アクリレート材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー(TPE)、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化工ポキシ樹脂、及びメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーからなる群から選ばれる材料から形成される請求項 3 9 記載の方法。

10

【請求項 5 7】

前記物質が薬物を含有する溶液を含む請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 8】

前記硬化が蒸発である請求項 3 9 記載の方法。

【請求項 5 9】

重合体モールド内に規定される 500 μm 以下 1 nm 以上の大さの凹部に物質を配置し；

20

粒子を形成するため前記凹部内の物質を処理し；及び

前記凹部から前記粒子を取り除く：ことを含む粒子の製造方法であって、

複数個の前記粒子が 0.80 から 1.20 の間の規格化されたサイズ分布を持ち、

前記粒子は生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー(linker)を含む粒子の製造方法。

【請求項 6 0】

前記重合体が30 mN/m以下の低表面エネルギーを有する請求項 5 9 記載の方法。

【請求項 6 1】

前記処理が蒸発である請求項 5 9 記載の方法。

【請求項 6 2】

30

前記凹部は最大の大きさで 500 ミクロン以下である請求項 5 9 記載の方法。

【請求項 6 3】

平均的な大きさで 100 ミクロン以下 1 nm 以上の凹部を含み、かつ30 mN/m以下の表面エネルギーを有する低表面エネルギー重合体物質を含む鋳型を準備するステップ；

前記凹部に液体を含む物質を分注するステップ；及び

前記凹部内で粒子が鋳造されるよう、前記凹部内の物質を硬化させるステップ：を含む開放(open)鋳造方法であって、

複数個の前記粒子が 0.80 から 1.20 の間の規格化されたサイズ分布を持ち、

前記粒子は生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー(linker)を含む方法。

【請求項 6 4】

40

前記分注ステップの後に、前記凹部内に収容されていない物質を除去するため、前記鋳型に力を加えることをさらに含む請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 5】

前記凹部内に収容されていない物質を除去するため、前記鋳型を横切ってブレードを通過させることをさらに含む請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 6】

前記ブレードは、金属ブレード、ゴムブレード、シリコン基ブレード、ポリマー基ブレード、エアナイフ、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる請求項 6 5 記載の方法。

【請求項 6 7】

前記凹部からの前記物質の蒸発を少なくするため、前記鋳型上の適切な位置に前記基材を

50

置くことをさらに含む請求項 6 4 記載の方法。

【請求項 6 8】

前記物質を硬化した後、前記凹部から前記粒子を取り出すことをさらに含む請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 9】

前記取り出しは、前記粒子と前記鋳型の間の親和力より大きい親和力を前記粒子に対して有する物品を塗布することを含む請求項 6 8 記載の方法。

【請求項 7 0】

前記取り出しは、前記粒子を粘着性物質に接触させることを含む請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 1】

前記取り出しの前記物品は、水溶性接着剤、アセトン溶解性接着剤、及び有機溶媒溶解性接着剤からなる群の 1 又はそれ以上から選ばれる請求項 6 9 記載の方法。

10

【請求項 7 2】

前記取り出しの前記物品は、水、有機溶媒、炭水化物、エポキシ樹脂、ワックス、ポリビニルアルコール、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(アクリル酸ブチル)、ポリシアノアクリレート、セルロース、ゼラチン、ポリ(ヒドロキシメタクリル酸エチル)、及びポリ(メタクリル酸メチル)からなる群の 1 又はそれ以上から選ばれる請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 3】

前記粒子を取り出した後、前記粒子を精製することをさらに含む請求項 6 8 記載の方法。

20

【請求項 7 4】

前記粒子の精製は、取り出し物質から前記粒子を精製することを含む請求項 7 3 記載の方法。

【請求項 7 5】

前記精製は、遠心分離、分離、クロマトグラフィ、振動、重力、透析、濾過、ふるい、電気泳動、ガス流、磁気、静電選別、それらの組合せ、及びそれと同等のものからなる群から選ばれる請求項 7 3 記載の方法。

【請求項 7 6】

前記粒子は、遠心分離、溶解、振動、超音波、巨大音響(megasonic)、重力、鋳型の屈曲、吸引、静電気引力、静電反発、磁気、物理的鋳型操作、それらの組合せ、及びそれと同等のものによって取り出される請求項 6 8 記載の方法。

30

【請求項 7 7】

前記低表面エネルギー重合体物質は実質的に溶媒耐性を有する請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 7 8】

前記鋳型のための前記低表面エネルギー重合体物質は、溶媒耐性を有するエラストマー材料を含む請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 7 9】

前記鋳型のための前記低表面エネルギー重合体物質は、ペルフルオロポリエーテル材料、シリコーン材料、フルオロオレフィン材料、アクリレート材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー(TPE)、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化ポキシ樹脂、及びメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーからなる群から選ばれる請求項 6 3 記載の方法。

40

【請求項 8 0】

前記液体は、ポリマー、溶液、モノマー、複数のモノマー、重合開始剤、重合触媒、無機前駆体、金属前駆体、医薬品、標識、磁性材料、常磁性体、リガンド、細胞透過性ペプチド、ポロジエン(porogen)、界面活性剤、複数の非混和液、溶媒、及び荷電種からなる群から選ばれる成分を含み、

前記ポリマーは前記溶媒に溶解され、

前記溶媒は前記鋳造時に蒸発する請求項 6 3 記載の方法。

50

【請求項 8 1】

前記粒子は、有機ポリマー、超吸水性樹脂、荷電粒子、高分子エレクトレット（ポリ（フッ化ビニリデン）、テフロン（登録商標）フッ素化（Teflon-fluorinated）エチレンプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン）、治療薬、薬物、非ウィルス遺伝子ベクター、DNA、RNA、RNAi、ウィルス粒子、多形体（polymorph）、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含む請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 8 2】

前記凹部内の前記物質は蒸発によって硬化させられる請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 8 3】

前記凹部内の前記物質は化学プロセスによって硬化させられる請求項 6 3 記載の方法。

10

【請求項 8 4】

前記凹部内の前記物質は、前記物質をUV光で処理することによって硬化させられる請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 8 5】

前記凹部内の前記物質は温度変化によって硬化させられる請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 8 6】

500 μm 以下 1 nm 以上の大さのナノ又はミクロンスケール凹部を規定する 30 mN/m 以下の表面エネルギーを有する低表面エネルギー重合体物質を含む鋳型を準備し；

前記ナノ又はミクロンスケール凹部内に鋳造される物質を前記鋳型上に配置し；及び

前記物質を前記ナノ又はミクロンスケール凹部に入り込ませる：ことを含むナノ又はミクロンスケール凹部を満たす方法であって、

20

複数個の前記鋳造された物質が 0.80 から 1.20 の間の規格化されたサイズ分布を持ち、

前記物質は生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー（linker）を含む方法。

【請求項 8 7】

前記鋳型は、PFPF を含む請求項 8 6 記載の方法。

【請求項 8 8】

鋳造される液体と鋳型モールド（template mold）の間の接触角を所定の角度に設定し、前記鋳型モールド内に規定される 500 μm 以下 1 nm 以上の大さのナノ又はミクロンスケール凹部を前記液体が受動的に（passively）満たすようにする：ことを含むナノ又は

30

ミクロンスケール構造を鋳造する方法であって、

前記液体は生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー（linker）を含み、

前記液体は、前記ナノ又はミクロンスケール凹部の一部とメニスカスを形成する方法。

【請求項 8 9】

前記ナノ又はミクロンスケール凹部から製造される粒子の一部が前記メニスカスによってレンズを形成する請求項 8 8 記載の方法。

【請求項 9 0】

鋳型の 500 μm 以下 1 nm 以上の大さのナノ又はミクロンスケール凹部内に鋳造される第 1 の物質を導入し；

前記第 1 の物質の溶媒成分を蒸発させ；及び

40

前記ナノ又はミクロンスケール凹部内の前記第 1 の物質を硬化して非球形の粒子を形成する：ことを含み、

前記粒子は生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー（linker）を含む非球形の粒子の形成方法。

【請求項 9 1】

前記蒸発の後に、前記ナノ又はミクロンスケール凹部に第 2 の物質を加え、前記第 1 の物質を硬化して 2 つの成分を有する粒子を形成する：ことをさらに含む請求項 9 0 記載の方法。

【請求項 9 2】

前記鋳型は、低表面エネルギー重合体物質を含む請求項 9 1 記載の方法。

50

【請求項 9 3】

前記鑄型は、P F P E を含む請求項 9 2 記載の方法。

【請求項 9 4】

前記凹部内の前記物質は熱エネルギーによって前記物質を処理することにより硬化させられる請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 9 5】

最大の大きさで 100 ミクロン以下 1 nm 以上の凹部を規定する物品を準備し；

前記凹部に生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー（linker）を含む粒子を形成し；

前記物品と前記粒子との間の親和力より大きい親和力を前記粒子に対して有する材料を前記物品に塗布し；及び

前記材料が前記粒子に付着したままで前記物品から前記材料を分離する：ことを含む物品から粒子を取り出す方法。

【請求項 9 6】

前記塗布は、前記粒子に対する前記材料の親和力を増大させるために前記材料を処理する処理ステップを含む請求項 9 5 記載の方法。

【請求項 9 7】

前記分離は、前記物品、前記材料及びそれらの組合せの少なくともいずれかに力を加えることを含む請求項 9 5 記載の方法。

【請求項 9 8】

前記処理ステップは、前記材料の冷却を含む請求項 9 6 記載の方法。

【請求項 9 9】

前記処理ステップは、前記材料の硬化、前記材料と前記粒子の間の親和力を増大させるため前記粒子の表面を化学的に修飾すること、前記粒子と前記材料の間の親和力を増大させるため前記材料の表面を化学的に修飾すること、UV 処理、熱処理、及びそれらの組合せからなる群の 1 つを含む請求項 9 6 記載の方法。

【請求項 10 0】

前記物品は 30 mN/m 以下の低表面エネルギー材料を含む請求項 9 5 記載の方法。

【請求項 10 1】

前記物品はペルフルオロポリエーテル材料を含む請求項 9 5 記載の方法。

【請求項 10 2】

前記材料は、炭水化物、エポキシ樹脂、ワックス、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、ポリアクリル酸ブチル、ポリシアノアクリレート、ポリメタクリル酸メチル、ポリアクリル酸、セルロース、ゼラチン、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる請求項 9 5 記載の方法。

【請求項 10 3】

前記処理ステップは、前記材料と前記粒子の間の化学的相互作用の増大を含む請求項 9 6 記載の方法。

【請求項 10 4】

前記処理ステップは、前記材料と前記粒子の間の物理的相互作用の増大を含む請求項 9 6 記載の方法。

【請求項 10 5】

前記物理的相互作用は物理的取込みである請求項 10 4 記載の方法。

【請求項 10 6】

500 μm 以下 1 nm 以上の大きさの凹部を規定すると共に、そこに形成される生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー（linker）を含む粒子を有する物品を準備し；分子の修飾基を含む溶液を前記粒子に塗布し；及び

前記分子の修飾基の第 1 の部分と、前記粒子の表面の少なくとも一部の間の反応を促進する：ことを含む粒子の表面の修飾方法。

【請求項 10 7】

10

20

30

40

50

前記分子の修飾基の第2の部分が未反応のままである請求項106記載の方法。

【請求項108】

前記未反応の分子の修飾基を除去することをさらに含む請求項107記載の方法。

【請求項109】

前記分子の修飾基が結合基を介して前記粒子に化学結合している請求項106記載の方法。

。

【請求項110】

大きさで100ミクロン以下1nm以上の複数の凹部を規定し、前記凹部に生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー(linker)を含む粒子が形成されている物品；

前記粒子と前記物品の間の親和力より大きい親和力を前記粒子に対して有する材料；及び前記物品から前記粒子を分離するよう構成される塗布器(applicator)：を含む、物品から複数の粒子を取り出すシステム。

10

【請求項111】

前記物品は、30mN/m以下の表面エネルギーを有する低表面エネルギー重合体物質を含む請求項110記載のシステム。

【請求項112】

基材；及び

モールドに対応した非球形の形状で、最大幅で100μm以下1nm以上の大きさの粒子；を含み、前記粒子が生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー(linker)を含むと共に前記基材に結合している粒子システム。

20

【請求項113】

前記基材に2次元配列で配置された複数の粒子をさらに含む請求項112記載のシステム。

。

【請求項114】

前記粒子がさらに活性剤(active)を含む請求項112記載のシステム。

【請求項115】

前記活性剤は、薬物、試薬、反応剤、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる請求項114記載のシステム。

【請求項116】

生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー(linker)を含む液体溶液にシード(種)を浮遊させ；

30

1ナノメートルから100ミクロンの間の大きさの凹部を規定する30mN/m以下の表面エネルギーを有する低表面エネルギー重合体物質を含む鋳型上に、前記シードを含む前記液体溶液を堆積させ；及び

凹部内の前記液体溶液を硬化し、前記シードが前記硬化した液体溶液で被覆されるようになる：ことを含む被覆方法。

【請求項117】

モールドに対応した形状を有し最大の大きさで100ミクロン以下1nm以上の粒子；を含み、前記粒子が生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー(linker)を含むと共に識別特徴(identifying characteristic)を有する追跡用添加物。

40

【請求項118】

モールドに対応した形状で最大の大きさが100ミクロン以下1nm以上の粒子を含む追跡用添加物に結合したアイテム(item)：を含み、前記粒子が生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー(linker)を含むと共に識別特徴を有する保証(secure)アイテム。

。

【請求項119】

モールドに対応した形状で最大の大きさが100ミクロン以下1nm以上であって、かつ生体適合性材料、治療薬、診断用薬又はリンカー(linker)を含むと共に識別特徴を有する粒子を含む追跡用添加物を製造し；

保証されるべきアイテム(item)に前記追跡用添加物を組み入れ；

50

検出する前記アイテムを分析して前記識別特徴を読み取り；及び
前記識別特徴を期待される特徴と比較することを含む、アイテムを保証するためのシステム。

【請求項 1 2 0】

前記粒子は、モールドにより製造される追跡用添加物であって、
該モールドはフォトリソグラフィを用いて構成されると共に寸法を合わされる請求項 3
2記載の粒子。

【請求項 1 2 1】

前記粒子は、前記モールドから鋳造される追跡用添加物であって、
前記モールドは30 mN/m以下の表面エネルギーを有する低表面エネルギー重合体物質を
含み、

前記追跡用添加物は、実質的に平坦な表面を有する請求項 3 2記載の粒子。

【請求項 1 2 2】

前記追跡用添加物の表面にボッシュ (Bosch) エッティング線をさらに含む請求項 1 2 1記
載の粒子。

【請求項 1 2 3】

前記追跡用添加物が化学官能性をさらに含む請求項 1 2 1記載の粒子。

【請求項 1 2 4】

前記追跡用添加物が能動的 (active) センサーをさらに含む請求項 1 2 1記載の粒子。

【請求項 1 2 5】

所定の形状に構成されると共に寸法を合わされた前記追跡用添加物を準備し；及び

前記追跡用添加物の形状に従って前記追跡用添加物を認識する：ことを含む、請求項 1
2 0 ~ 1 2 4 のいずれか一項に記載の粒子の識別方法。

【請求項 1 2 6】

30 mN/m以下の表面エネルギーを有する低表面エネルギー重合体物質を含むと共に、5 0
0 μm以下1 nm以上の大きさのナノ又はミクロンスケール凹部を規定する鋳型を準備し；

前記ナノ又はミクロンスケール凹部に受動的に入り込むよう前記鋳型の表面と所定の接
触角を有する鋳造される液体を前記鋳型上に配置し；及び

前記ナノ又はミクロンスケール凹部内の前記液体から生体適合性材料、治療薬、診断用
薬又はリンカー (linker) を含む粒子を形成する：ことを含むプロセスによって形成され
る粒子。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

一般に、本発明は、マイクロ及びノ又はナノスケール粒子製造に関する。特に、マイクロ及びナノスケール粒子の鋳造のためのモールドの他に、前記モールドから製造される粒子が開示される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

関連する出願のクロスレファレンス

本発明は、米国仮出願No. 60/691,607, 2005年6月17日出願；米国仮出願No. 60/714,961, 2005年9月7日出願；米国仮出願No. 60/734,228, 2005年11月7日出願；米国仮出願No. 60/762,802, 2006年1月27日出願；及び米国仮出願No. 60/799,876, 2006年5月12日出願；に基づき、優先権を主張するものであり、これらはそれぞれ参照することにより全体が本書に援用される。

【0 0 0 3】

本発明は又、PCT国際特許出願No. PCT/US04/42706, 2004年12月20日出願の一部係属出願であり、それは米国仮出願No. 60/531,531, 2003年12月19日出願、米国仮出願No. 60/83,170, 2004年6月25日出願、米国仮出願No. 60/604,970, 2004年8月27日出願、に基づき

10

20

30

40

50

、優先権を主張するものであり、これらはそれぞれ参照することにより全体が本書に援用される。

【 0 0 0 4 】

政府の権利

本書に含まれる開示の一部は、海軍研究助成No. N00014210185、及び合意No. CHE-9876674の国立科学財団科学技術センタープログラムから支援される米国政府と共になされた。米国政府は前記開示の一部に対し特定の権利を有する。

【 0 0 0 5 】

参照による援用

本書で参照されるすべての文書は、そこに引用される全ての参考文献と同様、それらが本書で完全に説明されるよう、参照することにより全体が本書に援用される。

【 0 0 0 6 】

略記

cm	=	摂氏	
DBTDA	=	センチメートル	
DMA	=	ジブチル錫ジアセート	
DMPA	=	アクリル酸ジメチル (dimethylacrylate)	
EIM	=	2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン	
		2-メタクリル酸イソシアナートエチル (isocyanatoethyl methacrylate)	20
FEP	=	フッ素化エチレンプロピレン	
Freon 113	=	1,1,2-トリクロロトリフルオロエタン	
g	=	グラム	
h	=	時間	
Hz	=	ヘルツ	
IL	=	インプリントリソグラフィー	
Kg	=	キログラム	
KHz	=	キロヘルツ	
kPa	=	キロパスカル	
MCP	=	ミクロ接触プリント	30
MEMS	=	マイクロ接触プリント	
MHz	=	マイクロメートル	
MIMIC	=	マイクロメートル	
mL	=	ミリリットル	
mm	=	ミリメートル	
mmol	=	ミリモル	
mN	=	ミリニュートン	
m.p.	=	融点	
mW	=	ミリワット	
NCM	=	ナノ接触铸造	40
NIL	=	ナノインプリントリソグラフィー	
nm	=	ナノメートル	
PDMS	=	ポリジメチルシロキサン	
PEG	=	ポリ(エチレングリコール)	
PFPE	=	ペルフルオロポリエーテル	
PLA	=	ポリ(乳酸)	
PP	=	ポリプロピレン	
Ppy	=	ポリ(ピロール)	
psi	=	ポンド每平方インチ	
PVDF	=	ポリ(フッ化ビニリデン)	50

PTFE	=	ポリ(テトラフルオロエチレン)	
SAMIM	=	溶媒補助 (solvent-assisted) マイクロ铸造	
SEM	=	走査電子顕微鏡	
S-FIL	=	"ステップアンドフラッシュ (step and flash)" インプリントリソグラフィー	
Si	=	シリコン	
Tg	=	ガラス転移温度	
Tm	=	結晶融解温度	
TMPTA	=	トリメチロールプロパントリアクリレート	
μ m	=	マイクロメートル	10
UV	=	紫外線	
W	=	ワット	
ZDOL	=	ポリ(テトラフルオロエチレンオキシド-共- (-co-)	
		ジフルオロメチレンオキシド) , ジオール	

【0007】

背景

実用的なナノ製造プロセスの有効性は、ナノテクノロジーの可能性を実現する鍵になる要因である。特に、実用的なナノ製造プロセスの有効性は、フォトニクス、エレクトロニクス、及びプロテオミクスの分野に重要である。従来のインプリントリソグラフィー (IL) 技術は、集積回路、マイクロ-及びナノ-流体装置、並びにマイクロメートル-及び/又はナノメートル-サイズの形体を有する他の装置を製造するためのフォトリソグラフィーの代替手段である。しかしながら、新材料に対してIL技術を進展させる必要がある。シャ、ワイ. ら (Xia, Y., et al.) 、 Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 550-575; シャ、ワイ. ら (Xia, Y., et al.) 、 Chem. Rev., 1999, 99, 1823-1848; レズニック、D. J. ら (Resnick, D. J., et al.) , Semiconductor International, 2002, June, 71-78; チエ、ケイ. エム. ら (Choi, K. M., et al.) , J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 4060-4061; マクルランド、ジー. エム. ら (McClelland, G. M., et al.) , Appl. Phys. Lett., 2002, 81, 1483; チョー、エス. ワイ. ら (Chou, S. Y., et al.) , J. Vac. Sci. Technol. B, 1996, 14, 4129; オットー、エム. ら (Otto, M., et al.) , Microelectron. Eng., 2001, 57, 361; 及びベイリー、ティー. ら (Bailey, T., et al.) , J. Vac. Sci. Technol., B, 2000, 18, 3571を参照すること。

【0008】

インプリントリソグラフィーは少なくとも2つの分野: (1) シャ、ワイ. ら (Xia, Y., et al.) 、 Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 550-575を参照し、溶媒補助マイクロ铸造(SAMIM); キャピラリ内のマイクロ铸造(MIMIC); 及びミクロ接触プリントティング (MCP); のような、ソフトリソグラフィー技術、及び (2) マクルランド、ジー. エム. ら (McClelland, G. M., et al.) , Appl. Phys. Lett., 2002, 81, 1483を参照し、ナノ接触铸造(NCM); オットー、エム. ら (Otto, M., et al.) , Microelectron. Eng., 2001, 57, 361; ベイリー、ティー. ら (Bailey, T., et al.) , J. Vac. Sci. Technol., B, 2000, 18, 3571 を参照し、"ステップアンドフラッシュ (step and flash)" インプリントリソグラフィー(S-FIL); 及びチョー、エス. ワイ. ら (Chou, S. Y., et al.) , J. Vac. Sci. Technol. B, 1996, 14, 4129を参照し、ナノインプリントリソグラフィー(NIL) のような、リジッド (rigid) リソグラフィー技術を含む。

【0009】

ポリジメチルシロキサン (PDMS) ベースのネットワークはこれまで、ソフトリソグラフィーにおける多くの研究のための選択の材料である。クウェーク、エス. アール. ら (Quake, S. R., et al.) , Science, 2000, 290, 1536; ワイ. エヌ. シャー及びジー. エム. ホワイトサイズ (Y. N. Xia and G. M. Whitesides) , Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 551; 並びにワイ. エヌ. シャー、ら (Y. N. Xia, et al.) , Chem. Rev. 199

9, 99, 1823を参照すること。

【0010】

PDMSのような柔らかい、エラストマー材料の使用は、リソグラフィー技術にいくつかの利点を提供する。例えば、PDMSは紫外(UV)放射に対して極めて透明であり、共形(conformal)接触に要求される可撓性を表面凹凸上であっても割れの可能性なく付与する、極めて低いヤング弾性率(約750 kPa)を有する。一方、エッチングされたシリコンやガラスのような、脆く高弾性率材料から製造されたモールドでは割れが生じる可能性がある。ビーチュ、エー. ら(Bietsch, A., et al.), J. Appl. Phys., 2000, 88, 4310-4318を参考すること。さらに、モールドの可撓性は、マスターからの前記モールドの容易な開放を促進し、割れることなく複製し、かつ前記モールドが脆い形体を損傷せずに複数のインプリント段階に耐えることを可能にする。さらに、多くの柔らかい、エラストマー材料は、ソフトリソグラフィー用途に利点をもたらすために用いられる特性であるガス透過性である。10

【0011】

PDMSはソフトリソグラフィー技術にいくつかの利点を提供するものの、PDMSに固有のいくつかの特性は、ソフトリソグラフィー技術におけるその可能性を相当に制限する。第1に、PDMSベースのエラストマーは、大抵の有機可溶性化合物に曝されると膨潤する。リー、ジェイ.エヌ. ら(Lee, J. N., et al.), Anal. Chem., 2003, 75, 6544-6554を参考すること。シャ、ワイ. ら(Xia, Y., et al.), Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 550-575を参考し、この特性は、前記モールドを有機インクに吸着させるためミクロ接触プリントティング(MCP)用途に有用である。しかし、他のソフトリソグラフィー技術の大部分において、特にモールドが少量の硬化性有機モノマー又は樹脂と接触するSAMIM及びMIMIC、並びにIL技術に対し、膨潤抵抗は決定的に重要である。さもなければ、前記モールド上の形体の正確さは失われ、硬化性液体の前記モールドへの浸透に起因して解決不可能な吸着問題が生じる。多くの有機液体はPDMSを膨潤させるため、このような問題は一般にPDMSベースのモールドで生じる。しかしながら、有機材料は鋳造に最も適した材料である。さらに、PDMSと反応する酸性又は塩基性水溶液は、ポリマー鎖の破壊を引き起こす。20

【0012】

第2に、PDMSの表面エネルギー(約25 mN/m)は、高い正確さを要求するソフトリソグラフィー法にとって充分に低いとはいえない。このため、PDMSベースのモールドのパターン形成された表面は、フッ化アルキルトリクロロシランの蒸着に続くプラズマ処理を用いてしばしばフッ素化される。シャ、ワイ. ら(Xia, Y., et al.), Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 550-575を参考すること。しかし、これらのフッ素処理されたシリコーンは有機溶媒に曝されたときに膨潤する。30

【0013】

第3に、例えばシルガード(Sylgard(登録商標))184(ダウコーニングコー・レーション、ミッドランド、ミシガン、米国)であるPDMSモールドに用いられる材料の最も一般に用いられ商業的に入手可能な形態は、多くの用途にとって極めて低い(約1.5 MPa)弾性率を有する。これらの一般に使用されるPDMS材料の低い弾性率は、形体のゆがみ及び屈曲をもたらし、正確なパターン配置及び配列を要求するプロセスのようなものに適していない。オドム、ティー.ダブリュ. ら(Odom, T. W., et al.), J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 12112-12113; オドム、ティー.ダブリュ. ら(Odom, T. W., et al.), Langmuir, 2002, 18, 5314-5320; シュミッド、エイチ. ら(Schmid, H., et al.), Macromolecules, 2000, 33, 3042-3049; シュックス、ジー. ら(Csucs, G., et al.), Langmuir, 2003, 19, 6104-6109; Trimbach, D., et al., Langmuir, 2003, 19, 10957-10961を参考し、研究者は、この最後の問題を検討しようとしたが、選ばれた材料は依然として溶媒耐性が低く、前記モールドの開放のためにフッ素化段階を必要とする。40

【0014】

石英ガラスやシリコンのような硬い材料もまた、インプリントリソグラフィーに用いられてきた。シャ、ワイ. ら(Xia, Y., et al.), Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 550-575を参考すること。50

0-575; レズニック、D. J. ら (Resnick, D. J., et al.)、Semiconductor International, 2002, June, 71-78; マクルランド、ジー. エム. ら (McClelland, G. M., et al.) , Appl. Phys. Lett., 2002, 81, 1483; チョー、エス. ウイ. ら (Chou, S. Y., et al.) , J. Vac. Sci. Technol. B, 1996, 14, 4129; オットー、エム. ら (Otto, M., et al.) , Microelectron. Eng., 2001, 57, 361; 及びベイリー、ティー. ら (Bailey, T., et al.) , J. Vac. Sci. Technol., B, 2000, 18, 3571; チョー、エス. ウイ. ら (Chou, S. Y., et al.) , Science, 1996, 272, 85-87; フォン ヴェルネ、ティー. エー. ら (Von Werne, T. A., et al.) , J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 3831-3838; レズニック、D. J. ら (Resnick, D. J., et al.) , J. Vac. Sci. Technol. B, 2003, 21, 2624-2631を参照すること。これらの材料は弾性率及び膨潤抵抗の点でPDMSより優れているが、柔軟性に欠ける。このような柔軟性の欠如は、基材との共形 (conformal) 接触を妨害し、分離の際のマスク及び / 又は複製において欠陥 (defect) を生じる。 10

【 0 0 1 5 】

硬質材料の他の欠点は、高コストの使用が必要であり、かつ典型的に従来のフォトリソグラフィー又は電子ビーム(e-ビーム)リソグラフィーを用いて製造される硬質モールドの製造が困難なことである。チョー、エス. ウイ. ら (Chou, S. Y., et al.) , J. Vac. Sci. Technol. B, 1996, 14, 4129を参照すること。最近になって、NCMプロセスにおいて高価な石英ガラス又はシリコンモールドを繰り返して使用する必要は、光硬化可能なモノマー混合物をシリコンマスターに鋳造することで形成されるアクリレート-ベースのモールドを使用することによって省略されてきた。マクルランド、ジー. エム. ら (McClelland, G. M., et al.) , Appl. Phys. Lett., 2002, 81, 1483, 及びユング、ジー. ウイ. ら (Jung, G. Y., et al.) , Nanoletters, 2004, ASAPを参照すること。この手法は又、有機溶媒中の前記モールドの膨潤によって限定される可能性がある。 20

【 0 0 1 6 】

このような進展にもかかわらず、硬質材料からモールドを製造する他の不利益は、レズニック、D. J. ら (Resnick, D. J., et al.) Semiconductor International, 2002, June, 71-78を参照し、前記モールドの表面エネルギーを下げるためにフッ素化段階の使用を必要とするという問題、及び前記モールド又は前記基材の破壊又は損傷なしに硬質モールドを硬質基材から解放する固有の問題を含む。レズニック、D. J. ら (Resnick, D. J., et al.) Semiconductor International, 2002, June, 71-78; ビーシュ、エー. (Betsch, A.) , J. Appl. Phys., 2000, 88, 4310-4318を参照すること。カン、ティー. ウイ. ら (Khang, D. Y., et al.) , Langmuir, 2004, 20, 2445-2448, は、表面エネルギー問題に取り組むため、熱成形したテフロン (登録商標) AF (デュポン、ウィルミントン、デラウェア、米国) から成る硬質モールドの使用を報告した。しかし、これらのモールドの製造は、シリコンウェハマスター上の壊れやすい形体に損傷を与える可能性があるプロセスである溶融プレスの際、高温及び高圧を必要とする。さらに、概要を上述したように、これらのモールドは依然として他の硬質材料固有の欠点を示す。 30

【 0 0 1 7 】

さらに、硬質材料から製造されるモールド又は鋳型を用いた半導体デバイス上の構造形成の明確で重要な限界は、硬質鋳型が基材と接触するときに生じる残余層又は"スカム (scum)"層が通常形成されることである。スカム層の形成をもたらす、鋳造される液体の濡れ性質のために、付加する力を高くしても、このプロセスの間に液体を完全に追い出すことは極めて難しい。このように、半導体デバイスのように基材上にパターン又は構造を形成する方法の技術において、スカム層の形成をもたらさないことを必要とする。 40

【 0 0 1 8 】

約数100ミクロンの形体を有する溶媒耐性のマイクロ流体デバイスを、光硬化性のペルフルオロポリエーテル(PFPE)から製造することが報告されている。ローランド、ジェイ. ピー. ら (Rolland, J. P., et al.) , J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 2322-2323を参照すること。PFPE-ベースの材料は室温で液体であり、丈夫で耐久性あるエラストマーを得るために光化学的に架橋することができる。さらに、PFPE-ベースの材料は高度にフ 50

ツ素化され、かつ、特に塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサン、及びアセトニトリルのように、エラストマーマイクロ流体デバイスに基づく微量化学プラットホーム (platform) への使用に好ましい有機溶媒による膨潤に耐える。しかしながら関連する理由のため、ナノスケールデバイスの製造にPFPE-ベースの材料を適用する技術的な必要がある。

【0019】

さらに、パターン形成されたマスクを用いる方法のように、基材表面にパターンを形成する改善された方法が技術的に必要である。ナカネら (Nakane et al.) の米国特許No. 4,735,890; カミタカハラら (Kamitakahara et al.) の米国特許No. 5,147,763; クワバラら (Kuwabara et al.) の米国特許No. 5,259,926; 及びジャクソンら (Jackson et al.) の国際PCT公開No. WO 99/54786を参照し、これらのそれぞれは参考することにより全体が本書に援用される。

【0020】

粒子、形状、及び部品を含むがそれらに限られない"工業的 (engineered)"構造とみなされることができる単離構造を形成する改善された方法も又、技術的に必要である。従来のIL法を用いると、ほぼ常に構造間に生成するスカム層が構造を互いに接続又は連結するよう作用し、それにより不可能ではないにしても、単離した構造を製造及び/または取出すことを困難にする。

【0021】

マイクロ-及びナノ-荷電粒子、特に高分子エレクトレット (electret) を形成する改善された方法も又、技術的に必要である。"高分子エレクトレット"という用語は、その表面又は容量 (bulk) 内に電荷を貯える誘電体を表し、かつ配向双極子、凍結 (frozen-in) 、フェリ誘電体 (ferrielectric) 、又は強誘電体 (ferroelectric) を有する誘電体を表す。巨視的規模で、これらの材料は例えば、マイクロフォン及び同等のもののような電子部品実装及び荷電エレクトレット (charge electret) 装置のために用いられる。クレスマン、アール. ら (Kressman, R., et al.), *Space-Charge Electrets*, Vol. 2, Laplacian Press, 1999; 及びハリソン、ジェイ. エス. ら (Harrison, J. S., et al.), *Piezoelectric Polymers*, NASA/CR-2001-211422, ICASE Report No. 2001-43を参照すること。ポリ (フッ化ビニリデン) (PVDF) は、高分子エレクトレット材料の一例である。PVDFに加え、ポリプロピレン (PP)、テフロン (登録商標) フッ素化 (Teflon-fluorinated) エチレンプロピレン (FEP)、及びポリテトラフルオロエチレン (PTFE) のような荷電エレクトレット材料も又、高分子エレクトレットとみなされる。

【0022】

さらに、薬物、非ウィルス遺伝子ベクター、DNA、RNA、RNAi、及びウイルス粒子のような治療薬を標的に運搬する改善された方法も又、技術的に必要である。生物医学ポリマー (Biomedical Polymers), Shalaby, S. W., ed., Harner/Gardner Publications, Inc., Cincinnati, Ohio, 1994; ポリマー生体材料 (Polymeric Biomaterials), Dumitriu, S., ed., Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1994; パク、ケイ. ら (Park, K., et al.), *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*, Technomic Publishing Company, Inc., Lancaster, Pennsylvania, 1993; グマルガリーバ、ら (Gumargaliyeva, et al.), *Biodegradation and Biodeterioration of Polymers: 動力学的観点 (Kinetic Aspects)*, Nova Science Publishers, Inc., Commack, New York, 1998; 制御された薬物運搬 (Controlled Drug Delivery), American Chemical Society Symposium Series 752, パク、ケイ、及びムルスニ、アール. ジェイ. (Park, K., and Mrsny, R. J.), eds., Washington, D.C., 2000; *Cellular Drug Delivery: 原理と実践 (Principles and Practices)*, Lu, D. R., and Oie, S., eds., Humana Press, Totowa, New Jersey, 2004; 及び薬物設計における生物可逆的キャリア (and Bioreversible Carriers in Drug Design): 理論と応用 (Theory and Applications), Roche, E. B., ed., Pergamon Press, New York, New York, 1987を参照すること。このような運搬方法に用いる典型的な治療薬の記述については、ハラハン (Hallahan) の米国特許No. 6,159,443を参照し

10

20

30

40

50

、これは参照することにより全体が本書に援用される。

【0023】

超吸収粒子を形成する改善された方法も又、技術的に必要である。これらの粒子は、特殊包装 (packaging)、ワイヤ防水 (wire waterblocking)、濾過、医療マーケット、漏れ制御、治療包装、複合材及びラミネート、保水に用いられることができる。

【0024】

多形体 (polymorph) を形成する改善された方法も又、技術的に必要である。多形体は、特定物質の粒子を結晶様配列するため 1 つ以上ある場合に存在する。同一物質の異なる多形体は、非常に異なる物理的及び化学的特性を有する。

種々の結晶形が生じる条件が類似し大規模に制御することが難しいが、常に結晶形の 1 つは他のものより安定し又は扱い易い。この効果は、効率の不一致につながる薬物の生体利用性の違いを生じることができる。 "薬物多形体及び投薬形態設計 : 実践的見通し" ("Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective") Adv. Drug Deliv. Rev., Singhal D, Curatolo W. 2004 Feb 23;56(3):335-47; ジェネリック薬品開発 (Generic Drug Product Development) : Solid Oral Dosage Forms, Shargel, L., ed., Marcel Dekker, New York, 2005 を参照すること。

【0025】

つまり、インプリントリソグラフィー技術で使用するための新材料を特定することが技術的に必要である。特に、数 100 ミクロンからサブ (sub) -100 nm 形体サイズに至るまでの構造を製造する方法が技術的に必要である。さらに、多形体形成のための改善された方法が技術的に必要である。

【0026】

さらに、あらゆる工業において物品の認証と識別が特別な関心を引かれており、特に金融書類、上流の消費者及び小売ブランド、製薬、及びかさのある (bulk) 材料においてそうである。偽造及び責任訴訟により毎年数 10 億ドルが失われており、それは有効な追跡用添加物 (タガント、taggant) 技術によって回避できる。

【0027】

必要とされてきたものは、材料へのタグ付け (tagging) 及びそれらの材料を検出するシステムを含み、偽造に対する追加的な保護を備えた認証システムである。前記システム及び方法は、最初にそれが販売されるプロセスからその製品の寿命に至るまで前記物品の信憑性を証明するので、製造者にとって有用である。前記システム及び方法は、購入のための物品の同一性又は信憑性を証明するので、流通市場における購入者にとっても有用である。又、関係あるものの固体、液体、ガス状、又は他の物質の存在を識別、報告、及び評価するため監視することはしばしば好ましい。特に近年のテロリスト活動に照らし、極めて望ましく又は必要にさえなっている、例えば、身を脅かす化学的、生物的、又は放射性物質のあらゆる存在を識別、報告、及び評価するため監視することは高く評価される。しかしながら、例えば、汚染物質; 非合法又は他の規制物質; 科学に関連する物質; 及び農業又は工業に関連する物質を含む、より悪意のない多くの物質も又、しばしば監視の対象である。

【0028】

例えば身を脅かす物質の場合、検出装置は、極めて単純なものから非常に複雑なものまで従来技術で公知である。単純な検出装置は、典型的に单一の物質又は密接に関連する物質の群をかろうじて検出及び識別可能である。これらの装置は、特定の物質の存在又は非存在のみを検出でき、他は検出できない極めて特殊な検査を用いることにより、典型的に検出及び識別を单一機能 (single function) に結合する。より複雑な検出システムは、多数の結合した検出法によりセキュリティの水準を向上させるために用いられることがある。

【0029】

検出システムの一例が米国特許 No. 3,897,284 に開示されている。このシステムは爆発物の標識のための微小粒子を開示し、この粒子は磁気的ピックアップ (magnetic pickup

10

20

30

40

50

)により前記粒子を発見できる充分な割合のマグнетイトを含む。フェライトも又、用いられた。最近になって、両方の外面に添付された蛍光物質の一面及び層に添付されたマグネットイトの層を含む色識別材料の細片(strips)を有する改良された標識粒子が開発された。このシステムにおいて、前記追跡用添加物は、発光応答の視覚的検出、又は磁気的ピックアップ、又はその両方により発見されることができる。しかしながら、フェライト及びマグネットイト材料はいずれも暗色であり、発光物質を励起する放射を吸収するため、爆発後に前記粒子を発見するのがいくらか困難である。米国特許No. 4,131,064に記述されるような更なる進展は、前記物質の発光応答を減少させずに磁気的特性を利用する同様な粒子を製造した。

【0030】

10

さらに、他の方法は、米国特許4,053,433に記述されるような、識別可能な着色された部分の規則的な(ordered)並びで符号化された粒子の開発である。さらに、他の特許は、放射性同位体又は他の有害物質を追跡用添加物として用い、米国特許No 6,899,827のような多くの特許は、無機材料を追跡用添加物として用いる。

【0031】

しかしながら、多くの最新システムのいくつかの欠点は、それらが高価で；製造、使用及び検出に複雑な技術を要し；過酷な化学薬品又は熱環境のような多くの環境に不適当であり；製造及び保護される製品への組入れに時間を消費し；及び同等のものであるということである。

【発明を解決するための手段】

20

【0032】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、モールドに対応した形状であり、最大幅で約100μm以下の粒子を含むナノ粒子組成物を記述する。いくつかの実施形態において、前記ナノ粒子組成物は、実質的に一定の重量を持つ複数の粒子を含むことができる。いくつかの実施形態において、前記複数の粒子は、約0.80から約1.20の間の多分散指数(poly dispersion index)を持つ。他の実施形態において、前記粒子は、約0.90から約1.10の間の、約0.95から約1.05の間の、約0.99から約1.01の間の、約0.999から約1.001の間の多分散指数を持つ。さらに他の実施形態において、前記ナノ粒子組成物は、単分散である複数の粒子を含む。

【0033】

30

いくつかの実施形態によれば、前記ナノ粒子組成物は、前記粒子に結合した治療薬又は診断薬を含む。前記治療薬又は診断薬は、前記粒子に物理的に結合し又は化学的に結合し、前記粒子内に包まれ、前記粒子内に少なくとも部分的に包まれ、前記粒子の外側に結合し、又はそれと同等であることができる。いくつかの実施形態において、前記組成物は、薬物、生物製剤、リガンド、オリゴペプチド、癌治療剤、ウィルス治療剤、細菌学的治療剤、自己免疫治療剤、菌治療剤、精神治療薬、心臓脈管薬、血液調整剤、胃腸薬、呼吸器薬、抗関節炎剤、糖尿病薬、抗けいれん薬、骨代謝調整剤、多発性硬化症薬、ホルモン、尿路薬、免疫抑制剤、眼科用製品、ワクチン、鎮痛剤、性機能障害治療剤、麻酔薬、片頭痛薬、不妊剤、肥満治療薬、細胞処理剤、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる治療薬を含む。いくつかの実施形態において、前記組成物は、造影剤、X線造影剤、MRI造影剤、超音波用剤、核医学用剤(nuclear agent)、放射性トレーサー、放射性医薬品、同位元素、造影剤(contrast agent)、蛍光標識、放射性標識及びそれらの組合せからなる群から選ばれる診断薬を含む。いくつかの実施形態において、前記ナノ粒子は、有機組成物、ポリマー、無機組成物、又はそれと同等のものを含む。

【0034】

40

一の実施形態において、最大幅で約100ミクロン以下の大きさであり、実質的にモールドに対応した所定の大きさを実質的に持つ有機組成物を含むナノ粒子が存在する。

【0035】

いくつかの実施形態において、前記ナノ粒子は超吸水性樹脂を含む。前記超吸水性樹脂は、ポリアクリレート、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、セルロース・エーテル、

50

ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリスクシンイミド、ポリアクリロニトリルポリマー、互いに混合又は架橋された前記ポリマーの組み合わせ、他のポリマーのモノマーと共に重合されたモノマーを有する前記ポリマーの組み合わせ、でんぶんと前記ポリマーの組み合わせ、及びそれと同等のものからなる群から選ばれ得る。

【0036】

いくつかの実施形態において、前記ナノ粒子は約50μm以下の大ささを有する。他の実施形態において、前記ナノ粒子は約1nmから10ミクロンの間、約5nmから1ミクロンの間の大ささであってよい。いくつかの実施形態において、前記大きさは、断面積、周の大ささ、表面積、長さ、高さ、幅、線形寸法、又は同等のものであってもよい。他の実施形態によれば、前記ナノ粒子は、実質的に非球形物体、実質的にウィルス形、実質的に細菌形、実質的に細胞形、実質的に棒状、実質的に棒状で前記棒が直径約200nm以下又は直径約2nm以下のものに形成することができる。さらに他の実施形態によれば、前記ナノ粒子は、実質的に対掌形粒子、実質的に直角三角形、厚み約2nmの実質的に平面、約2nmから約200nmの間の厚みを持つ実質的に平らな円盤、実質的にブーメラン状、及び同等のものとして形成することができる。

【0037】

いくつかの実施形態において、前記ナノ粒子は、例えばグルコース、蔗糖、マルトース、それらの誘導体及びそれらの組み合わせである糖ベースの被覆剤のようなもので実質的に被覆され得る。

【0038】

いくつかの実施形態によれば、本書で開示される主題は、最大で約100ミクロン以下の大きさでありモールドから製造されるナノ粒子を開示し、前記モールドはフッ素重合体からなる。いくつかの実施形態において、前記ナノ粒子は¹⁻⁸Fを含む。他の実施形態において、前記ナノ粒子は、荷電粒子、高分子エレクトレット(electret)、治療薬、非ウイルス遺伝子ベクター、ウイルス粒子、多形体(polymorph)、又は超吸水性樹脂を含む。

【0039】

本書で開示される主題は、ナノ粒子の製造方法を開示する。いくつかの実施形態において、前記方法は、平均的な大きさで約1ナノメートルから約100ミクロンの間の凹部を規定する鋳型を準備し、鋳造される物質を前記鋳型に分注して前記物質が前記凹部を満たすようにし、及び前記凹部内で粒子が鋳造されるよう、前記凹部内の物質を硬化させることを含む。いくつかの実施形態において、前記方法は、残った物質が実質的に前記凹部内に存在するよう、過剰な物質を前記鋳型から取り除くことをさらに含む。いくつかの実施形態において、前記方法は、前記凹部から前記粒子を取り除くステップを含む。いくつかの実施形態において、前記方法は、前記物質の溶媒の蒸発ステップを含む。一の実施形態において、前記物質は、薬物を含有する溶液を含む。いくつかの実施形態において、前記方法は、前記物質に治療薬を加えることを含む。いくつかの実施形態において、前記方法は、前記物質に診断薬を加えることを含む。一の実施形態において、前記方法は、細胞を前記粒子で処理することを含む。

【0040】

いくつかの実施形態によれば、ナノ粒子の製造のためのモールドは、フルオロオレフィン材料、アクリレート材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー(TPE)、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化エポキシ樹脂、及びメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーからなる群から選ばれる材料から形成され得る。いくつかの実施形態において、前記モールドは、ペルフルオロポリエーテル、光硬化性ペルフルオロポリエーテル、熱硬化性ペルフルオロポリエーテル、又は光硬化性ペルフルオロポリエーテルと熱硬化性ペルフルオロポリエーテルの組み合わせからなる群から選ばれるフッ素重合体からなる。一の実施形態において、前記モールドは、低表面エネルギー重合体物質から構成される。

10

20

30

40

50

【0041】

他の実施形態によれば、ナノ粒子の製造方法は、フッ素重合体モールドの凹部内に液体を含む物質を配置し、前記凹部は最大幅で約100μm以下の大きさであり、粒子を形成するため前記物質を硬化させ；及び前記凹部から前記粒子を取り除くことを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記ナノ粒子は、薬物、生物製剤、癌治療剤、ウィルス治療剤、細菌学的治療剤、自己免疫治療剤、菌治療剤、酵素、タンパク質、ヌクレオチド配列、抗原、抗体、及び診断薬からなる群から選ばれる治療薬を含むことができる。一の実施形態において、前記粒子は、前記凹部に配置された前記物質の体積より小さな体積を有する。

【0042】

いくつかの実施形態において、ナノ粒子の製造のための前記凹部は最大幅で約10μm以下、最大幅で約1nmから約1ミクロンの間、最大幅で約1nmから約500nmの間、又は最大幅で約1nmから約150nmの間であり得る。

【0043】

いくつかの実施形態において、前記ナノ粒子は、実質的に非球形、実質的にウィルス形、実質的に細菌形、実質的に細胞形、実質的に棒状、実質的に棒状であって前記棒は直径約200nm以下であるもの、実質的に対掌形、実質的に直角三角形、実質的に約2nmの厚みの円盤状、実質的に約200nmから約2nmの間の厚みの円盤状、実質的にブーメラン状、及びそれらの組合せであるモールドに対応した形状を有することができる。

【0044】

いくつかの実施形態において、ナノ粒子の製造方法は、フッ素重合体モールド内に規定される凹部に物質を配置し、粒子を形成するため前記凹部内の物質を処理し、及び前記凹部から前記粒子を取り除くことを含む。いくつかの実施形態において、前記フッ素重合体が低表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態によれば、前記ナノ粒子の製造方法は、平均的な大きさで約100ミクロン以下の凹部を規定し、かつ低表面エネルギー重合体物質であるモールドを準備し、鋳造される物質を前記モールドに分注して前記物質が少なくとも部分的に前記凹部を満たすようにし、及び前記凹部内で粒子が鋳造されるよう、前記凹部内の物質を硬化させることを含む。いくつかの実施形態において、前記凹部内に収容されていない物質を除去するため前記モールドに力が加えられ、前記力は、前記モールドに係合する(engage)表面を有する基材に加えられることができる。いくつかの実施形態において、前記モールドに加えられる前記力は、指圧である。いくつかの実施形態によれば、前記方法は、前記モールドから過剰な物質を除去した後で、かつ前記凹部内の物質を硬化させる前に、前記モールドから前記物質を除去することを含む。いくつかの実施形態は、前記凹部内に収容されていない物質を除去するため、前記モールドを横切ってブレードを通過させることを含み、前記ブレードは、金属ブレード、ゴムブレード、シリコン基ブレード、ポリマー基ブレード、及びそれらの組合せからなる群から選ばれ得る。いくつかの実施形態によれば、前記モールドは、実質的に回転シリンダー、コンベヤーベルト、ロール・ツウ・ロールプロセス、バッチプロセス、又は連続プロセスからなる群から選ばれ得る。

【0045】

前記方法のいくつかの実施形態によれば、前記凹部内の前記物質は蒸発、化学プロセス、前記物質をUV光で処理すること、温度変化、前記物質を熱エネルギーで処理すること、又は同等のものによって硬化させられ得る。いくつかの実施形態において、前記方法は、前記凹部からの前記物質の蒸発を少なくするため、前記モールド上の適切な位置に前記基材を置くことを含む。前記方法のいくつかの実施形態は、前記物質を硬化した後、前記凹部から前記粒子を取り出すことを含む。他の実施形態によれば、ナノ粒子の前記取り出しは、前記粒子と前記モールドの間の親和力より大きい親和力を前記粒子に対して有する物品を塗布することを含む。いくつかの実施形態において、前記取り出しは、前記粒子を粘着性物質に接触させることをさらに含むことができ、前記粒子と前記粘着性物質の間の粘着は、前記粒子と前記モールドの間の粘着力より大きい。他の実施形態において、前記

10

20

30

40

50

取り出し物質は、水、有機溶媒、炭水化物、エポキシ樹脂、ワックス、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ブチル、ポリシアノアクリレート、及びポリメタクリル酸メチルからなる群の1又はそれ以上から選ばれ得る。

【0046】

他の実施形態によれば、前記方法は、前記粒子を取り出した後、前記粒子を精製することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態において、前記粒子の精製は、取り出し物質から前記粒子を精製することを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記粒子の精製は、遠心分離、分離、振動、重力、透析、濾過、ふるい、電気泳動、ガス流、磁気、静電選別、溶解、超音波、巨大音響(megasonic)、モールドの屈曲、吸引、静電気引力、静電反発、磁気、物理的鋸型操作、それらの組合せ、及び同等のものである、取り出し物質から前記粒子を精製することを含むことができる。

10

【0047】

本書で開示される主題のいくつかの実施形態において、鋸造される前記物質は、ポリマー、溶液、モノマー、複数のモノマー、重合開始剤、重合触媒、無機前駆体、金属前駆体、医薬品、標識、磁性材料、常磁性体、リガンド、細胞透過性ペプチド、ポロジエン(po rogen)、界面活性剤、複数の非混和液、溶媒、及び荷電種からなる群から選ばれる。いくつかの実施形態によれば、前記粒子は、有機ポリマー、超吸水性樹脂、荷電粒子、高分子エレクトレット(ポリ(フッ化ビニリデン)、テフロン(登録商標)フッ素化(Teflon-fluorinated)エチレンプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン)、治療薬、薬物、非ウィルス遺伝子ベクター、DNA、RNA、RNAi、ウイルス粒子、多形体(polymorph)、それらの組合せ、及び同等のものを含む。

20

【0048】

いくつかの実施形態によれば、本書で開示される主題は、ナノスケール凹部を規定するパターン化(patterned)鋸型を準備し、前記ナノスケール凹部に鋸造される物質に前記ナノスケール凹部を浸漬し、前記物質を前記凹部に入り込ませ、及び前記物質から前記パターン化鋸型を取り除くことを含むナノ粒子の製造方法を含む。他の実施形態において、前記方法は、ナノスケール凹部を規定する鋸型を準備し、前記ナノスケール凹部内に鋸造される物質を前記鋸型上に配置し、及び前記物質を前記ナノスケール凹部に入り込ませることを含む。

【0049】

30

いくつかの実施形態において、前記方法は、鋸造される液体と鋸型モールドの間の接触角を所定の角度に設定し、前記鋸型モールド内に規定されるナノスケール凹部を前記液体が受動的に(passively)満たすようにすることを含む。いくつかの実施形態において、前記接触角は、前記液体に電圧を印加することによって変更される。

【0050】

いくつかの実施形態において、前記方法は、鋸型のナノスケール凹部内に鋸造される第1の物質を導入し、前記第1の物質の溶媒成分を前記ナノスケール凹部から蒸発させ、及び前記ナノスケール凹部内の前記第1の物質を硬化して粒子を形成することを含む。他の実施形態によれば、前記方法は、前記蒸発の後に、前記ナノスケール凹部に第2の物質を加え、前記第1の物質を硬化して2つの成分を有する粒子を形成することを含む。

40

【0051】

いくつかの実施形態によれば、前記方法は、ナノスケール凹部を規定する鋸型を準備し、鋸造される物質を前記鋸型上に配置し、及び前記物質に電圧を印加して前記物質が前記ナノスケール凹部に入り込むのを補助することを含む。いくつかの実施形態において、前記方法は、所定の透過性(permeability)を有しナノスケール凹部を規定する鋸型を構成し、所定の透過性を有する物質に前記鋸型を曝し、前記物質を前記ナノスケール凹部に入り込ませ、及び前記ナノスケール凹部内の前記物質を硬化させることを含む。

【0052】

さらに他の実施形態において、前記方法は、機能的分子インプリントを含む粒子を含み、前記粒子はモールドに対応した形状を有し、前記粒子が約100μm以下の大きさを持

50

つ。いくつかの実施形態において、前記大きさは、約 1 μ m 以下、約 1 nm から約 500 nm の間、約 50 nm から約 200 nm の間、約 80 nm から約 120 nm の間のいずれかである。いくつかの実施形態によれば、前記機能的分子インプリントは、鋳型のネガ像として配置される機能的モノマーを含む。一の実施形態において、前記粒子は分析物質である。いくつかの実施形態において、前記機能的分子インプリントは、実質的に鋳型の立体的及び化学的特性を有する。

【0053】

一の実施形態において、分析物質は、実質的に球形、実質的に非球形、実質的にウィルス形、実質的に細菌形、実質的にタンパク質形、実質的に細胞形、実質的に棒状、実質的に棒状で前記棒は直径約 200 nm 以下であるもの、実質的に対掌形、実質的に直角三角形、実質的に約 2 nm の厚みを持つ円盤状、実質的に約 2 nm 以上の厚みを持つ円盤状、実質的にブーメラン状、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる形状を有する粒子を含む。いくつかの実施形態において、前記粒子は、約 0.80 から約 1.20 の間の多分散指数 (poly dispersion index) を持つ複数の粒子である。他の実施形態において、前記粒子は、約 0.90 から約 1.10 の間の多分散指数を持つ複数の粒子である。さらに他の実施形態において、前記粒子は、約 0.95 から約 1.05 の間の多分散指数を持つ複数の粒子である。さらに他の実施形態において、前記粒子は、約 0.99 から約 1.01 の間の多分散指数を持つ複数の粒子である。他の実施形態において、前記分析物質は、約 0.999 から約 1.001 の間の多分散指数を持つ複数の粒子である粒子を含む。他の実施形態において、前記粒子は、単分散である複数の粒子である。

10

20

30

【0054】

いくつかの実施形態において、前記方法は、凹部を規定するペルフルオロポリエーテルの基材と機能的鋳型とを準備するステップと、物質を前記基材に塗布し、前記物質を硬化して粒子を形成するステップと、前記凹部から前記物質を除去するステップとを含み、前記凹部は少なくとも部分的にそこに露出される前記機能的鋳型を含み、前記粒子は前記機能的鋳型の分子インプリントを含む。いくつかの実施形態において、前記物質は機能的モノマーを含み、前記機能的モノマーは、酵素、タンパク質、抗生物質、抗原、ヌクレオチド配列、アミノ酸、薬物、生物製剤、核酸、それらの組合せからなる群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記ペルフルオロポリエーテルは、光硬化性ペルフルオロポリエーテル、熱硬化性ペルフルオロポリエーテル、及び光硬化性ペルフルオロポリエーテルと熱硬化性ペルフルオロポリエーテルの組合せからなる群から選ばれる。

【0055】

他の実施形態において、前記方法は、分子インプリントから鋳造された機能性粒子を含む。いくつかの実施形態において、前記機能性粒子は、さらに機能的モノマーを含む。いくつかの実施形態において、前記機能性粒子は、実質的に分子インプリント鋳型と同様な立体的及び化学的特性を有する。いくつかの実施形態によれば、前記機能性粒子の前記機能的モノマーは、実質的に前記分子インプリントの機能基のネガ像として配置される。他の実施形態において、前記分子インプリントは、酵素、タンパク質、抗生物質、抗原、ヌクレオチド配列、アミノ酸、薬物、生物製剤、核酸、及びそれらの組合せから選ばれる鋳型の分子インプリントである。

40

【0056】

いくつかの実施形態によれば、前記方法は、分子インプリントを規定し低表面エネルギー重合体物質を含む鋳型を準備し、物質と機能的モノマーとの混合物を前記分子インプリントに塗布し、前記混合物を硬化して重合された人工機能分子を形成し、前記分子インプリントから前記人工機能分子を除去することを含む。前記方法は又、前記混合物内の前記機能的モノマーを、前記機能的分子インプリントに対して反対側に配置させることを含むことができる。一の実施形態において、前記方法は、重合された人工機能分子で患者を治療することを含む。

【0057】

他の実施形態において、前記方法は、分子インプリントを規定し低表面エネルギー重合

50

体物質を含むパターン化鋳型を準備し、物質と機能的モノマーとの混合物を前記分子インプリントに塗布し、前記混合物を硬化して重合された人工機能分子を形成し、前記分子インプリントから前記重合された人工機能分子を除去し、治療効果のある量の前記重合された人工機能分子を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態によれば、前記重合された人工機能分子は、細胞膜と相互作用して患者を治療し、細胞内取り込みによって患者を治療し、免疫反応を引き起こして患者を治療し、細胞受容体と相互作用し、又は約100 μm以下の大きさである。

【0058】

いくつかの実施形態において、前記方法は、所定の形状と約100 μm以下の大きさを有し治療効果のある量の粒子を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、前記粒子は細胞内取り込みを受ける。いくつかの実施形態において、前記粒子は、前記粒子内に少なくとも部分的に包まれ又は前記粒子の外側に結合している治療薬又は診断薬を含む。他の実施形態において、前記方法は、薬物、生物製剤、抗癌治療剤、抗ウィルス治療剤、抗細菌学的治療剤、自己免疫治療剤、菌治療剤、精神治療薬、心臓脈管薬、血液調整剤、胃腸薬、呼吸器薬、抗関節炎剤、糖尿病薬、抗けいれん薬、骨代謝調整剤、多発性硬化症薬、ホルモン、尿路薬、免疫抑制剤、眼科用製品、ワクチン、鎮痛剤、性機能障害治療剤、麻酔薬、片頭痛薬、不妊剤、肥満治療薬、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる治療薬を含む。いくつかの実施形態において、前記診断薬は、造影剤、X線造影剤、MRI造影剤、超音波用剤、核医学用剤(nuclear agent)、放射性トレーサー、放射性医薬品、同位元素、造影剤(contrast agent)、蛍光標識、放射性標識及びそれらの組合せからなる群から選ばれる。前記方法の一の実施形態において、前記粒子は、約10 μm以下、直径約1 nmから1ミクロンの間、直径約1 nmから200 nmの間の群から選ばれる大きさである。一の実施形態において、前記粒子は、実質的に非球形、実質的にウィルス形、実質的に細菌形、実質的にタンパク質形、実質的に細胞形、実質的に棒状、実質的に対掌形、実質的に直角三角形、実質的に約2 nmの厚みを持つ円盤状、実質的に約2 nmから1 μmの間の厚みを持つ円盤状、及び実質的にブーメラン状である。他の実施形態において、前記粒子は、実質的に棒状であり前記棒は直径約200 nm以下である。他の実施形態において、前記粒子は実質的に被覆されている。さらに他の実施形態において、前記粒子は実質的に糖質ベースの被覆剤で被覆されている。さらに他の実施形態において、前記粒子は、有機材料を含む。一の実施形態において、前記粒子は、低表面エネルギー重合体物質を含むパターン化鋳型から鋳造される。

【0059】

いくつかの実施形態において、治療薬の運搬方法は、治療用化合物の粒子を形成し、前記粒子は所定の形状及び約100 μm以下の大きさを有し、及び前記粒子を顎顔面又は外科的調査(inquiry)部位へ投与することを含む。他の実施形態において、前記方法は、最大の大きさで100ミクロン以下の凹部を規定する物品を準備し、前記凹部に粒子を形成し、前記物品と前記粒子との間の親和力より大きい親和力を前記粒子に対して有する材料を前記物品に塗布し、及び前記材料が前記粒子に付着したままで前記物品から前記材料を分離することを含む、物品からナノ粒子を取り出す方法を含む。いくつかの実施形態において、前記方法は、前記粒子に対する前記材料の親和力を増大させるために前記材料を処理することを含む。他の実施形態において、前記方法は、前記物品、前記材料及びそれらの組合せの少なくともいずれかに力を加えることを含む。いくつかの実施形態において、前記処理は、前記材料の冷却を含み、前記材料の硬化、前記材料と前記粒子との間の親和力を増大させるため前記粒子の表面を化学的に修飾すること、前記粒子と前記材料との間の親和力を増大させるため前記材料の表面を化学的に修飾すること、UV処理、熱処理、及びそれらの組合せからなる群の1つを含む。いくつかの実施形態において、前記処理は、前記材料と前記粒子との間の化学的相互作用の増大、又は前記材料と前記粒子との間の物理的相互作用の増大を含む。いくつかの実施形態において、前記物理的相互作用は物理的取込みである。一の実施形態において、前記物品は、低表面エネルギー材料を含む。一の実施形態において、前記低表面エネルギー材料は、フルオロオレフィン材料、アクリレー

10

20

30

40

50

ト材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー(TPE)、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化工ポキシ樹脂、及びメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーからなる群から選ばれる材料を含む。一の実施形態において、前記材料は、炭水化物、エポキシ樹脂、ワックス、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ブチル、ポリシアノアクリレート、ポリメタクリル酸メチル、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる。

【0060】

本書で開示される主題のいくつかの実施形態によれば、前記方法は、凹部を規定すると共に、そこに形成される粒子を有する物品を準備し、分子の修飾基を含む溶液を前記粒子に塗布し、及び前記分子の修飾基の第1の部分と、前記粒子の表面の少なくとも一部の間の反応を促進するような、ナノ粒子の表面の修飾方法を含む。いくつかの実施形態において、前記分子の修飾基の第2の部分が未反応のままである。他の実施形態において、前記方法は、前記未反応の分子の修飾基を除去することを含む。いくつかの実施形態において、前記分子の修飾基が結合基を介して前記粒子に化学結合し、前記結合基は、硫化物、アミン、カルボン酸、酸塩化物、アルコール、アルケン、ハロゲン化アルキル、イソシアニ酸塩、イミダゾール、ハロゲン化物、アジド、及びアセチレンからなる群から選ばれることができる。いくつかの実施形態において、前記修飾基は、染料、蛍光標識、放射性標識、造影剤、リガンド、ペプチド、アプタマー、抗体、医薬品、タンパク質、DNA、RNA、siRNA及びそれらの断片からなる群から選ばれる。

10

【0061】

いくつかの実施形態によれば、物品から複数のナノ粒子を取り出すシステムは、大きさで約100ミクロン以下の複数の凹部を規定し、前記凹部に粒子が形成されている物品と、前記粒子と前記物品の間の親和力より大きい親和力を前記粒子に対して有する材料と、前記物品から前記粒子を分離するよう構成される塗布器(applicator)とを含む。いくつかの実施形態において、前記物品は、低表面エネルギー重合体物質を含む。いくつかの実施形態において、ナノ粒子の少なくとも一部を修飾するシステムは、大きさで約100ミクロン以下の凹部を規定し、前記凹部がそこに形成される粒子を有する物品と、分子の修飾基を有する溶液とを含み、前記溶液は前記粒子の少なくとも一部と接触して前記分子と前記粒子の間の反応を促進するよう構成される。

20

【0062】

他の実施形態において、本書で開示される主題の方法は、粒子の被覆方法を含む。いくつかの実施形態において、前記方法は糖質ベースの被覆剤で粒子を被覆することを含む。一の実施形態において、前記糖質ベースの被覆剤は、グルコース、蔗糖、マルトース、それらの誘導体、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記方法はシード(種)の被覆を含み、前記方法は、液体溶液にシード(種)を浮遊させ、約100μm以下の大きさの凹部を規定し低表面エネルギー重合体物質を含む鋳型上に、前記シードを含む前記液体溶液を沈殿させ、及び前記凹部内の前記液体溶液を硬化し、前記シードが前記硬化した液体溶液で被覆されるようにすることを含む。いくつかの実施形態において、前記被覆方法は、前記シードを含む溶液を前記凹部内に挟み込むため、表面を前記鋳型に係合させることを含む。いくつかの実施形態において、前記凹部は所定の形状又は大きさを有し、前記液体溶液はポリマーであり、又は前記液体溶液は水溶性ポリマーである。一の実施形態において、前記凹部は、前記凹部に堆積する液体溶液の量より大きな体積を有する。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、前記シードを含む硬化した液体溶液を取り出すことを含む。いくつかの実施形態によれば、前記シードを含む硬化した液体溶液は鋳型の物理的操作によって取り出され、硬化は前記物質からの溶媒の蒸発を含み、前記凹部内の前記物質はUV光で前記物質を処理することによって硬化され、前記凹部内の前記物質は化学プロセスによって硬化され、前記凹部内の前記物質は温度変化によって硬化され、前記凹部内の前記物質は、熱プロセス、蒸発プロセス、化学プロセス及び光プロセスからなる群の2又はそれ以上によって硬化される。いくつ

30

40

50

かの実施形態において、前記方法は、前記物質を硬化後に、前記シードを含む硬化した液体溶液を前記凹部から取り出すことを含む。いくつかの実施形態において、前記シードを含む硬化した液体溶液は、前記シードを含む硬化した液体溶液と前記鋳型の間の親和力より大きい親和力を、前記シードを含む硬化した液体溶液に対して有する物品によって取り出される。他の実施形態において、前記方法は、前記粒子を取り出した後、前記粒子を精製することを含む。

【0063】

いくつかの実施形態によれば、被覆されたシードは、液体溶液にシード（種）を浮遊させ、凹部を含む鋳型上に前記シードを含む前記液体溶液を堆積させ、及び凹部内の前記液体溶液を硬化し、前記シードが前記硬化した液体溶液で被覆されるようにすることを含むプロセスによって調製される。

10

【0064】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、モールドに対応した形状を有し最大の大きさで約100ミクロン以下の粒子を含み、前記粒子が識別特徴（identifying characteristic）を有する追跡用添加物を記述する。他の実施形態において、本書で開示される主題は、低表面エネルギーで非湿潤材料から形成され、大きさで約100ミクロン以下でかつ識別特徴を有するモールドの内部に物質を配置し、粒子を形成するため前記物質を硬化し、及び前記モールドから前記粒子を取り除くことを含む、追跡用添加物の製造方法を記述する。

【0065】

20

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、モールドに対応した形状で大きさが約100ミクロン以下の粒子を含む追跡用添加物（taggant）に結合したアイテム（item）を含み、前記粒子が識別特徴を有する保証（secure）アイテムを含む。いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、低表面エネルギーで非湿潤材料から形成され、大きさで約100ミクロン以下で、かつ識別特徴を有するモールドの内部に物質を配置し、粒子を形成するため前記物質を硬化し、前記モールドから前記粒子を取り除き、及び前記粒子をアイテム（item）に結合させることを含む、保証アイテムの製造方法を含む。さらに他の実施形態において、本書で開示される主題は、モールドに対応した形状で大きさが約100ミクロン以下であって、かつ識別特徴を有する粒子を含む追跡用添加物を製造し、保証されるべきアイテム（item）に前記追跡用添加物を組み入れ、検出する前記アイテムを分析して前記識別特徴を読み取り、及び前記識別特徴を期待される特徴と比較することを含む、アイテムを保証するためのシステムを含む。

30

【0066】

他の実施形態によれば、本書で開示される主題は、フォトリソグラフィを用いて構成されると共に寸法を合わせ、フォトレジストにより製造される追跡用添加物を含む識別粒子を記述する。いくつかの実施形態において、識別粒子は、低表面エネルギー重合体物質を含むモールドから鋳造され、実質的に平坦な表面を有する追跡用添加物を含む。他の実施形態によれば、前記識別粒子は、前記追跡用添加物の表面にボッシュ（Bosch）エッティング線、化学官能性、能動的センサー、それらの組み合わせ、及び同等のものを含む。本書で開示される主題のいくつかの実施形態によれば、ナノ粒子の識別方法は、所定の形状に構成されると共に寸法を合わせられた追跡用添加物を準備し、及び前記追跡用添加物の形状に従って前記追跡用添加物を認識することを含む。

40

【0067】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、低表面エネルギー重合体物質を含むと共に、ナノスケール凹部を規定する鋳型を準備し、前記ナノスケール凹部に受動的に入り込むよう前記鋳型の表面と所定の接触角を有する鋳造される液体を前記鋳型上に配置し、及び前記ナノスケール凹部内の前記液体から粒子を形成するプロセスによって形成されるナノ粒子を記述する。他の実施形態において、本書で開示される主題は、平均直径で約2ナノメートルから1ミリメートルの間の凹部を規定する第1表面を有する鋳型を準備し、鋳造される物質を前記第1表面に分注して前記物質が前記凹部を満たすようにし

50

、残った物質が実質的に前記凹部内に存在するよう、物質を前記第1表面から取り除き、及び前記凹部内に粒子が铸造されるよう、前記凹部内の前記物質を硬化させるプロセスによって形成されるナノ粒子を含む。一の実施形態において、前記ナノ粒子は、少なくとも1つの有機ポリマー、超吸水性樹脂、荷電粒子、高分子エレクトレット、治療薬、薬物、非ウィルス遺伝子ベクター、DNA、RNA、RNAi、ウイルス粒子、多形体(polymorph)、それらの組合せ、及び同等のものを含む。他の実施形態において、ナノ粒子の製造プロセスは、前記凹部内に含まれない物質を除去するため、前記第1表面に圧力を加えることを含む。一の実施形態において、前記鋳型の前記第1表面に係合するため、前記圧力は実質的に平面を有する。他の実施形態において、さらに前記プロセスは、前記第1表面から過剰な物質を除去した後でかつ前記凹部内の前記物質を硬化させる前に、前記第1表面から前記圧力を除去することを含む。他の実施形態において、前記鋳型は、回転シリンダー、プレス(press)、コンベヤーベルト、それらの組み合せ、及び同等のものからなる群から選ばれる。前記方法のさらに他の実施形態において、前記硬化は前記物質からの溶媒の蒸発を含む。

【0068】

一の実施形態において、前記凹部内の前記物質は、前記物質をUV光で処理することによって硬化させられる。他の実施形態において、前記凹部内の前記物質は、化学プロセスによって硬化させられる。さらに他の実施形態において、前記凹部内の前記物質は、温度変化によって硬化させられる。さらに他の実施形態において、前記凹部内の前記物質は、前記物質を熱エネルギーで処理することによって硬化させられる。他の実施形態において、前記凹部内の前記物質は、熱プロセス、蒸発プロセス、化学プロセス、及び光プロセスからなる群の2又はそれ以上によって硬化させられる。

【0069】

さらに他の実施形態において、前記方法は、前記物質を硬化した後、前記凹部から前記粒子を取り出すことを含む。さらに他の実施形態において、前記方法は、それが取り出された後、前記粒子を精製することを含む。一の実施形態において、前記精製は、遠心分離、分離、振動、重力、透析、濾過、ふるい、電気泳動、ガス流、磁気、静電選別、それらの組合せ、及び同等のものからなる群から選ばれる。

【0070】

一の実施形態において、前記粒子は、前記粒子と前記鋳型の間の親和力より大きい親和力を前記粒子に対して有する物品によって取り出される。他の実施形態において、前記粒子は、前記粒子を粘着性物質に接触させることによって取り出される。さらに他の実施形態において、前記方法は、それが取り出された後、前記粒子を精製することを含む。

【0071】

一の実施形態において、前記鋳型のための前記物質は、ポリマー材料を含む。他の実施形態において、前記鋳型のための前記物質は、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質を含む。さらに他の実施形態において、前記鋳型のための前記物質は、溶媒耐性を有するエラストマー材料を含む。さらなる実施形態において、前記鋳型は、ペルフルオロボリエーテル材料、シリコーン材料、フルオロオレフィン材料、アクリレート材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー(TPE)、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化ホキシ樹脂、及びメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーからなる群から選ばれる材料からなる群から選ばれる。

【0072】

いくつかの実施形態によれば、前記粒子は生体適合性材料を含む。前記生体適合性材料は、ポリ(エチレンギリコール)、ポリ(乳酸)、乳酸・グリコール酸共重合体、乳糖、ホスファチジルコリン、ポリラクチド、ポリグリコリド、ヒドロキシプロピルセルロース、ワックス、ポリエステル、ポリアンヒドリド(polyanhydride)、ポリアミド、リン基(based)ポリマー、ポリ(シアノアクリレート)、ポリウレタン、ポリ(オルトエステル)、ポリジヒドロピラン、ポリアセタール、生分解性高分子、ポリペプチド、ヒドロゲル、炭

10

20

30

40

50

水化物、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる。又、前記粒子は治療薬、診断用薬又はリンカー (linker) を含む。いくつかの実施形態において、前記治療薬は、前記粒子内で架橋生体適合性組成物と結合される。

【0073】

いくつかの実施形態によれば、前記架橋生体適合性組成物は、所定の時間以降は生体吸収されるよう構成されている。他の実施形態によれば、前記生体吸収性架橋体は、ジスルフィド基で機能化されたポリマーを含む。いくつかの実施形態において、前記生体適合性組成物は、約 0.5 以下の架橋密度を有し、他の実施形態において、前記生体適合性組成物は、約 0.5 以上の架橋密度を有する。いくつかの実施形態によれば、前記生体適合性組成物は、非生分解性基で機能化され、いくつかの実施形態において、前記生体適合性組成物は、生分解性基で機能化される。いくつかの実施形態において、前記生分解性基はジスルフィド基であってもよい。一の実施形態において、前記粒子は、前記刺激との反応によって少なくとも部分的に分解する。いくつかの実施形態において、前記刺激は、還元環境 (reducing environment) 、所定の pH、細胞副産物、又は細胞組成物を含む。

10

【0074】

いくつかの実施形態において、前記粒子又は前記粒子の組成物は所定の電荷を有する。他の実施形態において、前記粒子は所定のゼータ電位を有することができる。いくつかの実施形態において、前記粒子は刺激に反応するよう構成されている。前記刺激は、pH、放射線、酸化、還元、イオン強度、温度、交流磁場又は電場、音響力、超音波力、時間及びそれらの組合せからなる群から選ばれる。他の実施形態において、前記粒子は磁性材料を含む。いくつかの他の実施形態において、前記粒子の組成物は、さらに炭素-炭素結合を有する。

20

【0075】

いくつかの実施形態において、前記組成物は、荷電粒子、高分子エレクトレット (electret)、治療薬、非ウィルス遺伝子ベクター、ウイルス粒子、多形体 (polymorph)、又は超吸水性樹脂を含む。前記治療薬は、薬物、試薬、修飾剤 (modifier)、調整剤 (regulator)、治療 (therapy)、処置剤 (treatment) 及びそれらの組合せからなる群から選ばれることができる。前記組成物は、生物製剤、リガンド、オリゴペプチド、酵素、DNA、オリゴヌクレオチド、RNA、siRNA、癌治療剤、ウイルス治療剤、細菌学的治療剤、自己免疫治療剤、菌治療剤 (fungal treatment)、精神治療薬、心臓脈管薬、血液調整剤、胃腸薬、呼吸器薬、抗関節炎剤、糖尿病薬、抗けいれん薬、骨代謝調整剤、多発性硬化症薬、ホルモン、尿路薬、免疫抑制剤、眼科用製品、ワクチン、鎮痛剤、性機能障害治療剤、麻酔薬、片頭痛薬、不妊剤、肥満治療薬、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる治療薬も含むことができる。

30

【0076】

いくつかの実施形態において、前記組成物は、造影剤、X線造影剤、MRI 造影剤、超音波用剤、核医学用剤 (nuclear agent)、放射性トレーサー、放射性医薬品、同位元素、造影剤 (contrast agent)、蛍光標識、放射性標識及びそれらの組合せからなる群から選ばれる診断薬を含むことができる。他の実施形態において、前記粒子は ¹⁸F をさらに含む。

40

【0077】

他の実施形態において、前記組成物は、実質的に非球形、実質的にウイルス形、実質的に細菌形、実質的に細胞形、実質的に棒状、実質的に対掌形及びそれらの組合せからなる群から選ばれる形状を含むことができる。前記粒子の形状は、直径約 200 nm 以下の実質的に棒状からなる群から選ばれ得る。他の実施形態において、前記粒子の形状は、直径約 2 nm 以下の実質的に棒状からなる群から選ばれ得る。

【0078】

いくつかの実施形態によれば、前記組成物は、前記粒子に結合し、前記粒子に物理的に結合し、前記粒子に化学的に結合し、実質的に前記粒子内に包まれ、実質的に前記粒子内に少なくとも部分的に包まれ、又は前記粒子の外側に結合している治療薬又は診断薬又は

50

リンカーを有する。いくつかの実施形態において、前記粒子は標的リガンド (targeting ligand) によって機能化されることができる。

【0079】

いくつかの実施形態において、前記リンカーは、硫化物、アミン、カルボン酸、酸塩化物、アルコール、アルケン、ハロゲン化アルキル、イソシアニ酸塩、イミダゾール、ハロゲン化物、アジド、N-ヒドロキシスクシミジル (succimidyl) (NHS) エステル基、アセチレン、ジエチレントリアミンペント酢酸 (DPTA) 及びそれらの組合せからなる群から選ばれる。他の実施形態において、前記組成物は、前記リンカーに化学的に結合している修飾分子をさらに有する。前記修飾分子は、染料、蛍光標識、放射性標識、造影剤、リガンド、標的リガンド (targeting ligand)、ペプチド、アプタマー、抗体、医薬品、タンパク質、DNA、RNA、siRNA 及びそれらの断片からなる群から選ばれることができる。10

【0080】

いくつかの実施形態によれば、前記組成物は、実質的に同一の質量を持ち、実質的に単分散であり、大きさ又は形状において実質的に単分散であり、又は表面積において実質的に単分散である複数の粒子をさらに有する。いくつかの実施形態において、前記複数の粒子は、約0.80から約1.20の間の、約0.90から約1.10の間の、約0.95から約1.05の間の、約0.99から約1.01の間の、約0.999から約1.001の間の規格化されたサイズ分布を持つ。いくつかの実施形態によれば、前記規格化されたサイズ分布は、線形寸法サイズ、体積、3次元形状、表面積、質量及び形状からなる群から選ばれる。さらに他の実施形態において、前記複数の粒子は、表面積、体積、質量、3次元形状、又は最大幅の線形寸法において単分散である粒子を有する。20

【0081】

いくつかの実施形態において、前記粒子は約50μm以下の、約1nmから約10ミクロンの間の、又は約5nmから約1ミクロンの間の最大幅の大きさを有することができる。いくつかの実施形態において、前記粒子は、球体のそれより大きい、体積に対する表面積の比を持つ。

【0082】

いくつかの実施形態によれば、前記組成物は、ポリアクリレート、ポリアクリル酸、HEMA、中和 (neutralized) アクリレート、アクリル酸ナトリウム、アクリル酸アンモニウム、メタクリレート、ポリアクリルアミド、セルロース・エーテル、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリスクシンイミド、ポリアクリロニトリルポリマー、互いに混合又は架橋された前記ポリマーの組み合わせ、他のポリマーのモノマーと共に重合されたモノマーを有する前記ポリマーの組み合わせ、でんぶんと前記ポリマーの組み合わせ、及びそれらの組み合わせからなる群から選ばれる超吸水性樹脂を含むことができる。30

【0083】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、ナノ粒子の製造方法を含む。そのような方法によれば、ナノ粒子はモールドの凹部内の液体物質から製造されることができ、前記凹部を前記液体が受動的に (passively) 満たすよう、前記液体物質とモールドの間の接触角が構成され、前記粒子は250ミクロン以下の最大幅を有する。いくつかの実施形態において、前記液体物質は、前記凹部の端部とメニスカスを形成し、得られる粒子の一部が前記メニスカスによって規定されるレンズとして構成される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、その内部から前記粒子が製造された前記モールドの凹部の形状を反映する。いくつかの実施形態によれば、前記方法は、前記粒子となる前記物質の硬化も含む。いくつかの実施形態において、前記硬化は、蒸発、又は担体物質の蒸発であることができる。蒸発は、水溶性接着剤、アセトン溶解性接着剤、及び有機溶媒溶解性接着剤からなる群の1又はそれ以上の蒸発であることができる。40

【0084】

他の実施形態によれば、本書の開示の粒子が製造される前記モールドは、約23dyn/cm50

以下の、約 1.9 dyn/cm 以下の、約 1.5 dyn/cm 以下の、約 1.2 dyn/cm 以下の、又は約 8 dyn/cm 以下の表面エネルギーを有する低表面エネルギー重合体物質を含む。

【0085】

いくつかの実施形態によれば、本発明の方法は、前記粒子に結合基を結合させることを含み、前記結合基は、硫化物、アミン、カルボン酸、酸塩化物、アルコール、アルケン、ハロゲン化アルキル、イソシアニ酸塩、イミダゾール、ハロゲン化物、ジエチレントリアミンペント酢酸 (DPTA)、アジド、アセチレン、N-ヒドロキシスクシミジル (succimidyl) (NHS) エステル基、及びそれらの組合せからなる群から選ばれ得る。

【0086】

他の実施形態において、粒子のシステムは、診断、検査、サンプリング、管理、包装、輸送、出荷、及び同等のものに利用することができる。いくつかの実施形態において、前記システムは、平らで滑らかな表面のような基材に粒子を結合することを含む。いくつかの実施形態において、前記システムはさらに、前記基材上に 2 次元的に配列された複数の粒子を含む。いくつかの実施形態において、前記粒子は、薬物、試薬、反応剤、及びそれらの組合せからなる群から選ばれる活性剤を含む。

【0087】

本書で開示される主題の実施形態が説明され、新規な特徴及び優位性が明らかとなる添付の図に対する言及がされる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0088】

本書で開示される主題は、典型的な実施形態が示される以下の添付の例を参照してさらに十分に記述される。しかしながら、本書で開示される主題は、異なる形態で具体化することができ、ここに示したものに限定されるとみなされるべきでない。むしろ、本開示が完全かつ徹底的であり、これらの実施形態の範囲が当業者に伝わるよう、これらの実施形態が提供される。

【0089】

他に定義されない限り、本書で開示される主題が属し、ここで使用される全ての技術的及び科学的用語は、通常の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を持つ。ここに言及される全ての出版物、特許出願、特許及び他の参考資料は、参照することにより全体として本書に援用される。

【0090】

明細書及び請求の範囲を通して、所定の化学式又は名称は、全ての光学及び立体異性体の他、それらの異性体及び混合物が存在する場合にはラセミ混合物も含む。

【0091】

I. 材料

本書で開示される主題は、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質を概して記述し、この低表面エネルギー重合体物質は、マスター鋳型の上に低粘度液体物質を鋳造した後、前記低粘度液体物質を硬化させ、マイクロ-及びナノスケールのレプリカ鋳造のような高分解能のソフトリソグラフィー又はインプリントリソグラフィー用途に用いられるパターン化 (patterned) 鋳型を形成して得られる。いくつかの実施形態では、前記パターン化鋳型又はモールドは、例えばフッ素化エラストマーベース材料などのフッ素重合体のような、但しこれに限られない溶媒耐性を有するエラストマーベース材料を含む。

【0092】

さらに、本書で開示される主題は、弾性モールドを用いて忠実度の高い形を作る有機材料のナノ-接触 (nano-contact) 鋳造を記述する。従って、本書で開示される主題は、ソフトリソグラフィー又はインプリントリソグラフィー技術を用い、独立で他に類のない実質的にあらゆる形状のマイクロ-及びナノ構造を製造する方法を記述する。典型的なマイクロ-及びナノ構造は、マイクロ-及びナノ粒子、並びにマイクロ-及びナノパターン化 (patterned) 基材を含むが、これらに限られない。

【0093】

10

20

30

40

50

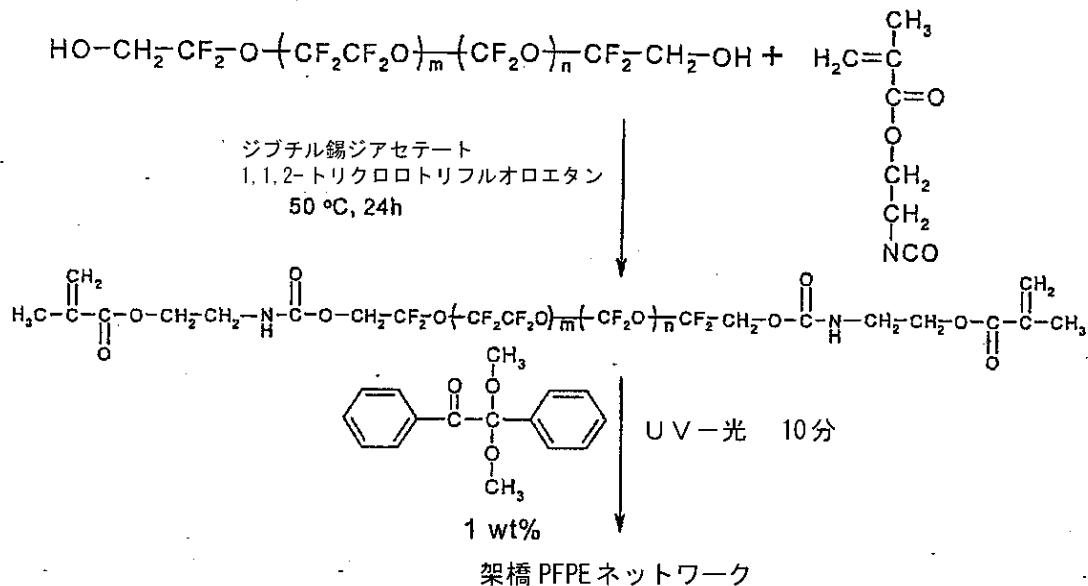
本書で開示される主題によって記述されるナノ構造は、半導体デバイス製造のためのスカム層の無い铸造エッチバリア(etch barrier)；結晶；ディスプレイ用材料；光電池；太陽電池デバイス；光電子デバイス；ルーター；回折格子；無線ICタグ(RFID)デバイス；触媒；フィラー及び添加剤；解毒剤；エッチバリア(etch barrier)；原子間力顯微鏡(STM)チップ；ナノマシンの一部；薬物又は遺伝物質のような治療薬の運搬；化粧品；化学機械平坦化(CMP)粒子；多孔質粒子及びナノテクノロジー工業を可能にする実質的にあらゆる種類の形状のような半導体製造を含むがこれらに限られない、いろいろな用途に用いられ得る。

【0094】

典型的な溶媒耐性を有するエラストマーベース材料は、フッ素化エラストマーベース材料を含むがこれに限られない。ここで使用される「溶媒耐性を有する」という用語は、一般的の炭化水素ベースの有機溶媒、又は酸性若しくは塩基性水溶液に膨潤も溶解もしないエラストマー材料のような材料をいう。典型的なフッ素化エラストマーベース材料は、ペルフルオロポリエーテル(PFPE)ベース材料を含むがこれに限られない。光硬化性の液体PFPEは、ソフトリソグラフィーのための好ましい特性を示す。有効なPFPEの合成及び光硬化の代表的な機構は、スキーム1で与えられる。

【0095】

【化1】



スキーム1. 機能化ペルフルオロポリエーテルの合成と光硬化

【0096】

他の実施形態によれば、本書で開示される主題に従う材料は、1又はそれ以上の光硬化性成分、熱硬化性成分、及びそれらの混合物を含む。一実施形態において、前記光硬化性成分は前記熱硬化性成分から独立しており、前記材料が複数の硬化を行えるようになっている。例えば層状のデバイスを形成する際、複数の硬化を行える材料は有用である。例えば、光硬化性成分と熱硬化性成分を有する液体物質は、例えば光硬化プロセス又は熱硬化プロセスを通して第1のデバイスを形成するための第1の硬化を行うことができる。その後、光硬化又は熱硬化された第1のデバイスは、それと同じ材料、又はそれと類似であって熱硬化若しくは光硬化されて前記第1のデバイスの材料に結合する実質的に任意の材料からなる第2のデバイスに付着することができる。前記第1のデバイスと前記第2のデバイスとを互いに隣接して配置し、前記第1及び第2のデバイスを熱硬化又は光硬化プロセスに曝すことにより、前記第1の硬化によって活性化されなかつたいずれかの成分が次の硬化ステップで硬化され得る。その後、光硬化プロセスによって不活性のままであった前記第1のデバイスの熱硬化性成分、又は第1の熱硬化プロセスによって不活性のままで

10

20

30

40

50

あった前記第1のデバイスの光硬化性成分は活性化され、前記第2のデバイスに結合する。それにより、前記第1及び第2のデバイスは互いに接着される。硬化プロセスの順序は独立であり、熱硬化が最初に生じた後に光硬化が続いてもよく、又は光硬化が最初に生じた後に熱硬化が続いてもよいことは当業者によって理解されるであろう。

【0097】

さらに他の実施形態によれば、前記材料が複数の独立した熱硬化を受けるよう、前記材料に複数の熱硬化性成分が含まれていてもよい。例えば、前記材料が第1の温度範囲で第1の熱硬化を行い、第2の温度範囲で第2の熱硬化を行えるよう、前記複数の熱硬化性成分が異なる活性化温度範囲を持っていてもよい。

【0098】

さらに他の実施形態によれば、前記材料が複数の独立した光硬化を受けるよう、前記材料に複数の独立した光硬化性成分が含まれていてもよい。例えば、前記材料が第1の波長範囲で第1の光硬化を行い、第2の波長範囲で第2の光硬化を行えるよう、前記複数の光硬化性成分が異なる活性化波長範囲を持っていてもよい。

【0099】

いくつかの実施形態によれば、ポリマー又は他の材料、溶液、分散液 (dispersion)、または同様のものの硬化は、例えば重合のような化学反応、相変化、融解転移 (例えば融点より上の铸造、及び硬化のための铸造後の冷却)、蒸発、それらの組合せ、及び同様のものによる硬化を含む。

【0100】

有効なペルフルオロポリエーテルのさらなる合成機構は、7.6を通して実施例7.1に与えられる。

【0101】

一実施形態によれば、P F P E 材料は約30 mN/m以下の表面エネルギーを有する。他の実施形態によれば、P F P E の表面エネルギーは約10 mN/mから約20 mN/mの間にある。他の実施形態によれば、P F P E は約12 mN/mから約15 mN/mの間にある低表面エネルギーを有する。P F P E は毒性がなく、UV透過性であり、かつガス透過性が高く；解放 (release) 特性及び耐膨潤性に優れ、固くて耐久性があり、高度にフッ素化されたエラストマーに硬化される。これらの材料の特性は、添加剤、充填剤 (fillers)、反応性コモノマー (co-monomers)、及び官能付与剤を慎重に選ぶことにより、広範囲にわたって調整することができる。変更することが好ましいこのような特性は、弾性率 (modulus)、引き裂き強度、表面エネルギー、透過性、機能性、硬化方法、溶解度及び膨潤特性及び同様のものを含むが、これらに限られない。本書で開示されるP F P E 材料の非膨潤特性及び易解放特性は、実質的に任意の材料からナノ構造が製造されるのを可能にする。さらに、本書で開示される主題は、ナノ構造を工業的スケールで製造するのを可能にする大規模なローラー若しくはコンベアベルト技術、又は高速プレス (stamping) に拡張できる。

【0102】

いくつかの実施形態において、パターン化铸造型は、マスター铸造型の上に低粘度液体物質を铸造した後、パターン化铸造型を形成するため前記低粘度液体物質を硬化して得られ、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質を含む。いくつかの実施形態において、前記パターン化铸造型は、溶媒耐性を有するエラストマー材料を含む。

【0103】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパターン化铸造型及び基材は、ペルフルオロポリエーテル材料、フルオロオレフィン材料、アクリレート材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー (TPE)、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化ホキシ樹脂、及びメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーを含む群から選ばれる材料を含む。

【0104】

いくつかの実施形態において、ペルフルオロポリエーテル材料は、

10

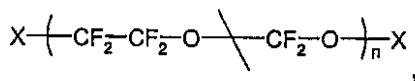
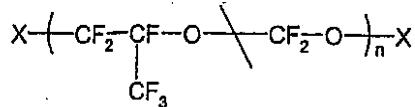
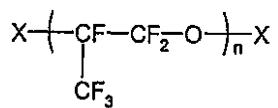
20

30

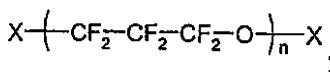
40

50

【化2】



及び



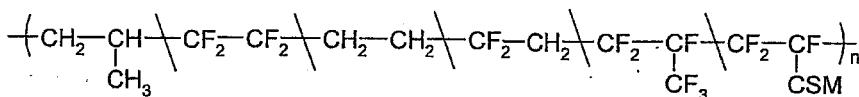
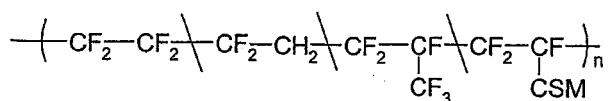
:を含む群から選ばれる骨格構造を有する。

ここで、Xは存在しても存在しなくてもよく、存在する場合はエンドキャップ (endcap 10 ping) 基を含む。

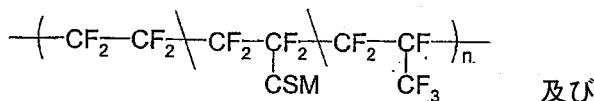
【0105】

いくつかの実施形態において、フルオロオレフィン材料は、

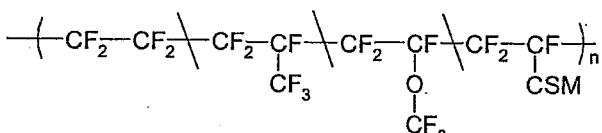
【化3】



20



及び



30

:を含む群から選ばれる。

ここで、CSMは硬化部位モノマーを含む。

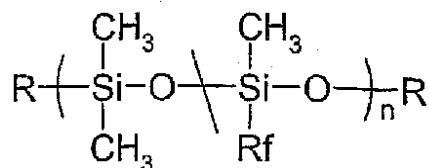
【0106】

いくつかの実施形態において、フルオロオレフィン材料は、テトラフルオロエチレン、フッ化ビニリデン、ヘキサフルオロプロピレン、2,2-ビス(トリフルオロメチル)-4,5-ジフルオロ-1,3-ジオキソール、官能性フルオロオレフィン、官能性アクリルモノマー、及び官能性メタクリルモノマーを含むモノマーから製造される。

【0107】

いくつかの実施形態において、シリコーン材料は、以下の構造:

【化4】



40

を有するフッ化アルキル官能化ポリジメチルシロキサン(PDMS)を含む。

ここで、Rはアクリレート、メタクリレート及びビニル基を含む群から選ばれ;

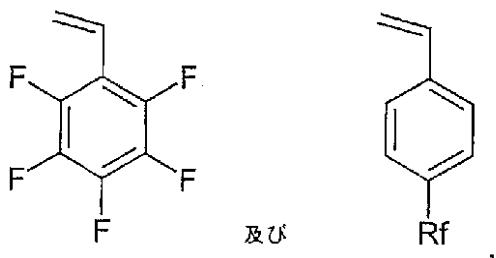
Rfはフッ化アルキル鎖を含む。

【0108】

いくつかの実施形態において、スチレン材料は:

50

【化5】



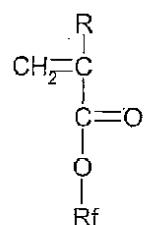
を有する群から選ばれるフッ化スチレンモノマーを含む。

ここで、Rfはフッ化アルキル鎖を含む。

【0109】

いくつかの実施形態において、アクリレート材料は、以下の構造：

【化6】



10

を有するフッ化アクリレート又はフッ化メタクリレートを含む。

ここで、RはH、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールを含む群から選ばれ；及び

Rfはフッ化アルキル鎖を含む。

【0110】

いくつかの実施形態において、トリアジンフルオロ重合体は、フッ素化モノマーを含む。いくつかの実施形態において、メタセシス重合反応によって重合または架橋される前記フッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーは、官能化オレフィンを含む。いくつかの実施形態において、前記官能化オレフィンは、官能化環状オレフィンを含む。

30

【0111】

いくつかの実施形態において、フッ素重合体は、硬化後さらにフッ素処理される。いくつかの実施形態において、前記フッ素重合体は、硬化後に元素(elemental)フッ素に曝される。

【0112】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパターン化鋳型及び基材は、約18 mN/m以下の表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパターン化鋳型及び基材は、約15 mN/m以下の表面エネルギーを有する。さらに他の実施形態によれば、前記パターン化鋳型及び/又は基材は、約10 mN/mから約20 mN/mの間の表面エネルギーを有する。他の実施形態によれば、前記パターン化鋳型及び/又は基材は、約12 mN/mから約15 mN/mの間の低表面エネルギーを有する。

40

【0113】

特性の観点から見れば、これらの鋳造材料の正確な特性は、前記材料を製造するために用いられる成分の組成を調整することによって調整可能である。特に、弾性率(modulus)は、低い値(およそ1 MPa)から数GPaまで調整可能である。

【0114】

I I . 単離した(isolated)マイクロ-及び/又はナノ粒子の形成

いくつかの実施形態において本書で開示される主題は、単離した(isolated)マイクロ-及び/又はナノ粒子の形成方法を提供する。いくつかの実施形態において、プロセスは最

50

初にパターン化基材を形成することを含む。次に図1Aを見ると、パターン化マスター100が提供される。パターン化マスター100は、複数の非凹部表面領域102と、複数の凹部104とを含む。いくつかの実施形態において、パターン化マスター100は、パターン化マスター100を形成するため所定のパターンにエッチングされたシリコンウェハのような、エッチングされた基材を含む。

【0115】

図1Bを参照すると、例えば、PFPEベースの前駆体のような液体フッ素重合体組成物である液体物質106がパターン化マスター100の上に注がれる。液体物質106は、例えばUV光、化学線、又は同様のものへの暴露のような処理プロセスTrによって処理され、それによって前記所定のパターン内に処理された液体物質108が形成される。

10

【0116】

次に図1C及び1Dを参照すると、パターン化マスター100から取り外すため、処理された液体物質108に力Frが加えられる。図1C及び1Dに示すように、処理された液体物質108は、パターン化マスター100の複数の非凹部表面領域102の鏡像となる複数の凹部110を含む。図1C及び1Dを続けることで、処理された液体物質108は、パターン化マスター100の複数の凹部104の鏡像となる複数の第1のパターン化表面領域112を含む。次に、処理された液体物質108は、ソフトリソグラフィー及びインプリントリソグラフィー用途のためのパターン化鋳型として使用されることができる。従って、処理された液体物質108は、単離した(isolated)マイクロ-及びナノ粒子の形成のためのパターン化鋳型として使用されることができる。図1A-1D, 2A-2E, 及び3A-3Fにおいて、可能であれば、同様な構成に対する番号配置は全体を通してそのままにしている。

20

【0117】

図2Aを参照すると、いくつかの実施形態において、例えばシリコンウェハである基材200は、非湿潤物質202で処理又は被覆されている。いくつかの実施形態において、非湿潤物質202はエラストマーを含み(そのような溶媒耐性を有するエラストマーは、PFPEエラストマーを含むがこれに限られない)、基材200の表面に薄い非湿潤層を形成するため、それはさらにUV光に曝されると共に硬化させられる。又、例えば、アルキル-若しくはフルオロアルキル-シラン、又は他の表面処理剤のような小分子である非湿潤剤202で基材200を処理することによって、基材200を非湿潤性にすることもできる。図2Aに続き、所定の粒子がそこから形成される硬化性の樹脂、モノマー又は溶液の液滴204が、被覆された基材200上に配置される。

30

【0118】

次に、図2A及び図2Bを参照すると、パターン化鋳型108(図1Dに示す)が粒子前駆体物質の液滴204に接触し、液滴204がパターン化鋳型108の複数の凹状領域110を満たす。

【0119】

次に、図2C及び図2Dを参照すると、力Faがパターン化鋳型108に加えられる。特定の理論に拘束されるのを希望しないが、力Faが一旦加えられると、パターン化鋳型108の非湿潤的性質と基材200の処理され又は被覆された表面とで共同し、基材200上の非湿潤性被覆又は表面処理202に対するパターン化鋳型108の親和力は、凹状領域110以外のすべての領域から液滴204を排除させる。さらに、液滴204を挟み込む非湿潤性又は濡れ性の低い物質202が基本的に存在しない実施形態においては、対象を相互に接続する「スカム(scum)」層構造が型押し(stamp)される。

40

【0120】

図2C及び2Dを続けることで、例えば樹脂、モノマー、溶媒、それらの組合せ又はそれと同様のものであり凹状領域110を満たす前記粒子前駆体物質は、例えばパターン化鋳型108を通した光硬化、UV光処理若しくは化学線処理、又は加圧下での熱硬化である処理プロセスTrによって処理され、複数のマイクロ-及び/又はナノ粒子206を形成する。いくつかの実施形態において、ポリマー、有機組成物、又は無機組成物を含むが

50

これらに限定されない材料が溶媒に溶解され、パターン化鋳型 108 を用いてパターンが形成され、前記溶媒が放出される。

【0121】

図 2 C 及び 2 D を続けることで、凹状領域 110 を満たす前記材料が一旦処理されると、パターン化鋳型 108 は基材 200 から除去される。マイクロ-及び / 又はナノ粒子 206 は、パターン化鋳型 108 の凹状領域 110 に閉じ込められる。いくつかの実施形態において、パターン化鋳型 108 が一旦除去されると、マイクロ-及び / 又はナノ粒子 206 は基材 200 上の所定領域に保持されることができる。この実施形態は、基本的にスカム層が存在しない形体がエッティングバリア、又は伝導層、半導電層若しくは誘電層として直接に用いられ得る半導体デバイスの製造に用いることができ、従来の高価なフォトリソグラフィープロセスを用いる必要性を軽減又は低減する。

10

【0122】

次に、図 2 D 及び図 2 E を参照すると、(1) 粒子 206 に対する親和力を有する表面上にパターン化鋳型 108 を貼り付ける；(2) パターン化鋳型 108 を変形させ、又は前記粒子 206 がパターン化鋳型 108 から自然に離されるよう、超音波処理を含む他の機械的方法を用いる；(3) 超臨界二酸化炭素、又は前記粒子 206 を押し出す他の溶媒を用い、パターン化鋳型 108 を可逆的に膨潤させる；(4) 前記粒子 206 に対する親和力を有する溶媒でパターン化鋳型 108 を洗浄し、さらに粒子 206 をパターン化鋳型 108 から取出して洗浄する；(5) 硬化した際に粒子 206 を物理的に取り込む液体にパターン化鋳型 108 を付ける；(6) 硬化した際に粒子 206 と化学的及び / 又は物理的相互作用を生じる物質にパターン化鋳型 108 を付ける、ことを含むがこれらに限定されない種々の方法によって：マイクロ-及び / 又はナノ粒子 206 がパターン化鋳型 108 から除去され、独立した粒子を与える。

20

【0123】

いくつかの実施形態において、粒子を製造及び取り出し方法はバッチプロセスを含む。いくつかの実施形態において、前記バッチプロセスは、半バッチプロセス及び連続バッチプロセスの 1 つから選ばれる。次に、図 2 F を参照すると、粒子 206 が連続プロセスで製造される、本書で開示される主題の実施形態が図式的に表される。装置 199 はプロセスを実行するために設けられる。実際、図 2 F は粒子の連続プロセスを図式的に表すが、本書で開示される主題に従い、かつ当業者による本書で開示される主題の検討に基づき、装置 199 はバッチプロセス、及び連続的又はバッチ式での基材上へのパターン形成の提供に適合することができる。

30

【0124】

図 2 F を続けることで、容器 203 を経由して液体物質の液滴 204 が基材 200' に塗布される。基材 200' は非湿潤剤で被覆することができ、又は被覆しないことができる。基材 200' 及びパターン化鋳型 108' は、互いに間隔をあけた関係で位置すると共に、液滴 204 がパターン化鋳型 108' と基材 200' の間に運搬されるよう、互いに操作可能に配置される。運搬は、コントローラ 201 と有効に通信するブーリー 208 の供給によって容易となる。典型的な非限定の例として知られるコントローラ 201 は、コンピュータシステム、適切なソフトウェア、電源、線源、及び / 又は装置 199 の機能を制御する他の適切な装置を含むことができる。このように、コントローラ 201 は、パターン化鋳型 108' と基材 200' の間に液滴 204 を運搬するブーリー 208 の操作及び他の制御のための電源を提供する。粒子 206 は、同様にコントローラ 201 によって制御される処理プロセス T_R によって、基材 200' とパターン化鋳型 108' の間に形成及び処理される。粒子 206 は、同様にコントローラ 201 によって制御される検査装置 210 内に収集される。検査装置 210 は、粒子 206 の 1 又はそれ以上の特性の検査、測定、並びに検査及び測定の両方のうち、いずれかを提供する。検査装置 210 の典型的な例は、本書の他の部分で開示される。

40

【0125】

本書に記述される粒子取り出し方法を例示する他の実施形態のため、図 37A-37F 及び図 38

50

A-38Gが参照される。図37A-37C及び図38A-38Cにおいて、本書に記述される実施形態に従つて製造される粒子は、物品3700、3800に接触したままである。前記物品3700、3800は、それぞれ粒子3705及び3805に対する親和力を有し、又は、次の粒子の製造で前記粒子は単に型の凹部に残る。一の実施形態において、物品3700は本書に記述されるパターン化鋳型又はモールドであり、物品3800は本書に記述される基材である。

【0126】

図37D-37F及び図38D-38Gを参照すると、粒子3705及び3805に対する親和力を有する材料3720、3820は、粒子3705及び3805に接触し、一方で粒子3705及び3805は、物品3700、3800と連絡を保っている。図37Dの実施形態において、材料3720は表面3710上に配置されている。図38Dの実施形態において、材料3820は、粒子3820を有する物品3800に直接塗布されている。図37E,38Dに示されるように、いくつかの実施形態において物品3700、3800は、材料3720、3820に嵌合接触(engaging contact)して配置されている。一実施形態において、材料3720、3820は、実質的に全ての粒子3705、3805の少なくとも一部を覆うよう、そこに分散させられ、一方で粒子3705、3805は物品3700、3800(例えば、パターン化鋳型)と連絡している。図37F及び38Fに示される一実施形態において、物品3700、3800は実質的に材料3720、3820から引き離されている。一実施形態において、材料3720、3820は、物品3700、3800と粒子3705、3805の間のあらゆる親和力より大きい親和力を粒子3705、3805に対して有する。図37F及び38Fにおいて、材料3720、3820からの物品3700、3800の分離は、それによって物品3700、3800から粒子3705、3805を解放し、粒子3705、3805を材料3720、3820と結びつける。

【0127】

一実施形態において、材料3720、3820は、粒子3705及び3805に対する親和力を有する。例えば、材料3720、3820は、それが粒子3705及び3805に塗布された時に、前記粒子が物品3700、3800よりも材料3720、3820との結び付きを保つような、接着性又は粘着性の表面を含むことができる。他の実施形態において、材料3720、3820は、物品3700、3800と接触させられた後に変化する。いくつかの実施形態において、その変化は材料3705、3805の固有の特性である。他の実施形態において、材料3705、3805は変化を生じさせるように処理される。例えば、一実施形態において、材料3720、3820は、物品3700、3800と接触させられた後に硬化するエポキシである。このように、硬化したエポキシから物品3700、3800が剥がされると、粒子3705、3805はエポキシと嵌め合いを維持し、物品3700、3800と係合しない。他の実施形態において、材料3720、3820は、冷却されて氷を形成する水である。このように、物品3700、3800が氷から剥がされると、粒子3705、3805は前記氷と結び付き、物品3700、3800とは結び付かない。一実施形態において、氷と結合している前記粒子は、粒子3705、3805が濃縮された液体を生成するために溶かされることができる。いくつかの実施形態において、材料3705、3805は、制限なしに1又はそれ以上の炭水化物、エポキシ樹脂、ワックス、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ブチル、ポリシアノアクリレート、及びポリメタクリル酸メチルを含む。いくつかの実施形態において、材料3720、3820は、制限なしに1又はそれ以上の液体、溶液、粉末、粒状物質、半固体物質、懸濁液、それらの組合せ、又はそれと同等なものを含む。

【0128】

このようにして、いくつかの実施形態において、1又はそれ以上の粒子の形成及び取り出し方法は：

(a) そこに形成される複数の凹状領域を有する第1のパターン化鋳型表面を含むパターン化鋳型と基材とを準備し；

(b)

10

20

30

40

50

(i) 前記第1のパターン化鋳型表面；
 (ii) 前記複数の凹状領域；及び／又は
 (iii) 基材；
 の少なくとも1つの内部又はその上に一定量(a volume of)の液体物質を配置し；及び
 (c)
 (i) 前記パターン化鋳型表面を前記基材と接触させて前記液体物質を処理し；
 及び
 (ii) 前記液体物質を処理する
 のうちいずれかによって1又はそれ以上の粒子を形成することを含む。

【0129】

10

いくつかの実施形態において、前記複数の凹状領域は複数の空洞を含む。いくつかの実施形態において、前記複数の空洞は複数の構造的形体を含む。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約10ミクロンから約1ナノメートルの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約1ミクロンから約100nmの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約100nmから約1nmの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、水平面及び垂直面の両方に大きさを有する。

【0130】

いくつかの実施形態において、前記パターン化鋳型表面と前記基材とが所定の位置で互いに面するよう、前記方法は、前記パターン化鋳型と前記基材とを互いに間隔をあけた関係で配置することを含む。

20

【0131】

いくつかの実施形態において、前記パターン化鋳型又は前記基材のいずれかの上に前記一定量の液体物質を配置することは、展着(spreading)プロセスによって調整される。

いくつかの実施形態において、前記展着プロセスは：

(a) 前記パターン化鋳型及び前記基材のいずれかの上に第1の量の液体物質を配置してその液体物質の層を形成し；及び

(b)

(i) 前記パターン化鋳型及び前記基材のいずれかの上の前記液体物質の層から第2の量の液体物質を除去し；及び

30

(ii) 前記パターン化鋳型及び前記基材のいずれかの上の第3の量の液体物質を残すため前記液体物質の層を横切って用具を引く(draw)：ことを含む。

【0132】

いくつかの実施形態において、前記液体物質の層に物品が接触し、それによって前記パターン化物質及び前記基材のいずれかから前記液体物質を除去するため、前記物品に力が加えられる。いくつかの実施形態において、前記物品は、ローラー、「スキージ(squeeg ee)」ブレード式装置、非平面ポリマーパッド、それらの組合わせ、又はそれと同様のものを含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記液体物質はいくつかの他の機械的器具によって除去される。

【0133】

40

いくつかの実施形態において、前記基材と前記パターン化鋳型表面の接触は、配置された液体物質の全てを基本的に前記パターン化鋳型表面と前記基材の間から引き離す。

【0134】

いくつかの実施形態において、前記液体物質の処理は、熱プロセス、相変化、蒸発プロセス、光化学プロセス、及び化学プロセスを含む群から選ばれるプロセスを含む。

【0135】

いくつかの実施形態において、以下に詳細に記述するように、前記方法はさらに：

(a)

(i) 前記パターン化鋳型表面に接触圧を加え；及び

(ii) 前記鋳型を通して第2の一定量の前記液体物質を蒸発又は浸透させる；

50

いずれかによって前記複数の凹状領域に配置された前記液体物質の体積を低減し：

- (b) 前記パターン化鋳型表面に加えられた前記接触圧を除去し；
- (c) 前記パターン化鋳型表面の前記凹状領域内にガスを導入し；
- (d) 前記パターン化鋳型表面の前記凹状領域内で1又はそれ以上の粒子を形成するよう、前記液体物質を処理し；及び
- (e) 前記1又はそれ以上の粒子を解放することを含む。

【0136】

いくつかの実施形態において、前記1又はそれ以上の粒子の解放は：

- (a) 前記パターン化鋳型を、前記1又はそれ以上の粒子に対する親和力を有する基材に貼り付け；

10

- (b) 前記1又はそれ以上の粒子が前記パターン化鋳型から解放されるよう、前記パターン化鋳型を変形させ；

- (c) 第1の溶媒で前記パターン化鋳型を膨潤させて前記1又はそれ以上の粒子を押し出し；

- (d) 前記1又はそれ以上の粒子に対する親和力を有する第2の溶媒で前記パターン化鋳型を洗浄し、

- (e) 前記1又はそれ以上の粒子に機械的力を加え；

- (f) 硬化した際に粒子を物理的に取り込む液体に前記パターン化鋳型を付け；及び

- (g) 硬化した際に粒子と化学的及び/又は物理的相互作用を生じる物質に前記パターン化鋳型を付ける

20

ことの少なくとも1つによって行われる。

【0137】

いくつかの実施形態において、前記機械的力は、前記1又はそれ以上の粒子にドクターブレード及びブラシのいずれかを接触させることによって加えられる。いくつかの実施形態において、前記機械的力は、超音波、巨大音響(megasonic)、静電気、又は磁気的手段によって加えられる。

【0138】

いくつかの実施形態において、前記方法は、前記粒子の取り出し又は収集を含む。いくつかの実施形態において、前記粒子の取り出し又は収集は、ドクターブレードによる削り取り(削り落とし段階)、ブラシプロセス、溶解プロセス、超音波プロセス、巨大音響(megasonic)プロセス、静電気プロセス、及び磁気プロセスを含む群から選ばれるプロセスを含む。いくつかの実施形態において、前記粒子の取り出し又は収集は、前記粒子に対する親和力を有する物質を、前記粒子の表面の少なくとも一部に当てるなどを含む。いくつかの実施形態において、前記物質は接着性又は粘着性の表面を含む。いくつかの実施形態において、前記物質は、制限なしに1又はそれ以上の炭水化物、エポキシ樹脂、ワックス、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ブチル、ポリシアノアクリレート、ポリメタクリル酸ヒドロキシエチル、ポリアクリル酸、及びポリメタクリル酸メチルを含む。いくつかの実施形態において、前記粒子の取り出し又は収集は、氷(例えば、前記粒子に接触する)を形成するための水の冷却を含む。いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、本書で記述される方法によって形成される粒子又は複数の粒子を記述する。いくつかの実施形態において、前記複数の粒子は、複数の単分散粒子を含む。いくつかの実施形態によれば、単分散粒子は、規格化されたサイズ分布許容限度の範囲内に入るという物理的形体を有する粒子である。いくつかの実施形態によれば、分析されるサイズ特性又はパラメータは、表面積、外周、線寸法、質量、体積、3次元形状、形状、又はそれと同様なものである。

30

【0139】

いくつかの実施形態によれば、前記粒子は、約0.80から約1.20の間、約0.90から約1.10の間、約0.95から約1.05の間、約0.99から約1.01の間、約0.999から約1.001の間、それらの組合せ、及びそれと同様なものの規格化されたサイズ分布を持つ。さらに、他の実施形態において、前記粒子は単分散度を持つ。

40

50

いくつかの実施形態によれば、分散度は前記粒子の大きさを平均することによって計算される。いくつかの実施形態において、前記分散度は、例えば表面積、長さ、幅、高さ、質量、体積、空隙率、それらの組合せ、及びそれと同様なものに基づく。

【0140】

いくつかの実施形態において、前記粒子又は複数の粒子は、半導体装置、結晶、薬物運搬ベクター、遺伝子運搬ベクター、疾病検出素子、疾病位置決め（locating）素子、光電池装置、ポロジエン（porogen）、化粧品、エレクトレット、添加剤、触媒、センサー、解毒剤、C M P のような研磨剤、微小電気機械システム（MEMS）、細胞骨格、追跡用添加物（taggant）、医薬品、及びバイオマーカーを含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記粒子又は複数の粒子は、自立構造を含む。

10

【0141】

いくつかの実施形態によれば、アレルギー；貧血；不安症；自己免疫疾患；背骨及び首の損傷；出生異常；血液疾患；骨疾患；癌；循環器疾病；歯科疾患；抑うつ障害；消化及び栄養障害；解離性障害；耳疾患；摂食障害；眼科疾患；食中毒；消化器疾患；遺伝性疾患；心臓疾患；熱及び太陽関連疾患；ホルモン障害；衝動調節障害；感染病；虫刺され及びハチ刺され；組織（Institute）；腎臓病；大脳白質萎縮症；肝疾患；精神的健康障害；代謝障害；気分障害；神経障害；組織（Organization）；人格障害；恐怖症；妊娠合併症；プリオン病；前立腺疾患；登録（Registries）；呼吸器系疾患；性的障害；性感染症；皮膚疾患；睡眠障害；音声言語障害；スポーツ傷害；甲状腺疾患；熱帯病；前庭障害；水系伝染病；及び<http://www.mic.ki.se/Diseases/Alphalist.html>で検索され、参照することによりそこに引用される各文献を含む全体が本書に援用される他の疾病、を含むがこれらに限定されない疾病を処置又は診断するため、本発明に従う粒子組成物又は粒子に物質を取り込むことができる。

20

【0142】

さらに、いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、単離した（isolated）液体対象物の製造方法を記述し、前記方法は、（a）液体物質を第1の低表面エネルギー材料の表面と接触させ；（b）第2の低表面エネルギー材料の表面を前記液体に接触させ、前記第1又は第2の低表面エネルギー材料のうち少なくとも1つの表面がパターン形成されていて；（c）前記第1及び第2の低表面エネルギー材料の表面を互いに密封（seal）し；及び（d）前記2つの低表面エネルギー材料を分離し、液滴を含む複製パターンを製造することを含む。

30

【0143】

いくつかの実施形態において、前記液体物質は、ポリ（エチレンギリコール）-ジアクリレートを含む。いくつかの実施形態において、前記低表面エネルギー材料は、ペルフルオロポリエーテル-ジアクリレートを含む。いくつかの実施形態において、前記第1及び第2の低表面エネルギー材料の表面を密封（seal）するため、化学プロセスが用いられる。いくつかの実施形態において、前記第1及び第2の低表面エネルギー材料の表面を密封（seal）するため、物理プロセスが用いられる。いくつかの実施形態において、前記低表面エネルギー材料のうちいずれかの表面がパターン形成されている。いくつかの実施形態において、前記低表面エネルギー材料のうちいずれかの表面がパターン形成されていない。

40

【0144】

いくつかの実施形態において、前記方法は、他の対象物を製造するために液滴からなる複製パターンを使用することをさらに含む。いくつかの実施形態において、前記液滴の複製パターンは、パターン形成されていない前記低表面エネルギー材料の表面に形成されている。いくつかの実施形態において、前記液滴は直接又は部分的な凝固をする。いくつかの実施形態において、前記液滴は化学変化を受ける。いくつかの実施形態において、前記液滴の凝固又は前記液滴の化学変化は、独立した対象物を製造する。いくつかの実施形態において、前記独立した対象物は取り出される。いくつかの実施形態において、前記独立した対象物は所定位置に結合される。いくつかの実施形態において、前記独立した対象物

50

は、直接的に凝固し、部分的に凝固し、又は化学的に変化する。

【0145】

いくつかの実施形態において、前記液滴は、前記パターン化鋳型の上又は内部で直接的に凝固し、部分的に凝固し、又は化学的に変化し、前記パターン化鋳型の凹部に埋め込まれた対象物を製造する。いくつかの実施形態において、前記埋め込まれた対象物は取り出される。いくつかの実施形態において、前記埋め込まれた対象物は所定位置に結合される。いくつかの実施形態において、前記埋め込まれた対象物は他の製造プロセスに使用される。

【0146】

いくつかの実施形態において、前記液滴の複製パターンは他の表面に転写される。いくつかの実施形態において、前記転写は、前記凝固又は化学変化プロセスの前に行われる。いくつかの実施形態において、前記転写は、前記凝固又は化学変化プロセスの後に行われる。いくつかの実施形態において、前記液滴の複製パターンが転写される前記表面は、非低表面エネルギー表面、低表面エネルギー表面、機能化表面、及び犠牲表面を含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記方法は、1又はそれ以上のスカム層が基本的に存在しない表面にパターンを形成する。いくつかの実施形態において、前記方法は、半導体、並びに他の電子及び光子デバイス又はアレイの製造に用いられる。いくつかの実施形態において、前記方法は、独立した対象物を生成するのに用いられる。いくつかの実施形態において、前記方法は、複数のパターン形成ステップを用いた3次元対象物を生成するのに用いられる。いくつかの実施形態において、前記分離した又はパターン形成された対象物は、有機、無機、ポリマー及び生物材料を含む群から選ばれる材料を含む。いくつかの実施形態において、前記分離構造を表面に固定するため、表面接着剤が用いられる。

10

20

【0147】

いくつかの実施形態において、パターン形成された表面又はパターン形成されていない表面上の前記液滴配列又は固体配列は、附加的な化学処理ステップのための位置特異的な運搬装置又は反応容器として使用される。いくつかの実施形態において、前記附加的な化学処理ステップは、有機、無機、ポリマー、生物、及び触媒システムの表面への印刷；有機、無機、ポリマー及び生物材料の合成；及び表面への物質の局所的運搬が望まれる他の応用を含む群から選ばれる。本書で開示される主題の応用は、物質のマイクロ及びナノスケールのパターン形成又は印刷を含むがこれらに限られない。いくつかの実施形態において、前記パターン形成又は印刷される物質は、表面結合分子、無機組成物、有機組成物、ポリマー、生体分子、ナノ粒子、ウィルス、生物アレイ (biological array)、及びそれと同等なものを含む群から選ばれる。

30

【0148】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題の応用は、ポリマーブラシの合成、CVDカーボンナノチューブ成長のための触媒パターン形成 (catalyst patterning)、細胞骨格形成、エッチングレジストのようなパターン形成された犠牲層の塗布、並びに有機、無機、ポリマー、及び生物アレイの組合せ (combinatorial) 製造を含むがこれらに限られない。

40

【0149】

いくつかの実施形態において、非湿潤インプリントリソグラフィー及び関連する技術は、個々の対象物内部の化学成分の位置と配向を調整する方法と結合される。いくつかの実施形態において、特定の応用のために最適化されるよう、対象物を合理的に構築することにより、この方法は対象物の性能を向上させる。いくつかの実施形態において、前記方法は、薬物運搬、予防接種及び他の応用のために生物学的標的剤 (biological targeting agent) を粒子に取り入れることを含む。いくつかの実施形態において、前記方法は、特定の生物学的認識モチーフを含むように前記粒子を設計することを含む。いくつかの実施形態において、前記生物学的認識モチーフは、ビオチン／アビジン、及び／又は他のタンパク質を含む。

50

【0150】

いくつかの実施形態において、前記方法は、これらの材料の化学組成を調整すると共に反応条件を制御し、それによって、前記粒子の効能が最適化されるように前記生物認識モチーフを組織することが可能となる。いくつかの実施形態において、細胞結合部位に到達できるように前記粒子の表面に認識要素が配置されるよう、前記粒子が設計及び合成され、前記粒子の中心は治療分子のような生物活性剤を含むように保たれる。いくつかの実施形態において、前記対象物を製造するために非湿潤インプリントリソグラフィー法が用いられ、前記対象物は、生物学的認識剤のような機能的モチーフを前記対象物組成物に取り入れることによって特定の用途のために最適化される。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、自己組織化、段階的製作手順、反応条件、化学組成、架橋、分枝、水素結合、イオン相互作用、共有結合性相互作用、及びそれと同等のものを含む群から選ばれる方法を用いることにより、前記対象物のマイクロスケール及びナノスケール構造を制御することを含む。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、化学的に組織された前駆体を前記対象物に取り入れることにより、前記対象物のマイクロスケール及びナノスケール構造を制御することを含む。いくつかの実施形態において、前記化学的に組織された前駆体は、ブロック共重合体及びコア-シェル構造を含む群から選ばれる。

10

【0151】

いくつかの実施形態において、非湿潤インプリントリソグラフィー技術は拡張可能であると共に、自己組織化し製造が困難なブロック共重合体及び他のシステムを用いることなく、粒子製造のための単純で直接的な経路を提供する。

20

【0152】

I I . A . パターン化鋳型及び基材の材料

1又はそれ以上の粒子を形成する前記方法のいくつかの実施形態において、前記パターン化鋳型は、マスター鋳型の上に低粘度液体物質を鋳造した後、前記低粘度液体物質を硬化してパターン化鋳型を形成して得られ、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質を含む。いくつかの実施形態では、前記パターン化鋳型は溶媒耐性を有するエラストマー材料を含む。

【0153】

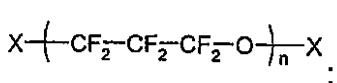
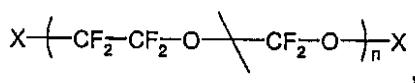
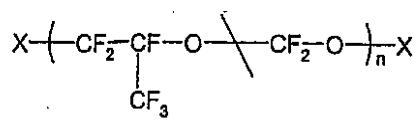
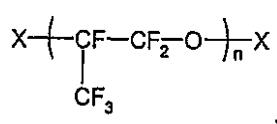
いくつかの実施形態において、少なくとも1つの前記パターン化鋳型及び基材は、ペルフルオロポリエーテル材料、フルオロオレフィン材料、アクリレート材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー(TPE)、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化ホキシ樹脂、及びメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーを含む群から選ばれる材料を含む。

30

【0154】

いくつかの実施形態において、ペルフルオロポリエーテル材料は、

【化2】



40

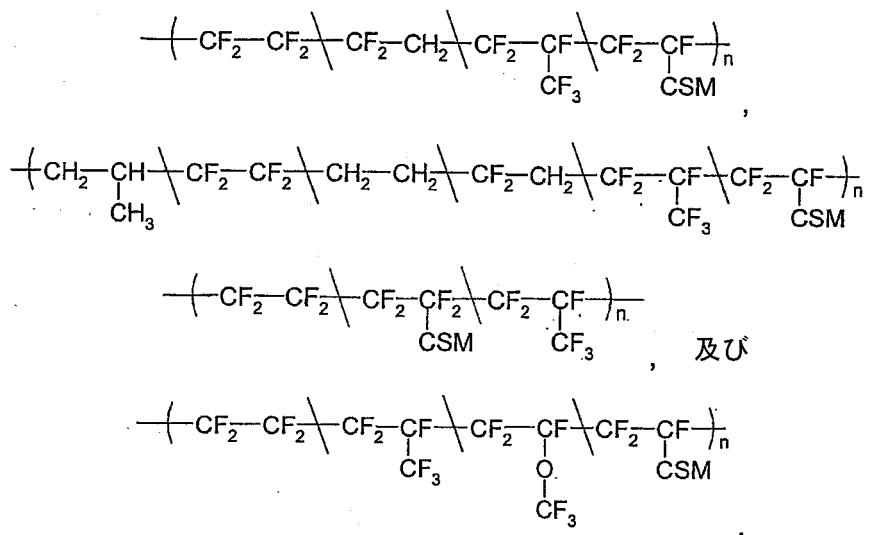
：を含む群から選ばれる骨格構造を有する。

ここで、Xは存在しても存在しなくてもよく、存在する場合はエンドキャップ(endcapping)基を含む。

【0155】

いくつかの実施形態において、フルオロオレフィン材料は、

【化 3】



：を含む群から選ばれる。

ここで、CSMは硬化部位モノマーを含む。

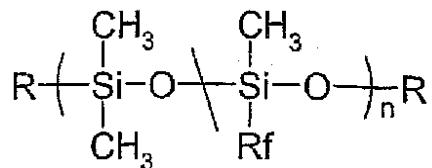
【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態において、フルオロオレフィン材料は、テトラフルオロエチレン、フッ化ビニリデン、ヘキサフルオロプロピレン、2,2-ビス(トリフルオロメチル)-4,5-ジフルオロ-1,3-ジオキソール、官能性フルオロオレフィン、官能性アクリルモノマー、及び官能性メタクリルモノマーを含むモノマーから製造される。

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態において、シリコーン材料は、以下の構造：

【化 4】



を有するフッ化アルキル官能化ポリジメチルシリコサン(PDMS)を含む。

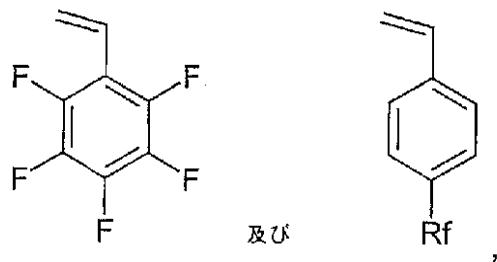
ここで、Rはアクリレート、メタクリレート及びビニル基を含む群から選ばれ；

R_f はフッ化アルキル鎖を含む。

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態において、スチレン材料は：

【化 5】



を有する群から選ばれるフッ化スチレンモノマーを含む。

ここで、 R_f はフッ化アルキル鎖を含む。

【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態において、アクリレート材料は、以下の構造：

10

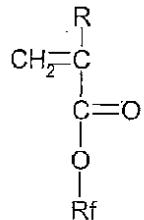
20

30

40

50

【化6】



を有するフッ化アクリレート又はフッ化メタクリレートを含む。

10

ここで、RはH、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールを含む群から選ばれ；及び

Rfはフッ化アルキル鎖を含む。

【0160】

いくつかの実施形態において、トリアジンフルオロ重合体は、フッ素化モノマーを含む。いくつかの実施形態において、メタセシス重合反応によって重合または架橋される前記フッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーは、官能化オレフィンを含む。いくつかの実施形態において、前記官能化オレフィンは、官能化環状オレフィンを含む。

【0161】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパターン化鋳型及び基材は、18 mN/m以下の表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパターン化鋳型及び基材は、15 mN/m以下の表面エネルギーを有する。さらに他の実施形態によれば、前記パターン化鋳型及び/又は基材は、約10 mN/mから約20 mN/mの間の表面エネルギーを有する。他によれば、前記パターン化鋳型及び/又は基材は、約12 mN/mから約15 mN/mの間の低表面エネルギーを有する。

20

【0162】

いくつかの実施形態において、前記基材は、ポリマー材料、無機材料、シリコン材料、石英材料、ガラス材料、及び表面処理されたそれらの変形物を含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記基材は、パターン形成された領域を含む。

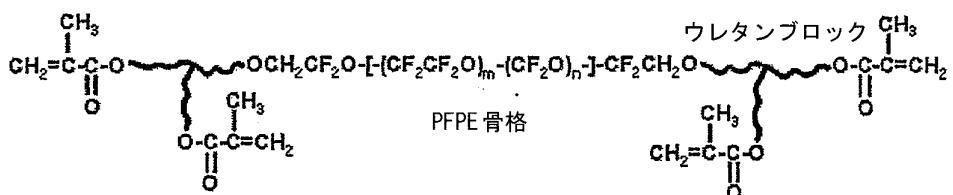
【0163】

30

他の実施形態によれば、PFPF材料は、以下の構造：

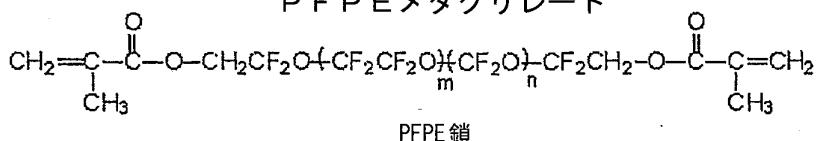
【化7】

PFPEウレタン四官能性メタクリレート

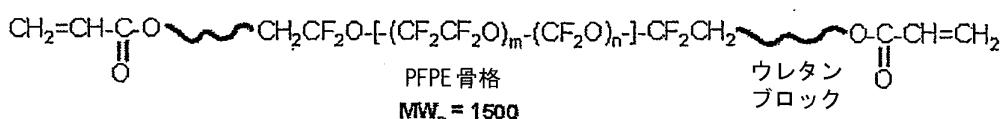


10

PFPEメタクリレート



PFPEウレタンアクリレート



20

で記述され及び示されるウレタンブロックを含む。

【0164】

本書で開示される主題の実施形態によれば、上記材料のようなPFPEウレタン四官能性メタクリレート材料は、本書で開示される主題の材料及び方法として用いられることができ、又は本書に記述される他の材料及び方法と組み合わせて用いられることができる。

【0165】

いくつかの実施形態において、前記パターン化鋳型は、レプリカ鋳造プロセスによって形成されるパターン化鋳型を含む。いくつかの実施形態において、前記レプリカ鋳造プロセスは：マスター鋳型を準備し；液体物質を前記マスター鋳型に接触させ；及びパターン化鋳型を形成するため前記液体物質を硬化させることを含む

【0166】

いくつかの実施形態において、前記マスター鋳型は、リソグラフィプロセスから形成される1又はそれ以上の鋳型、天然(naturally occurring)鋳型、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、それらに限定されない。いくつかの実施形態において、前記天然鋳型は、生物的構造及び自己組織化構造のいずれかから選ばれる。いくつかの実施形態において、前記生物的構造及び自己組織化構造のいずれかは、天然結晶、酵素、ウィルス、タンパク質、ミセル、及び組織表面を含む群から選ばれる。

30

【0167】

いくつかの実施形態において、前記方法は、表面修飾ステップにより前記パターン化鋳型表面を修飾することを含む。いくつかの実施形態において、前記表面修飾ステップは、プラズマ処理、化学処理、及び吸着プロセスを含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記吸着プロセスは、高分子電解質、ポリ(ビニルアルコール)、アルキルハロシラン(alkylhalosilane)、及びリガンドを含む群から選ばれる吸着分子を含む。

40

【0168】

I I . B . マイクロ及びナノ粒子

本書で開示される主題のいくつかの実施形態によれば、所望の形状と、約100μm以下の所定の大きさ(例えば、最小、中間、又は最大寸法)とを有するモールドに対応した

50

形状（例えば、前記粒子は、該粒子がその内部で形成されるモールドの形状を反映した形状を有する）を有する粒子が形成される。いくつかの実施形態によれば、前記粒子は、ナノスケール粒子である。いくつかの実施形態によれば、前記ナノスケール粒子は、500ミクロン以下の直径又は直線的測定のような大きさを有する。前記大きさは、測定されるパラメータに対応した前記粒子の最大部分を横切って測定することができる。他の実施形態において、前記大きさは250ミクロン以下である。他の実施形態において、前記大きさは100ミクロン以下である。他の実施形態において、前記大きさは50ミクロン以下である。他の実施形態において、前記大きさは10ミクロン以下である。他の実施形態において、前記大きさは1nmから1,000nmの間である。いくつかの実施形態において、前記大きさは1,000nmから500nmの間である。さらに他の実施形態において、前記大きさは1nmから100nmの間である。前記粒子は、無機材料又は有機材料であることができ、単一の組成物若しくは成分、又は組成物若しくは成分の混合物であることができる。いくつかの実施形態において、本書で開示される主題の材料及び方法によって鋳造された有機材料は、炭素分子を含む物質を含むことができる。いくつかの実施形態によれば、前記粒子は、高分子量物質であることができる。いくつかの実施形態によれば、粒子は、所定の表面エネルギーを有するマトリクスから成っている。いくつかの実施形態において、前記粒子を形成する材料は、約50%以上の液体を含む。いくつかの実施形態において、前記粒子を形成する材料は、約50%以下の液体を含む。いくつかの実施形態において、前記粒子を形成する材料は、約10%以下の液体を含む。

10

20

【0169】

いくつかの実施形態において、前記粒子は、該粒子に結合している治療薬又は診断薬を含む。前記治療薬又は診断薬は、前記粒子に物理的に結合又は化学的に結合され、前記粒子内に包み込まれ、少なくとも部分的に前記粒子内に包み込まれ、前記粒子、それらの組合せ、及びそれと同等のものの外部に結合されることができる。前記治療薬は、薬物、生物製剤、リガンド、オリゴペプチド、癌治療薬、ウィルス治療薬、細菌学的治療薬、菌治療剤（fungal treating agent）、それらの組合せ、又はそれと同等のものであることができる。

【0170】

いくつかの実施形態によれば、人間のような生物有機体による排除を避けるため、前記粒子は親水性である。

30

【0171】

他の実施形態によれば、前記粒子は実質的に被覆されることがある。例えば、前記被覆は糖ベースの被覆であることができ、前記糖は、好ましくはグルコース、蔗糖、マルトース、それらの誘導体、それらの組合せ、又はそれと同等のものである。

【0172】

さらに他の実施形態において、前記粒子が分析材料として用いられることが可能のように、前記粒子が機能的部位を含むことができる。このような実施形態によれば、粒子は機能的分子インプリントを含む。前記機能的分子インプリントは、機能的鋳型のネガ像として配置される機能的モノマーを含むことができる。前記機能的鋳型は、例えば、化学的機能があり、酵素、タンパク質、抗生物質、抗原、ヌクレオチド配列、アミノ酸、薬物、生物製剤、核酸、それらの組合せ、又はそれと同等のものと大きさと形状が等価なものとすることができるが、それらに限定されない。他の実施形態において、前記粒子はそれ自身で、例えば人工機能分子であることができるが、それに限定されない。一の実施形態において、前記人工機能分子は、分子インプリントから鋳造された機能性粒子である。そのようなものとして、本書で開示される主題の方法と材料に従って分子インプリントが生成され、その後、本書で開示される主題のさらなる方法と材料に従い、前記分子インプリントから粒子が形成される。このような人工機能分子は、実質的に分子インプリント鋳型と同様な立体的及び化学的特性を有する。一の実施形態において、前記機能性粒子の機能的モノマーは、実質的に前記分子インプリントの機能基のネガ像として配置される。

40

50

【0173】

いくつかの実施形態によれば、本書に記述される前記パターン化鋳型内に形成される粒子は、約10μm以下の大きさである。他の実施形態において、前記粒子は、約10μmから約1μmの間の大きさである。さらに他の実施形態において、前記粒子は、約1μm以下の大きさである。いくつかの実施形態によれば、前記粒子は、約1nmから約500nmの間の大きさである。他の実施形態によれば、前記粒子は、約10nmから約200nmの間の大きさである。さらに他の実施形態において、前記粒子は、約80nmから120nmの間の大きさである。さらに他の実施形態によれば、前記粒子は、約20nmから約120nmの間の大きさである。前記粒子の大きさは、所定の大きさ、断面の直径、円周寸法、又はそれと同等のものとすることができます。

10

【0174】

さらなる実施形態によれば、前記粒子は、約2nmの大きさのパターン形成された形を有する。さらに他の実施形態において、前記パターン形成された形は、約2nmから約200nmの間である。他の実施形態において、前記粒子は、最大幅の大きさで約80nm以下である。

【0175】

他の実施形態によれば、本書で開示される主題の方法と材料によって製造された前記粒子は、約0.80から約1.20の間、約0.90から約1.10の間、約0.95から約1.05の間、約0.99から約1.01の間、約0.999から約1.001の間、それらの組合せ、及びそれと同等のものである多分散指数（すなわち、規格化されたサイズ分布）を有する。さらに、他の実施形態において、前記粒子は単分散度を有する。いくつかの実施形態によれば、分散度は前記粒子の大きさを平均することによって計算される。いくつかの実施形態において、前記分散度は、例えば表面積、長さ、幅、高さ、質量、体積、空隙率、それらの組合せ、及びそれと同様なものに基づく。

20

【0176】

他の実施形態によれば、多くの所定の標準的及び不規則な形状とサイズ形態の粒子は、本書で開示される主題の材料と方法とによって製造することができる。本書で開示される主題の材料と方法とを用いて製造可能な典型的な粒子形状の例は、非球形、球形、ウィルス形、細菌形、細胞形、棒状（例えば、前記棒は直径約200nm以下である）、対掌形、直角三角形、扁平状（例えば、約2nmの厚み、約2nm以上の厚みを持つ円盤状、又はそれと同等）、ブーメラン状、それらの組合せ、及びそれらと同等のものを含むが、これらに限られない。

30

【0177】

いくつかの実施形態において、前記粒子が形成される前記材料は、1又はそれ以上のポリマー、液体ポリマー、溶液、モノマー、複数のモノマー、重合開始剤、重合触媒、無機前駆体、有機物質、天然物、金属前駆体、医薬品、標識、磁性材料、常磁性体、リガンド、細胞透過性ペプチド、ポロジエン（porogen）、界面活性剤、複数の非混和液、溶媒、荷電種、それらの組合せ、又はそれらと同等のものを含むが、これらに限られない。

【0178】

いくつかの実施形態において、前記モノマーは、ブタジエン、スチレン、プロパン、アクリレート、メタクリレート、ビニルケトン、ビニルエステル、酢酸ビニル、塩化ビニル、フッ化ビニル、ビニルエーテル、アクリロニトリル、メタクリルニトリル、アクリルアミド、メタクリルアミド酢酸アリル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、エチレン、プロピレン、テトラフルオロエチレン、エーテル、イソブチレン、フマロニトリル、ビニルアルコール、アクリル酸、アミド、炭水化物、エステル、ウレタン、シロキサン、ホルムアルデヒド、フェノール、尿素、メラミン、イソブレン、イソシアネート、エポキシド、ビスフェノールA、アルコール、クロロシラン、ジハライド（ジハロゲン化物）、ジエン、アルキルオレフィン、ケトン、アルデヒド、塩化ビニリデン、無水物、サッカリド、アセチレン、ナフタレン、ピリジン、ラクタム、ラクトン、アセタール、チイラン（thiirane）、エピスルフィド、ペプチド、それらの誘導体、及びそれらの組合せを含む。

40

50

【0179】

さらに他の実施形態において、前記ポリマーは、ポリアミド、タンパク質、ポリエステル、ポリスチレン、ポリエーテル、ポリケトン、ポリサルファン、ポリウレタン、ポリシリコサン、ポリシラン、セルロース、アミロース、ポリアセタール、ポリエチレン、グリコール、ポリ(アクリレート)、ポリ(メタクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(塩化ビニリデン)、ポリ(酢酸ビニル)、ポリ(エチレンギリコール)、ポリスチレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリ(塩化ビニル)、ポリ(プロピレン)、ポリ(乳酸)、ポリイソシアネート、ポリカーボネート、アルキド樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、ポリスルフィド、ポリイミド、液晶ポリマー、複素環ポリマー、ポリペプチド、ポリアセチレン、ポリキノリン、ポリアニリン、ポリピロール、ポリチオフェン、及びポリ(*p*-フェニレン)を含む導電性ポリマー、デンドリマー、フッ化ポリマー(フッ素重合体)、それらの誘導体、又はそれらの組合せを含む。

【0180】

さらに他の実施形態において、前記粒子が形成される前記材料は、非湿潤剤を含む。他の実施形態によれば、前記材料は、単相の液体物質である。他の実施形態において、前記液体物質は、複数の相を含む。いくつかの実施形態において、前記液体物質は、1又はそれ以上の複数の液体、複数の不混和液、界面活性剤、分散液、エマルション、マイクロエマルション、ミセル、微粒子、コロイド、ポロジェン(porogen)、有効成分、それらの組合せ、及びそれらと同等のものを含むがこれらに限定されない。

【0181】

いくつかの実施形態において、前記粒子を機能化するため、付加的成分が前記粒子の材料に含まれる。これらの実施形態によれば、前記付加的成分は、前記単離した構造内に包み込まれ、部分的に前記単離した構造内に包み込まれ、前記単離した構造の外表面に存在し、それらの組合せ、又はそれと同等のものであることができる。付加的成分は、薬物、生物製剤、1以上の薬物、1以上の生物製剤、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むことができるが、これらに限定されない。

【0182】

いくつかの実施形態において、前記薬物は精神治療薬である。他の実施形態において、前記精神治療薬は、うつ病の治療に用いられ、例えば、セルトラリン、塩酸ベンラファシン、パロキセチン、プロピオノン、エスキタロプラム、フルオキセチン、ミルタザピン、シタロプラム、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記精神治療薬は、統合失調症の治療に用いられ、例えば、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン(quetiapine)、アリピプラゾール、ジプラシドン、及びそれと同等のものを含むことができる。他の実施形態によれば、前記精神治療薬は、注意力欠如障害(ADD)又は注意欠陥多動性障害(ADHD)の治療に用いられ、例えば、メチルフェニデート、アトモキセチン、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物はコレステロール薬であり、例えば、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、エゼチミブ、ロスバスタチン、フェノフィラートフルバスタチン、及びそれと同等のものを含むことができる。さらにいくつかの他の実施形態において、前記薬物は心臓脈管薬であり、例えば、アムロジピン、バルサルタン(valsartan)、ロサルタン、ヒドロクロロチアジド、メトプロロール、カンデサルタン、ラミプリル(ramipril)、イルベサルタン、アムロジピン、ベナゼプリル、ニフェジピン、カルベジロール、エナラブリル、テルミサルタン、キナブリル、メシル酸ドキサゾシン、フェロジピン、リシノブリル、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は血液調整剤であり、例えば、エポエチンアルファ、ダーベポエチンアルファ、エポエチンベータ、クロピドグレル、ペグフィルグラスチム、フィルグラスチム、エノキサパリン(exoxaparin)、ファクターVIIA、抗血友病因子、免疫グロブリン、及びそれと同等のものを含むことができる。さらに他の実施形態によれば、前記薬物は、先に挙げた薬物の組合せを含むことができる。

【0183】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題の粒子の材料、又は粒子に含まれる付加的成分は、感染症治療薬を含むことができるが、これに限定されない。いくつかの実施形態において、前記感染症治療薬は、細菌感染の治療に用いられ、例えば、アジスロマイシン、アモキシシリン、クラブラン酸、レポフロキサシン、クラリスロマイシン、セフトリアキソン、シプロフロキサシン、ピペラシリン、タゾバクタムナトリウム、イミペネム、シラスタチン、リネゾリド、メロペネム、セフロキシム、モキシフロキサシン、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記感染症治療薬は、ウィルス感染の治療に用いられ、例えば、ラミブジン、ジドブジン、バラシクロビル、ペゲインターフェロン、ロピナビル、リトナビル、テノホビル、エファビレンズ、アバカビル、ラミブジン、ジドブジン、アタザナビル、及びそれと同等のものを含むことができる。他の実施形態において、前記感染症治療薬は、真菌感染症の治療に用いられ、例えば、テルビナフィン、フルコナゾール、イトラコナゾール、カスボファンギン (caspofungin) アセテート、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は胃腸薬であり、例えば、エソメプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ラニチジン、オンダンセトロン、及びそれと同等のものを含むことができる。さらに他の実施形態によれば、前記薬物は呼吸薬であり、例えば、フルチカゾン、サルメテロール、モンテルカスト、ブデソニド、フォルモテロール、フェキソフェナジン、セチリジン、デスロラタジン、フランカルボン酸モメタゾン (mometasone furoate) 、チオトロピウム、アルブテロール、イプラトロピウム、パリビズマブ、及びそれと同等のものを含むことができる。さらに他の実施形態において、前記薬物は抗関節炎剤であり、例えば、セレコクシブ、インフリキシマブ、エタナセプト、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、アダリムマブ、メロキシカム、ジクロフェナク、フェンタニル、及びそれと同等のものを含むことができる。他の実施形態によれば、前記薬物は、先に挙げた薬物の組合せを含むことができる。

【0184】

別の実施形態によれば、本書で開示される主題の粒子の材料、又は粒子に含まれる付加的成分は、抗癌剤を含むことができるが、これに限定されず、例えば、ナイトロジエンマスター、シスプラチニン、ドキソルビシン、ドセタキセル、アナストロゾール、トラスツズマブ、カペシタビン、レトロゾール、ロイプロリド、ビカルタマイド (bicalutamide) 、ゴセレリン、リツキシマブ、オキサリプラチニン、ベバシズマブ、イリノテカシン、パクリタキセル、カルボプラチニン、イマチニブ、ジェムシタビン、テモゾロマイド、ゲフィチニブ、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は糖尿病薬であり、例えば、ロジグリタゾン、ピオグリタゾン、インスリン、グリメピリド、ボグリボース、及びそれと同等のものを含むことができる。他の実施形態において、前記薬物は抗けいれん剤であり、例えば、ガバベンチン、トピラメート、オクスカルバゼピン、カルバマゼピン、ラモトリジン、ジバルプロエクス (divalproex) 、レベチラセタム、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は骨代謝調整剤であり、例えば、アレンドロン酸、ラロキシフェン、リゼドロン酸、ゾレドロン酸、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は多発性硬化症薬であり、例えば、インターフェロン、ガラティラメル、共重合体-1、及びそれと同等のものを含むことができる。他の実施形態において、前記薬物はホルモンであり、例えば、ソマトロピン、ノルエルゲストロミン、ノルエチンドロン、デソゲストレル、プロゲスチン、エストロゲン、オクトレオチド、レボチロキシン、及びそれと同等のものを含むことができる。さらに他の実施形態では、前記薬物は尿路鎮痛剤であり、例えば、タムスロシン、フィナステライド、トルテロジン、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は免疫抑制剤であり、例えば、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスボリン、タクロリムス、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は眼科製品であり、例えば、ラタノプロスト、ドルゾラミド、ボツリヌス菌、ベルテボルフィン、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物はワクチンであり、例え

10

20

30

40

50

ば、肺炎球菌、肝炎、インフルエンザ、ジフテリア、及びそれと同等のものを含むことができる。他の実施形態において、前記薬物は鎮痛剤であり、例えば、ゾルピデム、ザレブロン、エスゾピクロン、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物はアルツハイマー病治療薬であり、例えば、ドネペジル (donepezil) 、リバステイグミン、タクリン、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は性機能障害治療薬であり、例えば、シルデナフィル、タadalafil、アルプロスタジル、レボチロキシン、及びそれと同等のものを含むことができる。別の実施形態において、前記薬物は麻酔剤であり、例えば、セボフルラン、プロポフォール、メピバカイン、ロピバカイン、リドカイン、ネサカイン (nesacaine) 、エチドカイン、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は片頭痛薬であり、例えば、スマトリプタン、アルモトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は不妊剤であり、例えば、ホリトロピン、胎盤性性腺刺激ホルモン、メノトロピン、卵胞刺激ホルモン (FSH) 、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記薬物は肥満治療薬であり、例えば、オルリストット、デクスフェンフルラミン、シブトラミン、及びそれと同等のものを含むことができる。さらなる実施形態によれば、前記薬物は、先に挙げた薬物の組合せを含むことができる。

【0185】

いくつかの実施形態において、1又はそれ以上の付加的成分が前記粒子に含まれる。前記付加的成分は：細胞標的ペプチド (cell-targeting peptide) 、細胞透過性ペプチド、インテグリン受容体ペプチド (GRGDSP) 、メラニン細胞刺激ホルモン、血管作用性腸ペプチド (血管活性腸管ペプチド) 、anti-Her2マウス抗体及び抗体フラグメント、及びそれと同等のもの；ビタミン；ウィルス；多糖；シクロデキストリン；リポソーム；タンパク質；オリゴヌクレオチド；アブタマー；光学用途のためのCdSeのような光学ナノ粒子；ほう素中性子捕捉療法 (BNCT) 標識に役立つホウ酸塩ナノ粒子；それらの組合せ；及びそれと同等のもののような標的リガンド (targeting ligand) を含むことができる。

【0186】

いくつかの実施形態によれば、前記粒子は、制御され又は持続放出型の薬物運搬手段であることができる。例えばポリマーのような前記粒子の共成分 (co-constituent) は、程度 (degree) を変えるために架橋することができる。前記ポリマーの架橋量によって決まるが、活性剤のような前記粒子のもう1つの共成分は、希望通りに前記粒子から放出されるよう構成することができる。前記活性剤は、制限なく制御された放出で放出され、又は前記粒子内に完全に拘束されることができる。いくつかの実施形態において、前記粒子は、本書に開示される方法と材料に従い、特定の生体部位、細胞、組織、試薬、それらの組合せ、又はそれと同等のものを標的にするために機能化することができる。標的とされた生体刺激との相互作用により前記粒子の共成分は壊れ、前記粒子の活性共成分の放出を開始することができる。一例において、前記ポリマーは、約5%から約100%の間で架橋することができるポリ (エチレンギリコール) (PEG) とすることができます。ドキソルビシンとすることができる前記活性共成分は、前記架橋されたPEG粒子内に含まれる。一実施形態において、前記PEG共成分が約100%架橋されている場合、ドキソルビシンは前記粒子から浸出しない。

【0187】

ある実施形態において、前記粒子は、例えば持続的な薬物放出のような、前記粒子又は組成の積荷 (cargo) の制御され、遅延し、迅速な、又は持続した放出を与える材料組成を含む。いくつかの実施形態によれば、本発明の粒子の特徴である、制御され、遅延し、迅速な、又は持続した放出を形成するために用いられる材料と方法は、米国特許出願2006/0099262; 2006/0104909; 2006/0110462; 2006/0127484; 2004/0175428; 2004/0166157; 及び米国特許番号 6,964,780, に開示された材料、方法、及び処方 (formulation) に含まれ、これらはそれぞれ参照することにより全体が本書に援用される。

【0188】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、造影剤は前記粒子の材料であるか、又は前記粒子に含まれることができる。いくつかの実施形態において、前記造影剤はX線造影剤であり、例えば硫酸バリウム、イオキサグレート (ioxaglate) メグルミン、イオキサグレート (ioxaglate) ナトリウム、ジアトリゾ酸 (diatrizoate) メグルミン、ジアトリゾ酸ナトリウム、イオベルソール (ioversol)、イオタラメート (iothalamate) メグルミン、イオタラメートナトリウム、イオディキサノール (iodixanol)、イオヘキソール (iohexol)、イオペントール (iopentol)、イオメプロール (iomeprol)、イオパミドール (iopamidol)、イオトロクス酸 (iotroxate) メグルミン、イオプロミド (iopromide)、イオトロラン (iotrolan)、アミドトリゾ酸ナトリウム、アミドトリゾ酸メグルミン、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記造影剤はM R I 造影剤であり、例えば、ガドベンテト酸ジメグルミン、フェルカルボトラン、ガドキセト酸ジナトリウム、ガドブトロール、ガドテリドール、ガドベン酸 (gadobenate) ジメグルミン、フェルモキシル (ferumoxsill)、ガドベルセタミド (gadoversetamide)、ガドリニウム錯体、ガドジアミド、マンガホジピル (mangafodipir)、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記造影剤は超音波用剤であり、例えばガラクトース、パルミチン酸、SF₆、及びそれと同等のものを含むことができる。いくつかの実施形態において、前記造影剤は核医学用剤 (nuclear agent) であり、例えばテクネチウム (Tc99m) テトロホスミン、イオフルパン、テクネチウム (Tc99m) デブレオチド (depreotide)、テクネチウム (Tc99m) エキサメタジム (exametazime)、フルオロジオキシグルコース (FDG)、サマリウム (Sm153) レクシドロナム、テクネチウム (Tc99m) メブロフェニン、ヨウ化ナトリウム (I125 and I131)、テクネチウム (Tc99m) メドロネート (medronate)、テクネチウム (Tc99m) テトロホスミン、テクネチウム (Tc99m) ファノレゾマブ (fanolesomab)、テクネチウム (Tc99m) メルチアチド (mertiatide)、テクネチウム (Tc99m) オキシドロネート (oxidronate)、テクネチウム (Tc99m) ペンテト酸、テクネチウム (Tc99m) グルセプト酸 (gluceptate)、テクネチウム (Tc99m) アルブミン、テクネチウム (Tc99m) ピロリン酸、塩化第一 (Tl201) タリウム、クロム酸ナトリウム (Cr51)、ガリウム (Ga67) クエン酸、インジウム (In111) ペンテトレオチド、ヨウ化 (I125) アルブミン、リン酸クロム (P32)、リン酸ナトリウム (P32)、及びそれと同等のものを含むことができる。さらなる実施形態によれば、前記試薬は、上記に記載された試薬、薬物、生物製剤、及びそれと同等のものの組合せを含むことができる。

【0189】

他の実施形態によれば、1又はそれ以上の他の薬物が本書で開示される主題の粒子に含まれることができると共に、医師用卓上参考書に見出すことができる。トムソンヘルスケア (Thomson Healthcare)、第59、ビーケー&シーアール版 (59th Bk&Cr edition) (2004)は、参照することにより全体が本書に援用される。

【0190】

いくつかの実施形態において、経口薬物運搬手段としての前記粒子の消費を容易にしあつ促すため、前記粒子は患者に魅力的な物質で被覆されている。前記粒子は、前記粒子及び/又は薬物組成物の味を隠すことが可能な物質 (例えば、食品物質) で被覆され又は実質的に被覆されている。いくつかの実施形態によれば、前記粒子に魅力的な甘味を与えるため、前記粒子は糖ベースの物質で被覆されている。他の実施形態によれば、前記粒子は、上記した素早く溶解する実施形態に関連して記述された物質で被覆されることがある。

【0191】

いくつかの実施形態によれば、放射性トレーサー及び/又は放射性医薬品は、前記粒子の材料であるか、又は前記粒子内に含まれることができる。本書で開示される主題の単離した構造に結合可能な放射性トレーサー及び/又は放射性医薬品の例は、[¹⁵O]酸素、[¹⁵O]一酸化炭素、[¹⁵O]二酸化炭素、[¹⁵O]水、[¹³N]アンモニア、[¹⁸F]FDG、[¹⁸F]FMISO、[¹⁸F]MPPF、[¹⁸F]A85380、[¹⁸F]FLT、[¹¹C]SCH23390、[¹¹C]フルマゼニル、[¹¹C]PK11195、[¹¹C]PIB、[¹¹C]AG1478、[¹¹C]コリン、[¹¹C]AG957、[¹⁸F]ニトロイサチン、[¹⁸F]マ

10

20

30

40

50

スター、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むが、これらに限られない。いくつかの実施形態において、元素同位体が前記粒子に含まれる。いくつかの実施形態において、前記同位体は、¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ³²P, ⁵¹Cr, ⁵⁷Co, ⁶⁷Ga, ⁸¹Kr, ⁸²Rb, ⁸⁹Sr, ⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹³³Xe, ¹⁵³Sm, ²⁰¹Tl, 又はそれと同等のものを含む。

さらに他の実施形態によれば、前記同位体は、上記した同位体の組合せ、及びそれと同等のものを含むことができる。同様に、前記粒子が識別できるように、前記粒子が蛍光標識を含むことができる。蛍光標識された粒子の例は、図45及び図46に示される。図45は、蛍光標識されると共に細胞膜に結合された粒子を示し、図46に示される粒子は細胞内に存在する。

【0192】

10

さらに他の実施形態によれば、造影剤は、前記粒子が形成される材料に含まれるか、又は粒子全体を構成するか、又は前記粒子の外側に結合されることができる。造影剤を添加すると、臨床評価及び他の試験のための生理学的構造の診断画像を強調する。例えば、造影剤は超音波によって得られる画像の質と有効性を向上するのに役立つため、超音波画像技術はたいてい造影剤の使用を伴う。現在得られる超音波造影剤及びそれらの使用を含む方法の実行可能性は、画像化される特定の領域を含む種々の要因に大きく依存する。例えば、心臓組織自体の血管を流れる血液の量に比べ、少なくとも部分的に心室を流れる血液の量が多いため、心臓組織及び周囲の血管系の有用な診断画像を得る場合に困難が生じる。心室を流れる大量の血液は、特に心臓組織である心臓領域の超音波画像のコントラストを不充分にする可能性がある。又、心室を流れる大量の血液は、例えば心臓の超音波画像における影(shadowing)又は減光(darkening)を含む診断アーチファクト(artifact)を生じる可能性がある。関心を持つ領域の視覚化を妨げ、又は視覚化をできなくさえすることから、診断アーチファクトは極めて好ましくない。このように、特定の状況で、診断アーチファクトは、診断画像を実質的に使用に適さないものにする可能性がある。

【0193】

20

超音波に加え、コンピュータ断層撮影(CT)は、体内の種々の部位を調査するための有効な診断画像技術である。超音波と同様、CT画像は造影剤の補助により極めて高画質になる。CTにおいては、物質の放射線濃度(電子密度)が測定される。体内の種々の組織の測定された濃度は近似しているため、異なる組織の相対濃度を変えることができる造影剤の使用が必須である。この特徴は、CTの診断有効性を総合的に向上させた。例えば、この目的のためにバリウム及びヨウ素組成物が開発され、いくつかの実施形態において本書で開示される主題の粒子に含まれることができる。従って、他の実施形態において、おいて本書で開示される主題の材料と共に使用可能な造影剤は、例えば硫酸バリウム、ヨウ化水溶性造影剤、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むが、これらに限られない。

【0194】

30

磁気共鳴映像法(MRI)は、種々の走査平面における組織の断面像を形成するために用いられるもう1つの診断画像技術である。超音波及びCTと同様、MRIも又、造影剤の使用から便宜を受ける。本書で開示される主題のいくつかの実施形態において、MRI画像を高画質にするため、本書で開示される主題の材料と共にMRI用造影剤が用いられる。本書で開示される主題の材料と共に有効であるMRI画像のための造影剤は、常磁性造影剤、金属イオン、遷移金属イオン、リガンドでキレートされた金属イオン、金属酸化物、鉄酸化物、窒素酸化物、安定フリーラジカル、安定窒素酸化物、ランタニド及びアクチニド元素、親油性誘導体、タンパク高分子、アルキル化窒素酸化物、2,2,5,5-テトラメチル-1-ピロリジニルオキシ(pyrrolidinyloxy), フリーラジカル、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ(piperidinyloxy), フリーラジカル、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むが、これらに限られない。

【0195】

40

さらに他の実施形態によれば、本書で開示される主題の材料として、又は前記材料と共に使用可能な造影剤は、超常磁性造影剤、純鉄のようなフェロ-又はフェリ磁性組成物、マグネタイト、-Fe₂O₃、Fe₃O₄、マンガンフェライト、コバルトフェライト、ニッケル

50

フェライトのような磁性鉄酸化物；酸素17ガス、過分極キセノン、ネオン、ヘリウムガスのような常磁性ガス、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むが、これらに限られない。必要に応じて、本書で開示された材料と共に用いられる前記常磁性又は超常磁性造影剤は、アルキル化誘導体として運搬される常磁性又は超常磁性剤、又は前記組成物に取り込まれる他の誘導体を有する常磁性又は超常磁性剤、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むが、これらに限られない。

【0196】

さらに他の実施形態において、本書で開示される主題の粒子と併用するために有用なX線技術用造影剤は、カルボキシル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシアルキルカルバモイル、アシルアミノ、メトリゾ酸、ジアトリゾ酸、イオタラム酸、イオキサグル酸、イオヘキソール、イオペントール、イオパミドール、イオディキサンール、イオブロミド、メトリザミド、イオジパミド (iodipamide)、メグルミンイオジパミド (iodipamide)、アセトリゾ酸 (acetrizoate) メグルミン、ジアトリゾ酸 (diatrizoate) メグルミン等のように3-及び/又は5-位がN-アルキルアシルアミノ又はアシルアミノメチル等である置換基を有する少なくとも1つの2,4,6-トリヨードフェニル基を典型的に含む、カルボン酸及び非イオン性アミド造影剤、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むが、これらに限られない。

【0197】

本書で開示される主題の粒子材料に含まれることができるさらに他の造影剤は、硫酸バリウム、硫酸バリウム懸濁液、重炭酸ナトリウムと酒石酸の混合物、イオタラム酸メグルミン、イオタラム酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フェルモキシル (ferumoxsil)、イオキサグレート (ioxaglate) メグルミン、イオキサグレート (ioxaglate) ナトリウム、ジアトリゾ酸 (diatrizoate) メグルミン、ジアトリゾ酸ナトリウム、ガドベルセタミド (gadoversetamide)、イオベルソール (ioversol)、有機結合したヨウ素、メチオダール (methiodal) ナトリウム、イオキシタラム (ioxitalamate) 酸メグルミン、イオカルム酸 (iocarmate) メグルミン、メトリザミド、イオヘキソール、イオパミドール、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むが、これらに限られない。

【0198】

本書に引用された参考文献の他に、米国特許番号 6,884,407 及び 6,331,289は、本書で開示される主題の粒子と共に有用な造影剤を開示し、これらの文献はそれぞれ参照することにより、そこに引用された参考文献と共に本書に援用される。

【0199】

さらなる実施形態によれば、前記粒子は、標識又は追跡用添加物を含み、又は標識又は追跡用添加物を形成し、さらに標識又は追跡用添加物として用いられることができる。前記粒子に含まれ、又は前記粒子であることが可能な追跡用添加物は、蛍光、放射標識、磁性、生物、特定の形状、特定の大きさ、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。

【0200】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題の粒子と結合するための治療薬は、薬物及び遺伝物質のいずれかから選ばれる。いくつかの実施形態において、前記遺伝物質は、1又はそれ以上の非ウィルス遺伝子ベクター、DNA、RNA、RNAi、ウィルス粒子、本書の他の部分に記述された試薬、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。

【0201】

いくつかの実施形態において、前記粒子は、生分解性ポリマーを含む。他の実施形態において、ポリマーは生分解性ポリマーに変化させられる（例えば、ジスルフィド基で官能化されたポリ(エチレングリコール)）。いくつかの実施形態において、前記生分解性ポリマーは、1又はそれ以上のポリエステル、ポリアンヒドリド (polyanhydride)、ポリアミド、リン基(based)ポリマー、ポリ(シアノアクリレート)、ポリウレタン、ポリオルトエステル、ポリジヒドロピラン、ポリアセタール、それらの組合せ、又はそれと同等

10

20

30

40

50

のものを含むが、これらに限られない。

【0202】

いくつかの実施形態において、前記ポリエステルは、1又はそれ以上のポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(ヒドロキシ酪酸塩)、ポリ(-カブロラクトン)、ポリ(-リンゴ酸)、ポリ(ジオキサン)、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。いくつかの実施形態において、前記ポリアンヒドリドは、1又はそれ以上のポリ(セバシン酸)、ポリ(アジピン酸)、ポリ(テレフタル酸)、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。さらに他の実施形態において、前記ポリアミドは、1又はそれ以上のポリ(イミノ炭酸塩(imino carbonate))、ポリアミノ酸、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。

10

【0203】

いくつかの実施形態によれば、前記リン基(based)ポリマーは、1又はそれ以上のポリリン酸塩、ポリホスホン酸塩、ポリホスファゼン、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。さらに、いくつかの実施形態において、前記生分解性ポリマーは、刺激に応答するポリマーをさらに含む。いくつかの実施形態において、前記刺激は、1又はそれ以上のpH、放射線、イオン強度、酸化、還元、温度、交流磁場、交流電場、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。いくつかの実施形態において、前記刺激は、交流磁場を含む。

【0204】

いくつかの実施形態において、前記粒子材料に試薬が結合されることができる。前記試薬は、薬物、ペプチド、RNAi、DNA、それらの組合せ、又はそれと同等のものであり得るが、これらに限られない。他の実施形態において、前記標識は、蛍光標識、放射性標識、造影剤、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記リガンドは、細胞標的ペプチド又はそれと同等のものを含む。

20

【0205】

使用の際、本書で開示される主題の粒子は、治療装置として用いられることができる。このような使用では、前記粒子は、治療効果のある量が患者に投与される。他の使用によれば、前記粒子は、物理的標識として用いられることができる。このような使用では、大きさで約1μm以下の直径を持つ所定形状の前記粒子は、生成物又は生成物の由来を識別する追跡用添加物として使用される。追跡用添加物としての前記粒子は、特定の形状又は特定の化学組成に関して識別可能である。

30

【0206】

マイクロ及び/又はナノ粒子のさらなる使用は、整形外科、口腔、顎顔面、及びそれと同等のもののような治療を含む。例えば、試薬であり又は試薬を含む上記した粒子は、伝統的な衛生及び/又は外科処置と共に用いられることがある。このような用途によれば、前記粒子は、直接及び局所的に試薬又は同等なものを外科的に関心のある部位へ運搬するために使用されることがある。いくつかの実施形態において、経口薬に用いられる薬物は、口腔疾患と戦い、感染症を予防又は処置し、痛みを制御し、不安を軽減し、損傷した組織の再生を補助し、それらの組合せ、及びそれと同等のものである。例えば、口腔又は顎顔面の処置の間、出血がしばしば起こる。その結果として、口から細菌が血流に直接入り、容易に心臓に達することができる。このことは、心臓の弁又は組織の重い炎症である細菌性心内膜炎を上記細菌が引き起こすため、心臓異常を持つ人にとってリスクを与える。抗生物質はこのリスクを軽減する。しかし、伝統的な抗生物質送出技術は、血流に到達するのが遅く、細菌に有利なスタートを与える。これに反し、適切な抗生物質から成り又は抗生物質を含み、本書で開示される主題の粒子を口腔又は顎顔面処置の部位に直接用いることは、重大な細菌感染の可能性を大幅に低減することができる。前記粒子によって補助されるこのような処置は、専門家の歯磨き、感染した口腔組織の切開及び排膿、口腔注射、抜歯、上顎洞を含む手術、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含む。

40

【0207】

さらなる実施形態によれば、本書で開示される主題の材料及び方法に従う粒子の内部に

50

、虫歯、歯槽膿漏、又はそれと同等のもののような疾病を防ぐために、障害のある歯及び歯肉に適用されるよう設計された組成物を形成及び作成することができる。

【0208】

さらなる実施形態は、組織、骨欠損及び骨の空隙 (bone void) の修復及び治療のための組成物、人工歯のための樹脂、歯床 (tooth bed) のための樹脂、及び他の歯の充填剤を有する粒子を含む。例えば、粒子は、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、カルシウム骨セメント、アモルファスリン酸カルシウム、結晶性リン酸カルシウム、それらの組合せ、及びそれと同等のものであるが、これに限られないカルシウムベースの成分から作成されることができる。使用時には、このような粒子は、天然の骨材料の回復を促進するため、整形外科的処置の部位に局所的に用いられることができる。さらに、前記粒子のサイズが小さく、かつ望ましいあらゆる形状及び配置で粒子を実質的に形成できるため、前記粒子は整形外科的関心のある部位へ投与されると共に、前記粒子サイズの規模で前記部位と相互作用することができる。つまり、前記粒子は、骨折、又は骨とインプラントとの間のような、骨内部の極めて小さい空間、割れ目、隙間及びそれと同等のものに結合することができる。このようにして、前記粒子は、薬剤物質、再生物質、又はそれと同等の物質を整形外科的処置部位に運搬することができ、さらに従来は適用されなかつたところにこれらの物質を溶け込ませる (integrate) ことができる。さらに、前記粒子の大きさと形状を制御することによりそれらが前記インプラントと天然骨組織の間の微小な空隙をきちんとかつ整然と埋めることができるために、前記粒子は、人工関節固定のような骨インプラントの固定の機械的強度及び完全性を向上させることができる。

【0209】

他の実施形態において、痛み及び不安を制御し、口腔、顎顔面、整形外科、及び他の処置に一般に用いられる薬物は、前記粒子内に含有されることができる。前記粒子内に取り込まれることができるこのような薬剤は、口及び歯肉の不快を緩和するために用いられる抗炎症剤を含むが、これに限られず、さらにコルチコステロイド、オピオイド、カルプロフェン、メロキシカム、エトドラク、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトロラク、ナブメトン、ナプロキセンナトリウム及びオキサプロジンを含むことができる。歯痛、生歯、痛み、又は歯科器具を含む多くの状態によって引き起こされる痛み又は刺激を緩和するため口腔麻酔薬が使用され、それは、アーティカイン、エピネフリン、ラボカイン (ravocaine)、ノボカイン (novocain)、レボフェド (levophed)、ブロポキシカイン (propoxycaine)、プロカイン、ノルエピネフリン、酸性酒石酸塩、マーカイン、リドカイン、カルボカイン、ネオコベフリン (neocobefrin)、メピバカイン、レボノルデフリン (levonordefrin)、エチドカイン、ダイクロニン (dyclonine)、及びそれと同等のものを含むことができる。口から血流へ細菌が入るリスクを低減するのと同様、口内の歯垢及び歯肉炎を抑制し、歯周病を治療するために抗生物質が一般に使用される。口腔抗生物質は、クロルヘキシジン、ドキシサイクリン、デメクロサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、トリクロサン、クリンダマイシン、オフロキサシン (orfloxacin)、メトロニダゾール、チニダゾール、及びケトコナゾールを含むことができる。フッ化物を本書で開示される主題の粒子とし、又はフッ化物が本書で開示される主題の粒子内に含まれることもでき、フッ化物は虫歯を予防するために用いられる。フッ化物は歯に吸収され、歯を強化して酸に抵抗し、細菌による虫歯形成を妨害するのに役立つ。ワニス又は口腔リンス (口内洗浄剤) として、フッ化物は歯の過敏症を軽減するのに役立つ。歯科用途に有用な他の薬剤は、フラボノイド、ベンゼンカルボン酸、ベンゾピロン、ステロイド、ピロカルピン、テルペン、及びそれと同等のもののような物質である。前記粒子と共に用いられるさらに他の薬剤は、アнетール、アニスアルデヒド、アニス酸、桂皮酸、アサロン、フルフリルアルコール、フルフラール、コール酸、オレアノール酸、ウルソル酸、シトステロール、シネオール、クルクミン、アラニン、アルギニン、ホモセリン、マンニトール、ベルベリン (berterine)、ベルガブテン、サントニン、カリオフィレン、カリオフィレン酸化物、テルピネン、チモル (chymol)、テルピノール、カルバクロール、カルボン、サビネン、イヌリン、ローソン (lawsone)

10

20

30

40

50

、ヘスペリジン (hesperedin) 、ナリンゲニン、フラボン、フラボノール、ケルセチン、アピゲニン、フォルモノレチン (formonoretin) 、クマリン、アセチルクマリン、マグノロール、ホノキオール、カピラリン (cappilarin) 、アロエチン、及びそれと同等のものを含む。さらに他の口腔及び顎顔面治療組成物は、例えば、(メタ)クリレート型モノマー及び/又はポリマーのような持続放出型の生物分解性組成物を含む。本書で開示される主題の粒子に有用な他の組成物は、米国特許番号5,006,340に見出され、これは参照することにより全体が本書に援用される。

【0210】

いくつかの実施形態において、前記粒子製造プロセスは、粒子マトリクス組成の制御、前記粒子が幅広い種類の積荷を運ぶ能力、標的 (targeting) 及び循環強化のために前記粒子を機能化する能力、及び/又は、2~3例を挙げると吸入剤、外皮用剤、注射剤、及び口腔のような異なる剤形に前記粒子を構成する多用途性を提供する。

10

【0211】

いくつかの実施形態によれば、前記マトリクス組成は生体適合性の制御をもたらすよう調整される。いくつかの実施形態において、前記マトリクス組成は、積荷の放出の制御をもたらすよう調整される。いくつかの実施形態において、前記マトリクス組成は相対的な単分散を維持しつつ、溶解性及び/又は親水性 (philicity)、調整されたメッシュ密度及び電荷、刺激を受けた分解、及び/又は形状と大きさの特異性を持つ生体適合性物質を含む。

【0212】

20

さらなる実施形態によれば、積荷を含む粒子の製造方法は、前記積荷が化学修飾されていることを必要としない。一の実施形態において、前記粒子の製造方法は、共有結合の必要なしに高い積荷の積載を許容する穏和な処理技術である。一の実施形態において、ファンデルワールス力、静電気、水素結合、他の分子内及び分子間力、それらの組合せ、及びそれと同等のもののような相互作用により、積荷は物理的に前記粒子に取り込まれる。

【0213】

いくつかの実施形態において、前記粒子は標的 (targeting) 及び循環強化のために機能化される。いくつかの実施形態において、これらの特徴は、調整された生体利用性を可能にさせる。一の実施形態において、前記調整された生体利用性は、運搬の有効性を増大させる。一の実施形態において、前記調整された生体利用性は、副作用を低減する。

30

【0214】

いくつかの実施形態において、非球形粒子は、同一体積の球形粒子の表面積より大きな表面積を有する。いくつかの実施形態において、前記粒子上の表面リガンドの数は、同一体積の球形粒子上の表面リガンドの数より多い。

【0215】

いくつかの実施形態において、1又はそれ以上の粒子は、タンパク質の付着を行う化学部分を含む。いくつかの実施形態において、前記タンパク質はアビジンである。いくつかの実施形態において、ビオチン化試薬は続いてアビジンと結合する。いくつかの実施形態において、前記タンパク質は細胞透過性タンパク質である。いくつかの実施形態において、前記タンパク質は抗体フラグメントである。一の実施形態において、前記粒子は特定の標的 (例えば、女性被験者における乳房の腫瘍) に用いられる。いくつかの実施形態において、前記粒子は化学療法薬を含む。いくつかの実施形態において、前記粒子は、前記化学療法薬の遅効性放出を許容するよう設計された架橋密度又はメッシュ密度から構成される。架橋密度という用語は、架橋点のプレポリマー単位のモル分率を意味する。プレポリマー単位は、モノマー、マクロモノマー及びそれと同等のものを含む。

40

【0216】

いくつかの実施形態において、前記粒子の物理的特性は、細胞取り込みを強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子の大きさ (例えば、質量、体積、長さ又は他の幾何学的寸法) は、細胞取り込みを強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子の電荷は、細胞取り込みを強化するため変えられる。いくつかの

50

実施形態において、前記粒子リガンドの電荷は、細胞取り込みを強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子の形状は、細胞取り込みを強化するため変えられる。

【0217】

いくつかの実施形態において、前記粒子の物理的特性は、生体内分布を強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子の大きさ（例えば、質量、体積、長さ又は他の幾何学的寸法）は、生体内分布を強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子マトリクスの電荷は、生体内分布を強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子リガンドの電荷は、生体内分布を強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子の形状は、生体内分布を強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子のアスペクト比は、生体内分布を強化するため変えられる。

10

【0218】

いくつかの実施形態において、前記粒子の物理的特性は、細胞接着を強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子の大きさ（例えば、質量、体積、長さ又は他の幾何学的寸法）は、細胞接着を強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子マトリクスの電荷は、細胞接着を強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子リガンドの電荷は、細胞接着を強化するため変えられる。いくつかの実施形態において、前記粒子の形状は、細胞接着を強化するため変えられる。

20

【0219】

いくつかの実施形態において、前記粒子は、細胞間刺激の存在を減じるよう構成される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、還元環境を減じるよう構成される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、外的刺激の存在を減じるよう構成される架橋剤を含む。いくつかの実施形態において、前記架橋剤は、pH条件、放射条件、イオン強度条件、酸化条件、還元条件、温度条件、交流磁場条件、交流電場条件、それらの組合せ、又はそれと同等のものの存在を減じるよう構成される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、外的刺激及び/又は治療薬の存在を減じるよう構成される架橋剤を含む。

【0220】

いくつかの実施形態において、前記粒子は、外的刺激、標的リガンド（targeting ligand）、及び治療薬の存在を減じるよう構成される架橋剤を含む。いくつかの実施形態において、前記治療薬は、薬物又は生物製剤である。いくつかの実施形態において、前記治療薬は、DNA、RNA、又はsiRNAである。

30

【0221】

いくつかの実施形態において、粒子は、細胞の細胞質を減じるよう構成される。いくつかの実施形態において、粒子は、細胞の細胞質を減ずると共に、治療薬を放出するよう構成される。いくつかの実施形態において、前記治療薬は、薬物又は生物製剤である。いくつかの実施形態において、前記治療薬は、DNA、RNA、又はsiRNAである。いくつかの実施形態において、前記粒子は、ポリ（エチレングリコール）、及び外的刺激の存在を減じる架橋剤を含む。

【0222】

40

いくつかの実施形態において、前記粒子は、超音波画像のために用いられる。いくつかの実施形態において、超音波画像のために用いられる粒子は、生体吸収性ポリマーからなる。いくつかの実施形態において、超音波画像のために用いられる粒子は多孔性である。いくつかの実施形態において、超音波画像のために用いられる粒子は、ポリ（乳酸）、ポリ（D,L-乳酸・グリコール酸共重合体）、及びそれらの組合せからなる。

【0223】

いくつかの実施形態において、前記粒子はマグネタイトを含み、造影剤として用いられる。いくつかの実施形態において、前記粒子はマグネタイトを含み、リンカー基で機能化され、造影剤として用いられる。いくつかの実施形態において、前記粒子はタンパク質で機能化される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、N-ヒドロキシスクシンイミ

50

ジル (succinimidyl) エステル基で官能化される。いくつかの実施形態において、前記粒子にアビジンが結合される。いくつかの実施形態において、マグネタイトを含む粒子はアビジンに共有結合し、ビオチン化試薬に曝される。

【0224】

いくつかの実施形態において、前記粒子は、天然構造に似て形成される。いくつかの実施形態において、前記粒子は実質的に細胞形である。いくつかの実施形態において、前記粒子は実質的に赤血球形である。いくつかの実施形態において、前記粒子は実質的に赤血球形であり、1MPa以下の弾性率を持つマトリクスから成る。いくつかの実施形態において、前記粒子は、天然構造に似て形成され、治療薬、造影剤、標的リガンド (targeting ligand)、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含む。

10

【0225】

いくつかの実施形態において、前記粒子は、免疫応答を引き出すよう構成される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、B細胞を刺激するよう構成される。いくつかの実施形態において、前記B細胞は、前記粒子に共有結合する標的リガンド (targeting ligand) によって刺激される。いくつかの実施形態において、前記B細胞は、前記粒子に結合するハプテンによって刺激される。いくつかの実施形態において、前記B細胞は、前記粒子に結合する抗原によって刺激される。

【0226】

いくつかの実施形態において、前記粒子は、標的リガンド (targeting ligand) で機能化される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、腫瘍を標的にするため機能化される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、乳房腫瘍を標的にするため機能化される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、HER2受容体を標的にするため機能化される。いくつかの実施形態において、前記粒子は、乳房腫瘍を標的にするため機能化され、化学療法薬を含む。いくつかの実施形態において、前記粒子は、樹状細胞を標的にするため機能化される。

20

【0227】

いくつかの実施形態によれば、前記粒子は所定のゼータ電位を有する。

【0228】

I I . C . パターン化鋳型のための粒子前駆体の導入

いくつかの実施形態によれば、前記パターン化鋳型の凹部は、鋳造される物質を収容するよう構成されることができる。このような実施形態によれば、例えば、前記パターン化鋳型の表面エネルギー、前記凹部の容積、前記パターン化鋳型の透過性、鋳造される物質の他の物理的及び化学的特性と同様、鋳造される物質の粘度のような変数は、前記凹部が鋳造される物質を収容する自発性 (willingness) に相互作用及び影響を与える。

30

【0229】

I I . C . i . 受動 (Passive) モールド充填

いくつかの実施形態によれば、図50に示すように、鋳造される物質5000が前記パターン化鋳型5002に導入される。物質5000は、スピンドル、液体流、ドクターブレード、ジェット液滴、又はそれと同等のものとして前記パターン化鋳型5002に導入されることができる。パターン化鋳型5002は凹部5012を含み、本書で開示される方法に従って、例えば低表面エネルギー重合体物質のような本書で開示される材料から製造することができる。パターン化鋳型5002は低表面エネルギー重合体物質から製造されるため、物質5000はパターン化鋳型5002の表面を濡らさないが、物質5000は凹部5012を満たす。次に、物質5000を硬化させるため、本書で開示されるような処理である処理5008が物質5000に加えられる。いくつかの実施形態によれば、処理5008は例えば、光硬化、熱硬化、酸化硬化、蒸発、還元硬化、それらの組合せ、蒸発、及びそれと同等のものであることができる。物質5000の処理に続いて、物質5000は、本書で開示される方法に従って取り出されることができる粒子5010を形成する。

40

【0230】

50

いくつかの実施形態によれば、粒子の製造方法は、複数の凹状領域がそこに形成された第1のパターン化鋳型表面を含むパターン化鋳型、及び液体物質の提供を含む。次に、所定量の液体物質が前記第1のパターン化鋳型表面に堆積(deposite)される。その後、前記液体物質のサブボリューム (subvolume) が前記パターン化鋳型の凹状領域を満たす。前記液体物質のサブボリュームは、その後固体又は半固体に凝固し、前記凹部から取り出される。

【0231】

いくつかの実施形態において、前記複数の凹状領域は複数の空洞を含む。いくつかの実施形態において、前記複数の空洞は、複数の構造的形体を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、大きさで約10ミクロンから約1ナノメートルの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、大きさで約1ミクロンから約100nmの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、大きさで約100nmから約1nmの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、水平面及び垂直面の両方に大きさを有する。

10

【0232】

I I . C . i i . 浸漬 (Dipping) モールド充填

いくつかの実施形態によれば、図51に示すように、前記パターン化鋳型は鋳造される物質に浸漬される。図51を参照すると、パターン化鋳型5104は所定量の物質5102に浸漬される。物質5102は凹部5106に入り、そして物質5102からパターン化鋳型5104を除去後、物質5108がパターン化鋳型5104の凹部5106内に残る。

20

【0233】

I I . C . i i i . 液滴移動モールド充填

いくつかの実施形態によれば、図52に示すように、前記パターン化鋳型は角度を持って配置される。凹部5206を有するパターン化鋳型5200の表面に、所定量の粒子前駆体5204が導入される。所定量の粒子前駆体5204は、パターン化鋳型5200の傾斜した表面を下ってゆく。所定量の粒子前駆体5204が凹部5206の上に進むと、粒子前駆体5208のサブボリュームが凹部5206に入りかつ満たす。いくつかの実施形態によれば、パターン化鋳型5200は、水平線から約20度の角度で配置されることができる。いくつかの実施形態によれば、前記液体はドクターブレードによって移動させられることができる。

30

【0234】

I I . C . i v . 電圧補助充填

いくつかの実施形態によれば、粒子前駆体をパターン化鋳型の凹部に導入することを電圧が補助することができる。図53を参照すると、その表面に凹部5302を有するパターン化鋳型5300を電極表面5308上に配置することができる。所定量の粒子前駆体5304がパターン化鋳型5300の凹部表面に導入されることができる。又、パターン化鋳型5300と連絡する電極5308の対極5306に、粒子前駆体5304が連絡することができる。電極5306及び5308の電位差は粒子前駆体5304及びパターン化鋳型5300を通って加わる。前記電位差はパターン化鋳型5300に対する粒子前駆体5304の濡れ角を変化させ、それにより凹部5302への粒子前駆体5304の進入を促進する。いくつかの実施形態において、粒子前駆体5304と連絡する電極5306はパターン化鋳型5300の表面を横切って移動し、それによりパターン化鋳型5300の表面を横切って凹部5304を充填するのを促進する。

40

【0235】

いくつかの実施形態によれば、パターン化鋳型5300と粒子前駆体5304とは約3000DCボルトに曝されるが、パターン化鋳型と粒子前駆体の組合せに加えられる電圧は、その組合せの特定の要求によって調整されることがある。いくつかの実施形態において、前記パターン化鋳型の凹部への粒子前駆体の進入を促進する粒子前駆体とパターン

50

化鋳型の間の好ましい接触角に達するため、前記電圧が変更される。

【0236】

I I . D . 凹部充填の熱力学

図50のパターン化鋳型5002の凹部5012のように、パターン化鋳型の凹部は、鋳造される物質を収容するよう構成されることができる。前記凹部及び鋳造される特定の物質の双方の物理的及び化学的特徴は、前記凹部によって前記物質がどの程度容易に収容されるかを増大するよう構成されることができる。凹部の充填に影響を与える要因は、凹部の容積、直径、表面積、表面エネルギー、鋳造される物質と前記凹部の物質との接触角、鋳造される物質を横断する電圧、温度、例えば酸素の除去又は雰囲気からの不純物のような前記パターン化鋳型を囲む環境条件、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むが、それらに限られない。いくつかの実施形態において、約2ミクロンの直径である凹部は、約1気圧の毛細管圧を有する。いくつかの実施形態において、約200nmの直径である凹部は、約10気圧の毛細管圧を有する。

【0237】

凹部の表面比は以下の式：

【数1】

$$\mathcal{E} = \frac{S_{cap}}{S_{mold}}$$

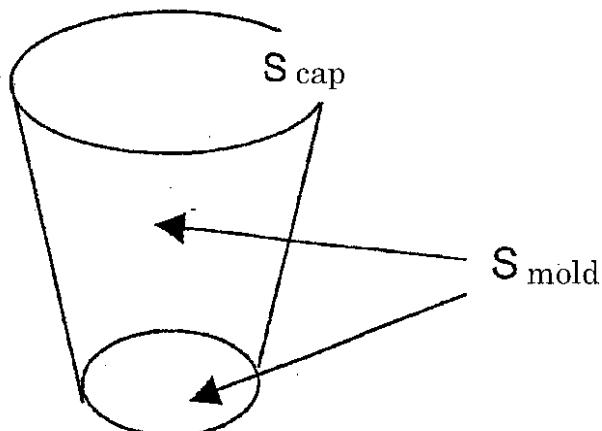
10

20

に従って定義され得る。

ここで； S_{cap} - 接触する空気又は物質（使用される場合）の表面積、及び S_{mold} - 空洞の表面積である。

【数2】



30

40

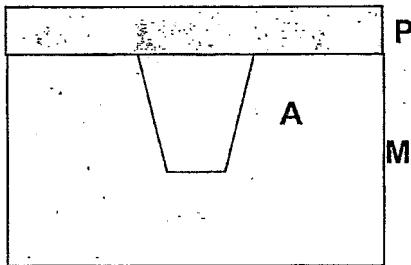
【0238】

例えば、立方体は $= 1 / 5$ の表面比を有し、アスペクト比 $a = \text{高さ} / \text{直径}$ を有する円柱は $= 1 / (1 + 4a)$ の表面比を有する。

【0239】

凹部充填の熱力学は、以下の式によって説明されることがある。

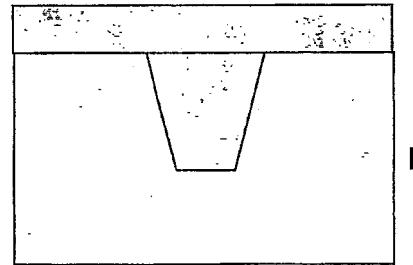
【数3】



I 非湿潤凹部

M - モールド : P - ポリマー : A - 空気

$\gamma_{Pi} - \gamma_{Pj}$ の間の界面張力



II 湿潤凹部

10

【0240】

非湿潤凹部 (I) の表面エネルギーは、式 :

$$E_I = S_{cap}^{PA} + S_{mol}^{MA}$$

によって決定され、湿潤凹部 (II) の表面エネルギーは、式 :

$$E_{II} = S_{mol}^{PM}$$

によって決定される。

【0241】

いくつかの実施形態によれば、凹部が濡れる条件は、 $E_I > E_{II}$ であり、これは以下の式 :

$$\gamma_{PA} + \gamma_{MA} > \gamma_{PM}$$

として記述されることができる。

【0242】

前記モールドの平面上の前記パターン化鋳型ポリマーによって形成される接触角 γ_{PM} が以下の式 :

【数4】

$$\cos \theta_{PM} = \frac{\gamma_{MA} - \gamma_{PM}}{\gamma_{PA}}$$

として与えられると考慮すると、凹部湿潤基準は :

$$\cos \gamma_{PM} > -$$

として決定される。

【0243】

結果として、濡れ角 (γ_{PM}) が 90 度より大きくて凹部が充填されることが可能である。

【0244】

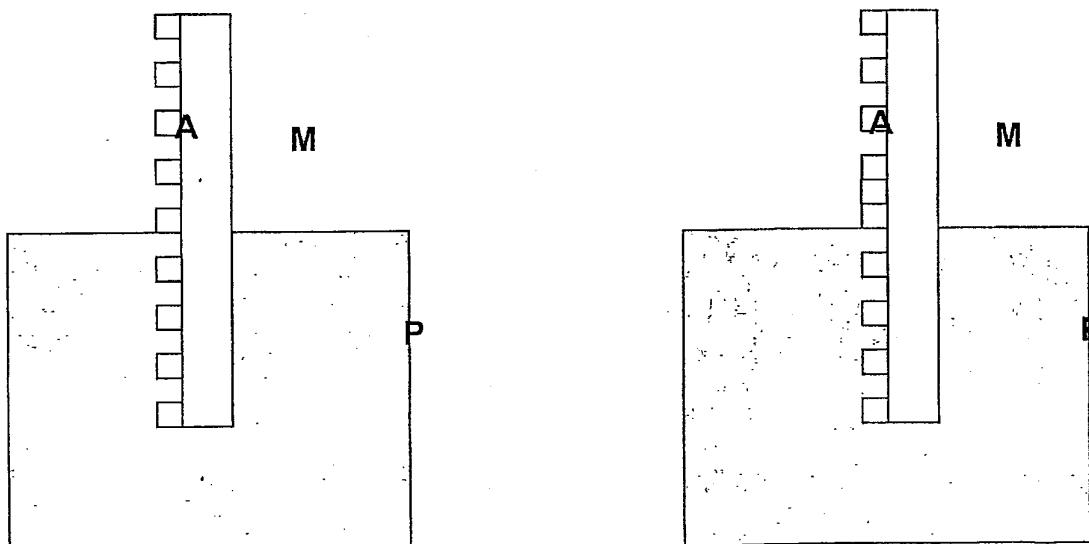
いくつかの実施形態によれば、凹部充填の熱力学は、前記凹部の充填方法に基づいて決定される。本書でさらに記述されるように、いくつかの実施形態によれば、パターン化鋳型が鋳造される物質に浸漬され、前記パターン化鋳型の凹部が充填され始めることができる。前記パターン化鋳型の浸漬の熱力学は、以下の式 :

20

30

40

【数5】



10

$$E_I = S_{mold} \gamma_{MA}$$

$$E_{II} = S_{mold} \gamma_{PM} + S_{cap} \gamma_{PA}$$

20

によって説明される。

【0245】

一の実施形態によれば、浸漬被覆基準は $E_I > E_{II}$ によって与えられ、これは以下の式：

$\gamma_{MA} > \gamma_{PM} + \gamma_{PA}$
として記述されることができる。

【0246】

前記モールドの平面上の前記パターン化鋳型ポリマーによって形成される接触角 θ_{PM} が以下の式：

【数4】

$$\cos \theta_{PM} = \frac{\gamma_{MA} - \gamma_{PM}}{\gamma_{PA}}$$

として与えられることを考慮すると、浸漬被覆基準は：

$$\cos \theta_{PM} >$$

として決定される。

【0247】

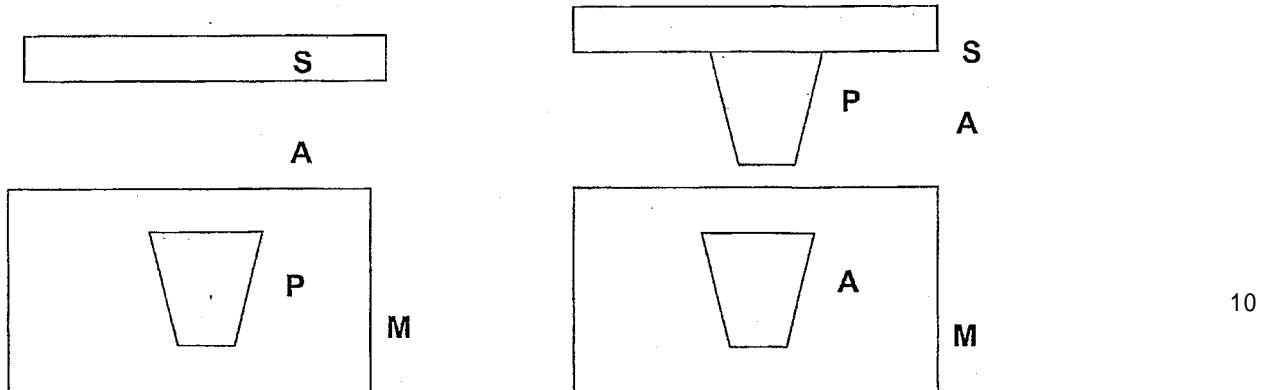
I.I.E. モールド解放の熱力学

いくつかの実施形態において、パターン化鋳型の凹部に形成された粒子は、力又はエネルギーを加えることによって除去される。他の実施形態によれば、前記モールド及び鋳造される物質の特性は、前記凹部からの粒子の解放を容易にする。モールド解放の特性は、例えば前記鋳造される物質、凹部を満たす特性、前記モールドの材料の透過性、前記モールドの材料の表面エネルギー、それらの組合せ、及びそれと同等のものに関連付けることができる。

30

40

【数6】



$$E_I = S_{cap}(\gamma_{SA} + \sigma_{PA}) + S_{mold} \sigma_{PM} \quad E_{II} = S_{cap} \sigma_{PS} + S_{mold}(\sigma_{PA} + \gamma_{MA})$$

S - 基材 : **P** - 粒子 : **M** - モールド : **A** - 霧囲気／空気

【0248】

ここで、ポリマー-空気及びポリマー-モールド界面張力はそれぞれ γ_{PA} 及び γ_{PM} であり、ポリマー-基材界面張力は γ_{PS} である。ポリマー-空気界面及びポリマー-モールド界面に対して2つの異なる表記が使用されるのは、液体状態に比べ硬化後にポリマーが異なる界面特性を有するからである。 20

【0249】

いくつかの実施形態によれば、モールド解放基準は $E_I > E_{II}$ であり；これは以下の式：

【数7】

$$\varepsilon(\gamma_{SA} + \sigma_{PA}) + \sigma_{PM} > \varepsilon\sigma_{PS} + \sigma_{PA} + \gamma_{MA}$$

$$\varepsilon \left(1 + \frac{\gamma_{SA} - \sigma_{PS}}{\sigma_{PA}} \right) > 1 + \frac{\gamma_{MA} - \sigma_{PM}}{\sigma_{PA}} \quad 30$$

によって表される。

【0250】

次に、有効接触角は：

【数8】

$$\cos \theta_{PM}^{eff} = \frac{\gamma_{MA} - \sigma_{PM}}{\sigma_{PA}} \quad 40$$

$$\cos \theta_{PS}^{eff} = \frac{\gamma_{SA} - \sigma_{PS}}{\sigma_{PA}}$$

によって表される。

【0251】

これらは、前記ポリマーが界面張力 γ_{PM} 、 γ_{PA} 及び γ_{PS} を有する液体であった時に、それぞれ前記ポリマーが前記モールドの平面上に形成する角度、前記ポリマーが前記

基材の平面上に形成する角度である。

【0252】

最後に、モールド解放基準は、

【数9】

$$\frac{1 + \cos \theta_{PM}^{eff}}{1 + \cos \theta_{PS}^{eff}} < \varepsilon$$

10

として記述することができる。

【0253】

I I I . "液体収縮 (liquid reduction)"による丸い粒子の形成

図3 A から図3 F を参照すると、本書で開示される主題は、前記鑄型の形状に一致しない形状を有し、球形及び非球形、均一 (regular) 及び不均一なマイクロ及びナノ粒子を含むがそれらに限定されない粒子を形成するための"液体収縮"プロセスを提供する。例えば、"立方体形状"の鑄型は球形粒子が製造されることを可能にする一方、"ブロック矢印 (Block arrow) 形状"の鑄型は、残存液体を処理する前のガスの導入により表面張力が前記残存液体を再形成させ、"棒付きキャンデー (lollipop)"形状の粒子又は対象物が製造されることを可能にする。特定の理論に拘束されるのを希望しないが、本書で開示されるパターン化鑄型、及び / 又は処理され若しくは被覆された基材のいくつかの実施形態において提供され得る非湿潤特性は、丸い、例えば球形の粒子の生成を可能とする。

20

【0254】

図3 A を参照すると、液体物質の液滴302は、いくつかの実施形態において非湿潤物質304で被覆され又は処理された基材300上に配置される。複数の凹状領域110及びパターン形成された表面領域112を有するパターン化鑄型108も又、提供される。

【0255】

図3 B を参照すると、パターン化鑄型108が液滴302と接触する。その後、液滴302を含む液体物質は、パターン化鑄型108の凹状領域110に進入する。いくつかの実施形態において、液滴302を含む液体物質の残余又は"スカム"層RLがパターン化鑄型108と基材300の間に残存する。

30

【0256】

図3 C を参照すると、第1の力 F_{a_1} がパターン化鑄型108に加えられる。接触点C Pがパターン化鑄型108と基材の間に形成され、残余層RLを押しのける。粒子306がパターン化鑄型108の凹状領域110に形成される。

【0257】

図3 D を参照すると、その後、第1の力 F_{a_1} によって加えられる力より強い第2の力 F_{a_2} がパターン化鑄型108に加えられ、それにより凹状領域112内に小さい液体粒子308を形成し、さらに液滴302を含む前記液体物質の一部を凹状領域112の外に押出す。

40

【0258】

図3 E を参照すると、第2の力 F_{a_2} が解放され、それにより接触圧は、第1の力 F_{a_1} によって加えられる最初の接触圧に戻る。いくつかの実施形態において、パターン化鑄型108は、凹状領域112の一部の空間が窒素のようなガスで満たされることを可能にするガス透過性材料を含み、それにより複数の液体球形液滴310を形成する。この液体の収縮が達成されると、前記複数の液体球形液滴310は処理プロセスTrによって処理される。

【0259】

図3 F を参照すると、複数の独立した球形粒子312を提供するため、処理された液体球形液滴310がパターン化鑄型108から解放される。

50

【0260】

I I I A . 蒸発による小粒子の形成

図41Aから図41Eを参照すると、本書で開示される主題の一の実施形態は、蒸発を通した粒子の形成プロセスを含む。一の実施形態において、前記プロセスは、前記鋳型の形状に必ずしも一致しない形状を有する粒子を製造する。前記形状は3次元形状を含むがこれに限定されない。いくつかの実施形態によれば、前記粒子は、球形又は非球形、並びに均一（regular）又は不均一な形状のマイクロ及びナノ粒子を形成する。特定の理論に拘束されるのを希望しないが、球形又は実質的に球形の粒子の製造の例は、パターン化鋳型及び／又は非湿潤物質の基材を用いること、又は前記パターン化鋳型及び基材の表面の粒子を形成する凹部を非湿潤剤で処理し、前記粒子が形成される材料が前記凹部の表面に濡れないようにすることを含む。前記粒子が形成される材料が前記パターン化鋳型及び／又は基材の表面に濡れないため、前記粒子材料はそれ自体で前記凹部の表面より大きな親和力を有し、それにより丸く、曲がった、又は実質的に球形の形状を形成する。

【0261】

非湿潤物質は、実質的にあらゆる液体と固体表面の間の相互作用を定量的に測定するために使用できる接触角（θ）の概念を通して定義することができる。表面上と液滴の間の接触角が $90^\circ < \theta < 180^\circ$ である場合、その表面は非湿潤であると考えられる。一般に、フッ素化された表面は、水性液体及び有機液体に対し非湿潤である。フッ素化された表面は、フルオロポリエーテル材料、フルオロオレフィン材料、アクリレート材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー（TPE）、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化エポキシ樹脂、及び／又はメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーを含むことができ、表面はシリコン又はガラス表面にフッ化シランを処理し、又は表面にフッ素化ポリマーを被覆することで形成される。さらに、典型的に濡れることができる材料の表面は、表面処理によって非湿潤にることができる。表面処理によって実質的に非湿潤にされ得る材料は、典型的な濡れができるポリマー材料、無機材料、シリコン材料、石英材料、ガラス材料、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むがそれらに限られない。これらのタイプの材料を非湿潤にするための表面処理は、例えば上記非湿潤物質の表面層に濡れることができる材料を層にすること、及び当業者の一人によって理解される技術を含む。

【0262】

図41Aを参照すると、前記粒子になり本書で開示される主題の液体物質の液滴4102は、いくつかの実施形態において上記したような非湿潤物質であり、又は非湿潤物質で表面被覆又は表面処理された非湿潤基材4100上に配置される。複数の凹状領域4110及びパターン形成された表面領域4112を有するパターン化鋳型4108も又、提供される。

【0263】

図41Bを参照すると、パターン化鋳型4108が液滴4102と接触する。その後、液滴4102の物質は、パターン化鋳型4108の凹状領域4110に進入する。いくつかの実施形態によれば、液滴4102が実質的に凹状領域4110に充填してぴったり合うのを促進するため、液滴4102及びパターン化鋳型4108の機械的又は物理的操作が提供される。このような機械的及び／又は物理的操作は、振動、回転、遠心分離、圧力差、真空環境、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがそれらに限られない。接触点CPがパターン形成された表面領域4112と基材4100の間に形成される。他の実施形態において、パターン化鋳型4108を液体物質に浸漬することにより、前記鋳型と液体物質を横断する電圧を加えることにより、毛管作用力により、それらの組合せ、及び本書に記述されるそれと同等のものにより、液滴4102の液体物質が凹部4110に進入する。その後、前記凹部に進入した前記液体物質から、粒子4106が前記パターン化鋳型4108の前記凹状領域4110内に形成される。

【0264】

10

20

30

40

50

図41Cを参照すると、蒸発プロセスEが行われ、それにより凹状領域4110内の液体粒子4106の体積が減少する。本書の実施形態で用いられることができる蒸発プロセスEの例は、粒子前駆体物質の揮発性成分を前記鋳型から透過させ、それによって前記凹部内の前記粒子前駆体物質の体積を減少させることができ、ガス透過性材料からパターン化鋳型4108を形成することを含む。他の実施形態によれば、本書で開示される主題で用いるのに適した蒸発プロセスEは、凹状領域4110の一部を窒素のようなガスで満たし、それによって粒子になる前記物質の蒸発速度を上昇させることの提供を含む。さらなる実施形態によれば、前記粒子になる物質で前記凹部が満たされた後、蒸発が促進されるよう、前記パターン化鋳型と基材との間に隙間が残されることがある。さらに他の実施形態によれば、前記粒子になる物質の蒸発を促進するため、前記パターン化鋳型、基材、及び前記粒子になる物質の組合せが加熱され又は他の処理をされることがある。上記した蒸発プロセスの組合せは、本書で開示される主題に包含される。

【0265】

図41Dを参照すると、液体収縮が達成されると、複数の液滴4114は処理プロセスT_rによって処理される。処理プロセスT_rは、光硬化、熱硬化、相変化、溶媒蒸発、結晶化、酸化/還元プロセス、蒸発、それらの組合せ、又は液滴4102の物質を凝固させるそれと同等のものであることができる。

【0266】

図41Eを参照すると、本書に記述される方法と技術に従い、パターン化鋳型4108が基材4100から分離される。パターン化鋳型4108が基材4100から分離された後、処理された液体球形液滴4114がパターン化鋳型4108から解放され、複数の独立した球形粒子4116を提供する。いくつかの実施形態において、粒子4116の解放は、溶媒、前記粒子に対する親和力を有する物質の付着、前記粒子を重力に曝すこと、それらの組合せ、及びそれと同等のものによって促進される。

【0267】

図79Aから図79Cは、本発明のいくつかの実施形態の蒸発技術から製造された典型的な粒子を示す。いくつかの実施形態によれば、図79Cに示すように、前記粒子の寸法が長さバーLで示される。いくつかの実施形態によれば、前記粒子は大きさで約200nm以下である。いくつかの実施形態によれば、前記粒子は大きさで約80nmから200nmの間である。いくつかの実施形態によれば、前記粒子は大きさで約100nmから約200nmの間である。

【0268】

IV. 高分子ナノ-又はマイクロ-エレクトレット (electret) の形成

図4A及び図4Bを参照すると、いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、帯電した高分子粒子(図4B)を得るために、鋳造中(図4A)の重合及び/又は結晶化ステップの間で電場を加えることによる高分子ナノ-又はマイクロ-エレクトレット(electret)の作成方法を記述する。一の実施形態において、前記粒子は所定のゼータ電位を有するよう構成される。いくつかの実施形態において、前記帯電した高分子粒子は、図4Cに示すランダム配置でなく、鎖のような構造(図4D)に自発的に集合する。

【0269】

いくつかの実施形態において、前記帯電した高分子粒子は、高分子エレクトレットを含む。いくつかの実施形態において、前記高分子エレクトレットは、高分子ナノ-エレクトレットを含む。いくつかの実施形態において、前記帯電した高分子粒子は、鎖のような構造に集合する。いくつかの実施形態において、前記帯電した高分子粒子は、電気粘性(electro-rheological)装置のための添加剤を含む。いくつかの実施形態において、前記電気粘性装置は、クラッチ及び能動的(active)緩衝装置を含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記帯電した高分子粒子は、ナノ-圧電素子を含む。いくつかの実施形態において、前記ナノ-圧電素子は、作動装置、スイッチ、及び機械的センサを含む群から選ばれる。

【0270】

10

20

30

40

50

V. 多層構造の形成

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、多層粒子を含む多層構造の形成方法を提供する。いくつかの実施形態において、多層粒子を含む前記多層構造は、ナノスケール多層構造を含む。いくつかの実施形態において、多層構造は、基材上に非混和液体及び／又は溶液の複数の薄層を積層し、上記の方法で記述されたように粒子を形成することによって形成される。前記液体の非混和性は、密度、極性、及び揮発性を含むがこれらに限られない、あらゆる物理的特性に実質的に基づくことができる。本書で開示される主題の可能性ある形態の例は、図 5 A から図 5 C に説明され、多相サンドイッチ構造、g コア - シェル粒子、及び内部 (internal) エマルジョン、マイクロエマルジョン及び／又はナノサイズのエマルジョンを含むが、これらに限られない。

10

【0271】

図 5 A を参照すると、本書で開示される主題の多相サンドイッチ構造 500 は、一例として第 1 の液体物質 502 と第 2 の液体物質 504 を含むものとして示される。

【0272】

図 5 B を参照すると、本書で開示される主題のコア - シェル粒子 506 は、一例として第 1 の液体物質 502 と第 2 の液体物質 504 を含むものとして示される。

【0273】

図 5 C を参照すると、本書で開示される主題の内部 (internal) エマルジョン粒子 508 は、一例として第 1 の液体物質 502 と第 2 の液体物質 504 を含むものとして示される。

20

【0274】

特に、いくつかの実施形態において、例えば多層ナノ構造のような多層構造を形成するため、前記方法は、前記パターン化鋳型と基材の間に複数の非混和液体を配置することを含む。いくつかの実施形態において、前記多層構造は多層粒子を含む。いくつかの実施形態において、前記多層構造は、多相サンドイッチ構造、コア - シェル粒子、内部 (internal) エマルジョン、マイクロエマルジョン、及びナノサイズのエマルジョンを含む群から選ばれる構造を含む。

【0275】

V I. 複合多次元構造の製造

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、複合多次元構造の製造方法を提供する。いくつかの実施形態において、複合多次元構造は、図 2 A から図 2 E に説明されるステップを実行することにより形成することができる。いくつかの実施形態において、本書に記述されるように硬化及び解放される単離した多次元構造を生成するため、前記方法は（平坦な基材の上にインプリンティングすることに代え）第 2 のパターン化鋳型と並べられたパターン化鋳型上にインプリンティングすることを含む。複合多次元構造を形成するためのプロセスの実施形態、及びそのような構造の例の略図は、図 6 A から図 6 C に提供される。

30

【0276】

図 6 A を参照すると、第 1 のパターン化鋳型 600 が提供される。第 1 のパターン化鋳型 600 は、複数の凹状領域 602 及び複数の非凹状表面 604 を有する。又、第 2 のパターン化鋳型 606 が提供される。第 2 のパターン化鋳型 606 は、複数の凹状領域 608 及び複数の非凹状表面 610 を有する。図 6 A に示すように、第 1 のパターン化鋳型 600 及び第 2 のパターン化鋳型 606 は、所定の間隔をあけた関係で並ばれる。液体物質 612 の液滴が第 1 のパターン化鋳型 600 及び第 2 のパターン化鋳型 606 の間に配置される。

40

【0277】

図 6 B を参照すると、パターン化鋳型 600 はパターン化鋳型 606 に接触する。力 F_a がパターン化鋳型 600 に加えられ、液滴 612 を含む液体物質を複数の凹状領域 602 及び 608 に移動させる。その後、パターン形成され処理された液体物質 614 を形成するため、液滴 612 を含む前記液体物質が処理プロセス T_r によって処理される。

50

【0278】

図6Cを参照すると、複数の多次元パターン化構造616を提供するため、図6Bの前記パターン形成され処理された液体物質614が本書に記述された解放方法によって解放される。

【0279】

いくつかの実施形態において、パターン化構造616は、ナノスケールパターン化構造を有する。いくつかの実施形態において、パターン化構造616は、多次元構造を有する。いくつかの実施形態において、前記多次元構造は、ナノスケール多次元構造を有する。いくつかの実施形態において、前記多次元構造は、複数の構造的形体を有する。いくつかの実施形態において、前記構造的形体は、複数の高さを有する。

10

【0280】

いくつかの実施形態において、パターン化構造616を含むマイクロ電子デバイスが提供される。実際、パターン化構造616は、マイクロ電子デバイス用の"デュアルダマシン"構造を含む実質的にあらゆる構造とすることができます。いくつかの実施形態において、前記マイクロ電子デバイスは、集積回路、半導体粒子、量子ドット、及びデュアルダマシン構造を含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記マイクロ電子デバイスは、エッチ(etch)抵抗、低誘電率、高誘電率、導電率、半導体性、絶縁、多孔性、及び無孔性を含む群から選ばれる特定の物理的特性を示す。

【0281】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、多次元的な複合構造を提供する方法を開示する。図7Aから図7Fを参照すると、いくつかの実施形態において、第1のパターン化鋳型700が提供される。第1のパターン化鋳型700は、複数の非凹状表面領域702と複数の凹状表面領域704を有する。続いて図7Aに関し、基材706がさらに提供される。いくつかの実施形態において、基材706は非湿潤物質708で被覆されている。第1の液体物質710の液滴が基材706上に配置される。

20

【0282】

図7B及び図7Cを参照すると、第1のパターン化鋳型700が基材706に接触する。前記第1の液体物質710の液滴を凹部704に押し込むよう、力F_aが第1のパターン化鋳型700に加えられる。処理された第1の液体物質を複数の凹部704内に形成するため、第1の液体物質710の前記液滴を含む液体物質が第1の処理プロセスT_{r1}によって処理される。いくつかの実施形態において、第1の処理プロセスT_{r1}は、前記処理された第1の液体物質を基材706に付着させる部分的な硬化プロセスを含む。特に図7Cを参照すると、基材706上に複数の構造的形体712を提供するため、第1のパターン化鋳型700が除去される。

30

【0283】

図7Dから図7Fを参照すると、第2のパターン化鋳型714が提供される。第2のパターン化鋳型714は、第2の液体物質718で充填される複数の凹部716を有する。前記凹部716の充填は、凹部704に関する図7A及び図7Bに記述されたのと同様な方法で達成することができる。特に図7Eを参照すると、第2のパターン化鋳型714が構造的形体712に接触する。第2の液体物質718が複数の構造的形体712に付着して多次元構造720を形成するよう、第2の液体物質718が第2の処理プロセスT_{r2}によって処理される。特に図7Fを参照すると、第2のパターン化鋳型714及び基材706が除去され、複数の独立した多次元構造722を提供する。いくつかの実施形態において、複雑なナノ構造を形成するため、図7Aから図7Fに図示されたプロセスは、要求される複数回実行することができる。

40

【0284】

従って、いくつかの実施形態において：

- (a) 図に記載されたプロセスによって準備される粒子を提供し；
- (b) 第2のパターン化鋳型を提供し；
- (c) 第2の液体物質を前記第2のパターン化鋳型内に配置し；

50

(d) 前記第2のパターン化鋳型をステップ(a)の前記粒子と接触させ；及び
(e) 前記第2の液体物質を処理して多次元構造を形成することを含む、多次元構造の形成方法が提供される。

【0285】

VII. 粒子の機能化

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、単離したマイクロ-及び/又はナノ粒子の機能化方法を提供する。一の実施形態において、機能化は、化学的官能基を物理的又は化学的に表面に導入することを含む。いくつかの実施形態において、前記機能化方法は、少なくとも1つの化学的官能基を、マイクロ粒子及び/又はナノ粒子の少なくとも一部に導入することを含む。いくつかの実施形態において、粒子3605は少なくとも部分的に機能化され、一方で粒子3605は物品3600に接触する。一の実施形態において、機能化される前記粒子3605は、モールド又はパターン化鋳型108(図35A-図36D)内に配置される。いくつかの実施形態において、機能化される粒子3605は基材に付着させられる(例えば、図40A-図40Dの基材4010)。いくつかの実施形態において、前記粒子3605の外側の少なくとも一部は、図36A-図36Dに示されるステップを実行することにより化学的に修飾されることができる。一の実施形態において、機能化される前記粒子3605は、図36A及び図40Aに示されるように物品3600の内側に配置される。図36A-図36D及び図40A-図40Dに示されるように、いくつかの実施形態は、粒子3605を含む物品3600を、修飾剤3604を含む溶液3602に接触させることを含む。

10

20

【0286】

図36C及び図40Cに示される一の実施形態において、修飾剤3604は、粒子表面3606のリンカー基(linker group)に化学的に反応し又は物理的に吸着することにより、露出した粒子表面3606に(例えば化学的に)付着する。一の実施形態において、粒子3606上の前記リンカー基は、化学結合の形成又は物理的親和力によって他の種に結合できる化学的官能基である。いくつかの実施形態において、修飾剤3611は、粒子3605の内部に含まれ又は粒子3605の内部に部分的に含まれる。いくつかの実施形態において、前記リンカー基は、硫化物、アミン、カルボン酸、酸塩化物、アルコール、アルケン、ハロゲン化アルキル、イソシアニ酸塩、本書の他の部分に開示される化合物、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがそれらに限定されない官能基を含む。

30

【0287】

図36D及び図40Dに示される一の実施形態において、過剰の溶液が物品3600から除去され、一方で粒子3605が物品3600と連絡している。いくつかの実施形態において、前記粒子を含む表面から過剰の溶液が除去される。いくつかの実施形態において、気流を加え、又は物理的に振動させ、又は表面を解体することにより液体をすすぎ、又は液体に浸漬することによって過剰の溶液が除去される。いくつかの実施形態において、前記修飾剤は、染料、蛍光標識、放射性標識、造影剤、リガンド、ペプチド、医薬品、タンパク質、DNA、RNA、siRNA、本書の他の部分に開示される化合物及び物質、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含む群から選ばれる薬剤を含む。

40

【0288】

一の実施形態において、例えば本書に記述される方法を用い、機能化粒子3608、4008が物品3600から取り出される。いくつかの実施形態において、物品(例えば、基材、モールド又はパターン化鋳型)上に存在する粒子を機能化し、続いて取り出すことは、他の方法(例えば、前記粒子が溶液の間に機能化されなければならない方法)に対して有利である。本書で開示される主題の一の実施形態において、前記プロセスで失われる粒子は少なく、高い生産収率を与える。本書で開示される主題の一の実施形態において、より高濃度の前記修飾剤の溶液が、より少ない体積で塗布される。物品3600と結合したままで粒子が機能化され、本書で開示される主題の一の実施形態において、機能化が希薄溶液内で起こる必要はない。一の実施形態において、より高濃度の溶液を用いることは、例えば、より少ない体積の修飾剤の使用及び/又は機能化の時間の短縮を促進する。他

50

の実施形態によれば、前記機能化された粒子は均一に機能化され、それぞれ実質的に同一の物理的重さ (load) を持つ。いくつかの実施形態において、ぎっしり詰まつた 2 次元配列の、但し接触していない粒子は、機能化を速くするため、少なく (thin) 高濃度の溶液の塗布を可能とする。いくつかの実施形態において、少ない体積 / 高濃度の修飾剤溶液は、例えは、製造及び取り扱いが困難で高価な修飾剤 (例えは、ペプチド、DNA、又はRNAのような生物剤) に関連して有用である。いくつかの実施形態において、物品 360 0 と結合したままの粒子を機能化することは、過剰な未反応物質を除去するための (例えは、透析、抽出、濾過及びカラム分離) 困難な及び / 又は時間のかかるステップを省略する。本書で開示される主題の一の実施形態において、少ない努力とコストで極めて純粋な機能化された製品が製造されることができる。実質的に不活性のポリマーモールド内で前記粒子が铸造されるため、前記粒子の内容物は制御されることができ、それにより極めて純粋な (例えは、95%以上) 機能化された製品が得られる。

10

【0289】

VIII. インプリントリソグラフィー

図 8 A から図 8 D を参照すると、基材にパターンを形成する方法が示される。図 8 に示す実施形態において、基材にパターンを形成するためインプリントリソグラフィー技術が用いられる。

【0290】

図 8 A を参照すると、パターン化铸造型 810 が提供される。いくつかの実施形態において、パターン化铸造型 810 は、マスター铸造型の上に低粘度液体物質を铸造した後、前記低粘度液体物質を硬化させ、上記に規定されるパターン化铸造型を形成して得られ、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質を含む。いくつかの実施形態において、パターン化铸造型 810 は、第 1 のパターン化铸造型表面 812 及び第 2 の铸造型表面 814 をさらに含むことができる。第 1 のパターン化铸造型表面 812 は、さらに複数の凹部 816 を有する。その後、前記パターン化铸造型の配置を容易にし、又は複合装置、半導体、電子デバイス、光子デバイス、それらの組合せ、及びそれと同等のものの製造のように、例えは表面上に正確に配置された構造の製造のようないくつかの実施形態に特に有用な、コンベアベルトのような連続的プロセスを容易にするよう、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質から得られるパターン化铸造型が他の材料の上に載せられることができる。

20

【0291】

再び図 8 A を参照すると、基材 820 が提供される。基材 820 は基材表面 822 を有する。いくつかの実施形態において、基材 820 は、ポリマー材料、無機材料、シリコン材料、石英材料、ガラス材料、及び表面処理されたそれらの変形物を含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つのパターン化铸造型 810 及び基材 820 は、18 mN/m 以下の表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つのパターン化铸造型 810 及び基材 820 は、15 mN/m 以下の表面エネルギーを有する。さらに他の実施形態によれば、前記パターン化铸造型 810 及び / 又は基材 820 は、約 10 mN/m から約 20 mN/m の間の表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態によれば、前記パターン化铸造型 810 及び / 又は基材 820 は、約 12 mN/m から約 15 mN/m の間の低表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態において、前記材料は PFPF である。

30

【0292】

図 8 A に示されるいくつかの実施形態において、第 1 のパターン化铸造型表面 812 が基材表面 822 に面し、第 1 のパターン化铸造型表面 812 と基材表面 822 の間にギャップ 830 が形成されるよう、パターン化铸造型 810 と基材 820 とが互いに隙間を空けた関係で配置される。これは、所定の関係の例である。

40

【0293】

図 8 B を参照すると、第 1 のパターン化铸造型表面 812 と基材表面 822 の間のギャップ 830 に、所定量の液体物質 840 が配置される。いくつかの実施形態において、所定量の液体物質 840 は、第 1 のパターン化铸造型表面 812 に配置された非湿潤剤の上に直接配置される。

50

【0294】

図8Cを参照すると、いくつかの実施形態において、第1のパターン化鋳型表面812が所定量の液体物質840に接触する。いくつかの実施形態において、力F_aが第2の鋳型表面814に加えられ、それにより所定量の液体物質840を複数の凹部816に押し入れる。図8Cに示されるいくつかの実施形態において、所定量の液体物質840の一部は、力F_aが加えられた後に第1のパターン化鋳型表面812と基材表面820の間に残存する。

【0295】

再び図8Cを参照すると、いくつかの実施形態において、処理された液体物質842を形成するために力F_aが加えられている間、所定量の液体物質840が処理プロセスT_rによって処理される。いくつかの実施形態において、処理プロセスT_rは、熱プロセス、光化学プロセス、及び化学プロセスを含む群から選ばれるプロセスを含む。

10

【0296】

図8Dを参照すると、図8Eに示すように基材820表面のパターン850が露出する(reveal)ようにパターン化鋳型810を処理された液体物質842から除去するため、力F_rがパターン化鋳型810に加えられる。いくつかの実施形態において、処理された液体物質842の残余又は"スカム"層852が基材820表面に残存する。

【0297】

特に、基材表面にパターンを形成する方法は、(a)そこに形成される複数の凹状領域を有するパターン化鋳型表面を含むパターン化鋳型と、基材とを準備することを含むことができる。次に、所定量の液体物質が(i)前記パターン化鋳型表面；(ii)前記複数の凹状領域；及び(iii)基材：の少なくとも1つの内部又はその上に配置される。次に、前記パターン化鋳型表面が前記基材と接触し、前記基材表面にパターンを形成するために前記液体物質が処理される。

20

【0298】

いくつかの実施形態において、パターン化鋳型は、マスター鋳型の上に低粘度液体物質を鋳造した後、パターン化鋳型を形成するため前記低粘度液体物質を硬化して得られ、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質を含む。いくつかの実施形態において、前記パターン化鋳型は、溶媒耐性を有するエラストマー材料を含む。

【0299】

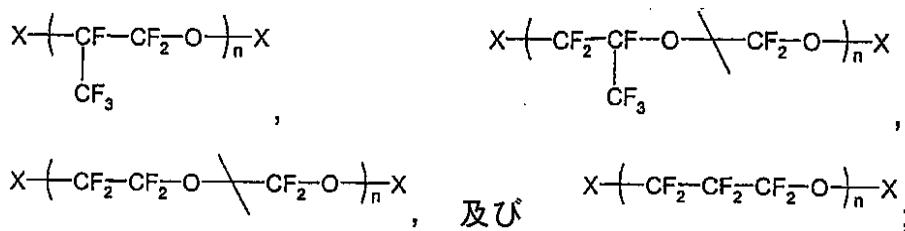
30

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの前記パターン化鋳型及び基材は、ペルフルオロポリエーテル材料、フルオロオレフィン材料、アクリレート材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー(TPE)、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化エポキシ樹脂、及びメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーを含む群から選ばれる材料を含む。

【0300】

いくつかの実施形態において、ペルフルオロポリエーテル材料は、

【化2】



40

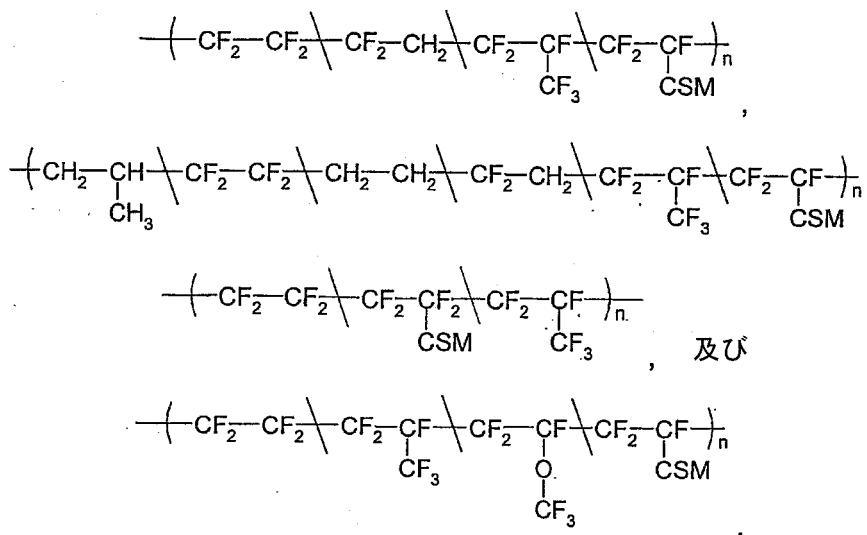
：を含む群から選ばれる骨格構造を有する。

ここで、Xは存在しても存在しなくてもよく、存在する場合はエンドキャップ(endcapping)基を含む。

【0301】

50

いくつかの実施形態において、フルオロオレフィン材料は、
【化3】



：を含む群から選ばれる。

ここで、CSMは硬化部位モノマーを含む。

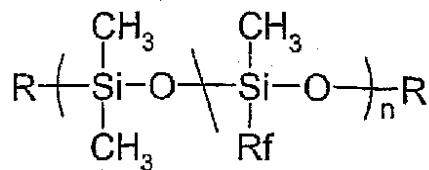
【 0 3 0 2 】

いくつかの実施形態において、フルオロオレフィン材料は、テトラフルオロエチレン、フッ化ビニリデン、ヘキサフルオロプロピレン、2,2-ビス(トリフルオロメチル)-4,5-ジフルオロ-1,3-ジオキソール、官能性フルオロオレフィン、官能性アクリルモノマー、及び官能性メタクリルモノマーを含むモノマーから製造される。

〔 0 3 0 3 〕

いくつかの実施形態において、シリコーン材料は、以下の構造：

【化 4】



を有するフッ化アルキル官能化ポリジメチルシリコサン(PDMS)を含む。

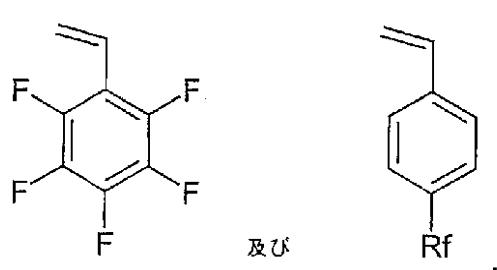
ここで、Rはアクリレート、メタクリレート及びビニル基を含む群から選ばれ；

R_f はフッ化アルキル鎖を含む。

【 0 3 0 4 】

いくつかの実施形態において、スチレン材料は：

【化 5 】



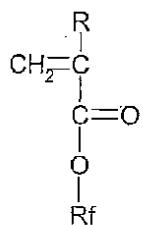
を有する群から選ばれるフッ化スチレンモノマーを含む。

ここで、 R_f はフッ化アルキル鎖を含む。

【 0 3 0 5 】

いくつかの実施形態において、アクリレート材料は、以下の構造：

【化6】



10

を有するフッ化アクリレート又はフッ化メタクリレートを含む。

ここで、RはH、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールを含む群から選ばれ；及び

Rfはフッ化アルキル鎖を含む。

【0306】

いくつかの実施形態において、トリアジンフルオロ重合体は、フッ素化モノマーを含む。いくつかの実施形態において、メタセシス重合反応によって重合または架橋される前記フッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマーは、官能化オレフィンを含む。いくつかの実施形態において、前記官能化オレフィンは、官能化環状オレフィンを含む。

【0307】

20

いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパターン化鋳型及び基材は、18 mN/m以下の表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのパターン化鋳型及び基材は、15 mN/m以下の表面エネルギーを有する。さらに他の実施形態によれば、前記パターン化鋳型及び/又は基材は、約10 mN/mから約20 mN/mの間の表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態によれば、前記パターン化鋳型及び/又は基材は、約12 mN/mから約15 mN/mの間の低表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態において、前記材料は、PFPF、PFPF誘導体、又は部分的にPFPFから構成される。

【0308】

いくつかの実施形態において、前記基材は、ポリマー材料、無機材料、シリコン材料、石英材料、ガラス材料、及び表面処理されたそれらの変形物を含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記基材は、製造される（being manufactured）プロセスにおける電子デバイス、及び製造されるプロセスにおける光子デバイスの1つから選ばれる。いくつかの実施形態において、前記基材は、パターン形成された領域を有する。

30

【0309】

いくつかの実施形態において、前記複数の凹状領域は複数の空洞を含むことができる。いくつかの実施形態において、前記複数の空洞は複数の構造的形体を含む。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約10ミクロンから約1ナノメートルの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約10ミクロンから約1ミクロンの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約1ミクロンから約100nmの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約100nmから約1nmの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、水平面及び垂直面の両方に大きさを有する。

40

【0310】

図39Aから図39Fを参照すると、基材上に複合パターンを形成する方法の一実施形態が示される。図39に示される実施形態において、基材上にパターンを形成するためインプリントリソグラフィー技術が用いられる。

【0311】

図39Aを参照すると、パターン化マスター3900が提供される。パターン化マスター3900は、複数の非凹部表面3920領域及び複数の凹部3930を有する。いくつ

50

かの実施形態において、凹部 3 9 3 0 は 1 又はそれ以上の副凹部 3 9 3 2 を有する。いくつかの実施形態において、凹部 3 9 3 0 は多数の副凹部 3 9 3 2 を有する。いくつかの実施形態において、パターン化マスター 3 9 0 0 は、パターン化マスター 3 9 0 0 を形成するため所定のパターンにエッチングされたシリコンウェハのような、エッチングされた基材を含む。

【 0 3 1 2 】

図 3 9 B を参照すると、例えば、P F P E ベースの前駆体のような液体フッ素重合体組成物である流動可能な材料 3 9 0 1 がパターン化マスター 3 9 0 0 の上に注がれる。いくつかの実施形態において、例えば UV 光への暴露のような処理プロセスによって流動可能な材料 3 9 0 1 が処理され、それによって前記所定のパターン内に処理された物質モールド 3 9 1 0 が形成される。

【 0 3 1 3 】

図 3 9 C に示される一の実施形態において、モールド 3 9 1 0 がパターン化マスター 3 9 0 0 から取り外される。一の実施形態において、処理された物質モールド 3 9 1 0 は架橋されたポリマーである。一の実施形態において、処理された物質モールド 3 9 1 0 はエラストマーである。一の実施形態において、パターン化マスター 3 9 0 0 からモールド 3 9 1 0 を分離するため、1 又はそれ以上のモールド 3 9 1 0 又はパターン化マスター 3 9 0 0 に力が加えられる。図 3 9 C は、モールド 3 9 1 0 及びパターン化マスター 3 9 0 0 の一実施形態を示し、モールド 3 9 1 0 は、パターン化マスター 3 9 0 0 の複数の非凹部表面領域の鏡像となる複数の凹部及び副凹部を含む。モールド 3 9 1 0 の一実施形態において、マスター 3 9 0 0 からモールド 3 9 1 0 を除去するのを容易にするため、複数の非凹状領域が弾性変形する。一の実施形態において、モールド 3 9 1 0 は、ソフトリソグラフィー及びインプリントリソグラフィー適用のための有用なパターン化鋳型である。

【 0 3 1 4 】

図 3 9 D を参照すると、モールド 3 9 1 0 が提供される。いくつかの実施形態において、モールド 3 9 1 0 は、マスター鋳型の上に低粘度液体物質を鋳造した後、上記に定義されたパターン化鋳型を形成するため前記低粘度液体物質を硬化して得られ、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質を含む。モールド 3 9 1 0 はさらに、第 1 のパターン化鋳型表面 8 1 2 及び第 2 の鋳型表面 8 1 4 をさらに含む。第 1 のパターン化鋳型表面 8 1 2 は、さらに複数の凹部 8 1 6 及び副凹部 3 9 4 2 を有する。一の実施形態において、副凹部 3 9 4 2 の多層膜は、副-副凹部及びその他を形成する。いくつかの実施形態において、モールド 3 9 1 0 は、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質から得られ、それは他の材料の上に載せられて前記モールドの配置を容易にし、又はロール・ツウ・ロール若しくはコンベアベルト型機構を用いる連続プロセスのような連続的プロセスを容易にする。一の実施形態において、このような連続的プロセスは、複合装置、又は半導体、電子デバイス、又は光子デバイスの製造のように、表面上に正確に配置された構造の製造に有用である。

【 0 3 1 5 】

再び図 3 9 D を参照すると、基材 3 9 0 3 が提供される。いくつかの実施形態において、基材 3 9 0 3 は、1 又はそれ以上のポリマー材料、無機材料、シリコン材料、石英材料、ガラス材料、及び表面処理されたそれらの変形物を含むがそれらに限られない。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つのモールド 3 9 1 0 及び基材 3 9 0 3 は、18 mN/m 以下の表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つのモールド 3 9 1 0 及び基材 3 9 0 3 は、15 mN/m 以下の表面エネルギーを有する。さらに他の実施形態によれば、モールド 3 9 1 0 及び / 又は基材 3 9 0 3 は、約 10 mN/m から約 20 mN/m の間の表面エネルギーを有する。いくつかの実施形態によれば、モールド 3 9 1 0 及び / 又は基材 3 9 0 3 は、約 12 mN/m から約 15 mN/m の間の低表面エネルギーを有する。

【 0 3 1 6 】

図 3 9 D に示されるいくつかの実施形態において、第 1 のパターン化鋳型表面 8 1 2 が基材表面 8 2 2 に面し、第 1 のパターン化鋳型表面 8 1 2 と基材表面 8 2 2 の間にギャップ

10

20

30

40

50

プ 8 3 0 が形成されるよう、モールド 3 9 1 0 及び基材 3 9 0 3 が互いに隙間を空けた関係で配置される。これは、所定の関係の单なる一例である。

【 0 3 1 7 】

再び図 3 9 D を参照すると、第 1 のパターン化鋳型表面 8 1 2 と基材表面 8 2 2 の間のギャップに、所定量の液体物質 3 9 0 2 が配置される。いくつかの実施形態において、所定量の液体物質 3 9 0 2 は、第 1 のパターン化鋳型表面 8 1 2 に配置された非湿潤剤の上に直接配置される。

【 0 3 1 8 】

図 3 9 E を参照すると、いくつかの実施形態において、モールド 3 9 1 0 が所定量の液体物質 3 9 0 2 (図 3 9 E に図示せず) に接触する。力 F がモールド 3 9 1 0 に加えられ、それにより所定量の液体物質 3 9 0 2 を複数の凹部 8 1 6 及び副凹部に押し入れる。図 8 C に示されるようないくつかの実施形態において、所定量の液体物質 3 9 0 2 の一部は、力 F が加えられた後にモールド 3 9 1 0 と基材 3 9 0 3 表面の間に残存する。

【 0 3 1 9 】

再び図 3 9 E を参照すると、いくつかの実施形態において、生成物 3 9 0 4 を形成するために力 F が加えられている間、所定量の液体物質 3 9 0 2 が処理プロセスによって処理される。いくつかの実施形態において、処理プロセスは、1 又はそれ以上の光化学プロセス、化学プロセス、熱プロセス、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがそれらに限られない。

【 0 3 2 0 】

図 3 9 F を参照すると、図 3 9 F に示すように基材 3 9 0 3 上のパターン形成された生成物が露出する (reveal) よう、モールド 3 9 1 0 が生成物 3 9 0 4 から除去される。いくつかの実施形態において、処理された液体物質の残余又は"スカム"層が基材 3 9 0 3 に残存する。

【 0 3 2 1 】

いくつかの実施形態において、そこから前記粒子が形成される前記液体物質、又は粒子前駆体は、ポリマー、溶液、モノマー、複数のモノマー、重合開始剤、重合触媒、無機前駆体、有機物質、天然物、金属前駆体、医薬品、標識、磁性材料、常磁性体、超常磁性体、リガンド、細胞透過性ペプチド、ポロジエン (porogen)、界面活性剤、複数の非混和液、溶媒、バインダーを含む医薬品、荷電種、それらの組合せ、及びそれらと同等のものを含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記医薬品は、薬物、ペプチド、RNA i、DNA、それらの組合せ、及びそれらと同等のものを含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記標識は、蛍光標識、放射性標識、造影剤、それらの組合せ、及びそれらと同等のものを含む群から選ばれる。いくつかの実施形態において、前記リガンドは細胞標的ペプチドを含む。

【 0 3 2 2 】

典型的な超常磁性又は常磁性材料は、光磁気用途のため Mn をドープされた Fe_2O_3 、 Fe_3O_4 、 $FePt$ 、Co、 $MnFe_2O_4$ 、 $CoFe_2O_4$ 、 $CuFe_2O_4$ 、 $NiFe_2O_4$ 及び ZnS 、光学用途のための $CdSe$ 、ほう素中性子捕捉療法のためのホウ酸塩、それらの組合せ、及びそれらと同等のものを含むがそれらに限られない。

【 0 3 2 3 】

いくつかの実施形態において、前記液体物質は、レジストポリマー、及び低-k 誘電率材料の 1 つから選ばれる。いくつかの実施形態において、前記液体物質は非湿潤剤を含む。

【 0 3 2 4 】

いくつかの実施形態において、所定量の液体物質の配置は、拡散 (spreading) プロセスによって調整される。いくつかの実施形態において、前記拡散プロセスは、前記パターン化鋳型の上に液体物質の層を形成するため、前記パターン化鋳型の上に第 1 の所定量の液体物質を配置し、及び前記パターン化鋳型上の液体物質の層から第 2 の所定量の液体物質を除去するため、液体物質の層を横切って器具を引き、及び前記パターン化鋳型の上に第 3 の所定量の液体物質を残すことを含む。

10

20

30

40

50

【0325】

いくつかの実施形態において、第1の鋳型表面と基材との接触は、配置された所定量の液体物質のすべてを本質的に排除する。いくつかの実施形態において、前記液体の処理は、1又はそれ以上の熱プロセス、光化学プロセス、化学プロセス、蒸発プロセス、相変化、酸化プロセス、還元プロセス、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがそれらに限られない。いくつかの実施形態において、前記方法はバッチプロセスを含む。いくつかの実施形態において、前記バッチプロセスは、半バッチプロセス及び連続バッチプロセスの1つから選ばれる。いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、本書で開示される方法によって形成されるパターン形成された基材を記述する。

【0326】

10

V III I . A . インプリントリソグラフィーによる製造方法

他の実施形態において、以下の技術の1つ又は組合せにより、前記液体物質が前記パターン化鋳型及びそこに形成された凹部に導入される。いくつかの実施形態において、前記パターン化鋳型の凹部は、鋳造される所定の物質を収容するように構成されることができる。このような実施形態によれば、例えば、前記パターン化鋳型の表面エネルギー、前記凹部の容積、前記パターン化鋳型の透過性、鋳造される物質の他の物理的及び化学的特性と同様、鋳造される物質の粘度、前記パターン化鋳型と鋳造される物質の間の相対エネルギーのような変数は、鋳造される物質の前記凹部への収容性に相互作用及び影響を与える。

【0327】

20

V III I . A . i . 受動 (Passive) モールド充填

図50を参照すると、いくつかの実施形態において、鋳造される物質5000がパターン化鋳型5002に導入される。物質5000は、スピンドルによる液滴、液体流、ドクターブレード、又はそれと同等のものとしてパターン化鋳型5002に導入することができる。パターン化鋳型5002は凹部5012を有し、本書に開示される方法に従い、例えば低表面エネルギー重合体物質のような本書に開示される物質から製造することができる。パターン化鋳型5002が低表面エネルギー重合体物質から製造されるため、物質5000はパターン化鋳型5002の表面を濡らさないが、物質5000は凹部5012を充填する。次に、物質5000を硬化させるため、本書に開示される処理のような処理5008が物質5000に加えられる。いくつかの実施形態によれば、処理5008は例えば、光硬化、熱硬化、酸化硬化、還元硬化、それらの組合せ、蒸発、及びそれと同等のものとすることができます。

【0328】

30

いくつかの実施形態において、前記複数の凹状領域は複数の空洞を含む。いくつかの実施形態において、前記複数の空洞は複数の構造的形体を含む。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約10ミクロンから約1ナノメートルの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約1ミクロンから約100nmの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、約100nmから約1nmの大きさの範囲の寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記複数の構造的形体は、水平面及び垂直面の両方に大きさを有する。

【0329】

40

V III I . A . i i . 浸漬 (Dipping) モールド充填

いくつかの実施形態によれば、図51に示すように、前記パターン化鋳型は鋳造される物質に浸漬される。図51を参照すると、パターン化鋳型5104は所定量の物質5102に浸漬される。物質5102は凹部5106に入り、そして物質5102からパターン化鋳型5104を除去後、物質5108がパターン化鋳型5104の凹部5106内に残る。

【0330】

V III I . A . i i i . 液滴移動モールド充填

いくつかの実施形態によれば、図52に示すように、前記パターン化鋳型は角度を持つ

50

て配置される。凹部 5206 を有するパターン化鋳型 5200 の表面に、所定量の製造される物質 5204 が導入される。所定量の製造される物質 5204 は、パターン化鋳型 5200 の傾斜した表面を下ってゆく。所定量の製造される物質 5204 が凹部 5206 の上に進むと、製造される物質 5208 のサブボリュームが凹部 5206 に入りかつ満たす。いくつかの実施形態によれば、パターン化鋳型 5200 は、水平線から約 20 度の角度で配置されることができる。いくつかの実施形態によれば、前記液体はドクターブレードによって移動させられることができる。

【0331】

V III I . A . iv . 電圧補助充填

いくつかの実施形態によれば、製造される物質をパターン化鋳型の凹部に導入することを電圧が補助することができる。図 53 を参照すると、その表面に凹部 5302 を有するパターン化鋳型 5300 を電極表面 5308 上に配置することができる。所定量の製造される物質 5304 がパターン化鋳型 5300 の凹部表面に導入されることができる。又、パターン化鋳型 5300 と連絡する電極 5308 の対極 5306 に、製造される物質 5304 が連絡することができる。電極 5306 及び 5308 の電位差は製造される物質 5304 及びパターン化鋳型 5300 を通って加わる。前記電位差はパターン化鋳型 5300 に対する製造される物質 5304 の濡れ角を変化させ、それにより凹部 5302 への製造される物質 5304 の進入を促進する。いくつかの実施形態において、製造される物質 5304 と連絡する電極 5306 はパターン化鋳型 5300 の表面を横切って移動し、それによりパターン化鋳型 5300 の表面を横切って凹部 5304 を充填するのを促進する。

10

【0332】

いくつかの実施形態によれば、パターン化鋳型 5300 と製造される物質 5304 とは約 30000 DC ボルトに曝されるが、パターン化鋳型と製造される物質の組合せに加えられる電圧は、その組合せの特定の要求によって調整されることができる。いくつかの実施形態において、前記パターン化鋳型の凹部への製造される物質の進入を促進する、製造される物質とパターン化鋳型の間の好ましい接触角に達するため、前記電圧が変更される。

20

【0333】

V III I . B . 凹部充填の熱力学

図 50 のパターン化鋳型 5002 の凹部 5012 のように、パターン化鋳型の凹部は、インプリントリソグラフィー用の物質を収容するよう構成されることがある。前記凹部及び鋳造される特定の物質の双方の物理的及び化学的特徴は、前記凹部によって前記物質がどの程度容易に収容されるかを増大させるよう構成されることがある。凹部の充填に影響を与える要因は、凹部の容積、直径、表面積、表面エネルギー、鋳造される物質と前記凹部の物質との接触角、鋳造される物質を横断する電圧、温度、例えば酸素の除去又は雰囲気からの不純物のような前記パターン化鋳型を囲む環境条件、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むが、それらに限られない。いくつかの実施形態において、約 2 ミクロンの直径である凹部は、約 1 気圧の毛細管圧

30

を有する。いくつかの実施形態において、約 200 nm の直径である凹部は、約 10 気圧の毛細管圧を有する。

40

【0334】

I X . 残存する"スカム層"のないインプリントリソグラフィー

その最大の可能性を制約するインプリントリソグラフィーの特徴は、例えば樹脂である液体物質がパターン形成されると、"スカム層"が形成されることである。前記"スカム層"は、押し型 (stamp) と基材との間に残る残余の液体物質を含む。いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、本質的にスカム層のないパターンの生成方法を提供する。

【0335】

図 9A から図 9E を参照すると、いくつかの実施形態において、基材上に、本質的にスカム層のないパターンを形成する方法が提供される。図 9A を参照すると、パターン化鋳

50

型 910 が提供される。パターン化鋳型 910 は、第 1 のパターン化鋳型表面 912 及び第 2 の鋳型表面 914 をさらに含む。第 1 のパターン化鋳型表面 912 は、さらに複数の凹部 916 を有する。いくつかの実施形態において、第 1 のパターン化鋳型表面 912 上に非湿潤剤 960 が配置される。

【 0336 】

再び図 9A を参照すると、基材 920 が提供される。基材 920 は基材表面 922 を有する。いくつかの実施形態において、基材表面 920 に非湿潤剤 960 が配置される。

【 0337 】

図 9A に示されるいくつかの実施形態において、第 1 のパターン化鋳型表面 912 が基材表面 922 に面し、第 1 のパターン化鋳型表面 912 と基材表面 922 の間にギャップ 930 が形成されるよう、パターン化鋳型 910 と基材 920 とが互いに隙間を空けた関係で配置される。

【 0338 】

図 9B を参照すると、第 1 のパターン化鋳型表面 912 と基材表面 922 の間のギャップ 930 に、所定量の液体物質 940 が配置される。いくつかの実施形態において、所定量の液体物質 940 は、第 1 のパターン化鋳型表面 912 上に直接配置される。いくつかの実施形態において、所定量の液体物質 940 は、第 1 のパターン化鋳型表面 912 に配置された非湿潤剤 960 の上に直接配置される。いくつかの実施形態において、所定量の液体物質 940 は、基材 920 上に直接配置される。いくつかの実施形態において、所定量の液体物質 940 は、基材表面 920 に配置された非湿潤剤 960 の上に直接配置される。

【 0339 】

図 9C を参照すると、いくつかの実施形態において、第 1 のパターン化鋳型表面 912 が所定量の液体物質 940 に接触する。力 F_a が第 2 の鋳型表面 914 に加えられ、それにより所定量の液体物質 940 を複数の凹部 916 に押し入れる。図 8 に示される実施形態と異なり、所定量の液体物質 940 の一部は、力 F_a が加えられた時に力 F_0 によってギャップ 930 から押出される。

【 0340 】

再び図 9C を参照すると、いくつかの実施形態において、処理された液体物質 942 を形成するために力 F_a が加えられている間、所定量の液体物質 940 が処理プロセス T_r によって処理される。

【 0341 】

図 9D を参照すると、図 9E に示すように基材 920 上のパターン 950 が露出する (reveal) ようにパターン化鋳型 910 を処理された液体物質 942 から除去するため、力 F_r がパターン化鋳型 910 に加えられる。この実施形態において、基材 920 は、処理された液体物質 842 の残余又は"スカム"層を本質的に有しない。

【 0342 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの鋳型表面及び基材は、機能化された表面要素を有する。いくつかの実施形態において、前記機能化された表面要素は、非湿潤物質で機能化されている。いくつかの実施形態において、前記非湿潤物質は、前記液体物質に結合する官能基を有する。いくつかの実施形態において、前記非湿潤物質は、トリクロロシラン、トリアルコキシシラン、非湿潤及び反応性官能基を有するトリクロロシラン、非湿潤及び反応性官能基を有するトリアルコキシシラン、及び / 又はそれらの混合物である。

【 0343 】

いくつかの実施形態において、2 つの表面要素の間の接触点は、液体物質を含まない。いくつかの実施形態において、2 つの表面要素の間の接触点は、残余の液体物質を含む。いくつかの実施形態において、前記残余の液体物質の高さは、構造物の高さの 30 % 以下である。いくつかの実施形態において、前記残余の液体物質の高さは、構造物の高さの 20 % 以下である。いくつかの実施形態において、前記残余の液体物質の高さは、構造物の

10

20

30

40

50

高さの 10 % 以下である。いくつかの実施形態において、前記残余の液体物質の高さは、構造物の高さの 5 % 以下である。いくつかの実施形態において、前記液体物質の体積は、パターン化鋳型の体積以下である。いくつかの実施形態において、実質的に前記液体物質の全体積は、少なくとも 1 つの表面要素のパターン化鋳型に限定される。いくつかの実施形態において、2 つの表面要素の間の液体物質を含まない接触点は、2 つの表面要素の間のズレ (slippage) を遅らせる。

【 0 3 4 4 】

X . 溶媒補助 (Assisted) マイクロ鋳造 (SAMIM)

いくつかの実施形態において、本書で開示された主題は、基材上にパターンを形成するための溶媒で補助された (Assisted) マイクロ鋳造 (SAMIM) 方法を記述する。

10

【 0 3 4 5 】

図 10 A を参照すると、パターン化鋳型 1010 が提供される。パターン化鋳型 1010 は、第 1 のパターン化鋳型表面 1012 及び第 2 の鋳型表面 1014 をさらに含む。第 1 のパターン化鋳型表面 1012 は、さらに複数の凹部 1016 を有する。

【 0 3 4 6 】

再び図 10 A を参照すると、基材 1020 が提供される。基材 1020 は基材表面 1022 を有する。いくつかの実施形態において、基材表面 1020 にポリマー材料 1070 が配置される。いくつかの実施形態において、ポリマー材料 1070 はレジストポリマーを含む。

【 0 3 4 7 】

20

再び図 10 A を参照すると、第 1 のパターン化鋳型表面 1012 が基材表面 1022 に面し、第 1 のパターン化鋳型表面 1012 と基材表面 1022 の間にギャップ 1030 が形成されるよう、パターン化鋳型 1010 と基材 1020 とが互いに隙間を空けた関係で配置される。図 10 A に示すように、溶媒 S がポリマー材料 1070 に接触して膨張したポリマー材料 1072 を形成するよう、溶媒 S がギャップ 1030 内に配置される。

【 0 3 4 8 】

図 10 B 及び 10 C を参照すると、第 1 のパターン化鋳型表面 1012 が膨張したポリマー材料 1072 に接触する。力 F_a が第 2 の鋳型表面 1014 に加えられ、それにより膨張したポリマー材料 1072 の一部を複数の凹部 1016 に押し入れると共に、膨張したポリマー材料 1072 の一部を第 1 のパターン化鋳型表面 1012 と基材 1020 の間に残す。膨張したポリマー材料 1072 は、それから処理プロセス T_r によって圧力下で処理される。

30

【 0 3 4 9 】

図 10 D を参照すると、図 10 E に示すように基材 1020 表面のポリマーパターン 1074 が露出する (reveal) よう、処理され膨張したポリマー材料 1072 からパターン化鋳型 1010 を除去するため、力 F_r がパターン化鋳型 1010 に加えられる。

【 0 3 5 0 】

X I . パターン化鋳型及び / 又は基材からパターン形成された構造の除去 / 取り出し

いくつかの実施形態において、パターン形成された構造 (例えば、パターン形成されたマイクロ- 又はナノ構造) が少なくとも 1 つの前記パターン化鋳型及び / 又は基材から除去される。これは、前記パターン形成された構造を含む表面要素を、前記パターン形成された構造に対する親和力を有する表面に付着させること ; 前記パターン形成された構造を含む表面要素を、硬化した際に前記パターン形成された構造と化学的及び / 又は物理的相互作用を有する材料に付着させること ; 前記パターン形成された構造が前記表面要素から解放されるよう、前記パターン形成された構造を含む表面要素を変形させること ; 第 1 の溶媒で前記パターン形成された構造を含む表面要素を膨潤させて前記パターン形成された構造を押出すこと ; 及び、前記パターン形成された構造に対する親和力を有する第 2 の溶媒で、前記パターン形成された構造を含む表面要素を洗浄すること、を含むがそれに限定されない複数の方法によって達成されることが可能である。

40

【 0 3 5 1 】

50

いくつかの実施形態において、表面は前記粒子に対する親和力を有する。いくつかの実施形態において、前記表面の親和力は、例えば炭水化物、エポキシ樹脂、ワックス、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ブチル、ポリシアノアクリレート、ポリヒドロキシメタクリル酸エチル、ポリメタクリル酸メチル、それらの組合せ、及びそれと同等のもののような、但しそれらに限定されない接着性又は粘着性の表面の結果である。いくつかの実施形態において、前記液体は、氷を形成するために冷却される水である。いくつかの実施形態において、水は、水の T_m 以下であるが前記粒子の T_g 以上の温度に冷却される。いくつかの実施形態において、水は、前記粒子の T_g 以下であるが前記モールド又は基材の T_g 以上の温度に冷却される。いくつかの実施形態において、水は、前記モールド又は基材の T_g 以下の温度に冷却される。

10

【0352】

いくつかの実施形態において、前記第1の溶媒は超臨界流体二酸化炭素を含む。いくつかの実施形態において、前記第1の溶媒は水を含む。いくつかの実施形態において、前記第1の溶媒は、水及び洗剤を含む水溶液を含む。いくつかの実施形態において、前記表面要素の変形は、前記表面要素に機械的力を加えることによって行われる。いくつかの実施形態において、前記パターン形成された構造の除去方法はさらに、超音波処理を含む。

【0353】

さらに他の実施形態によれば、前記粒子は高速溶解性の基材、シート又はフィルム上に取り出される。前記フィルムの形成剤は、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、キサンタンゴム、トラガカント・ゴム、グアーガム、アカシアゴム、アラビアゴム、ポリアクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体、カルボキシビニルポリマー、アミロース、ハイアミローススター、ヒドロキシプロピル化 (propylated) ハイアミローススター、デキストリン、ペクチン、キチン、キトサン、レパン、エルシナン、コラーゲン、ゼラチン、ゼイン、グルテン、大豆タンパク分解物 (isolate)、乳清タンパク分解物 (isolate)、カゼイン、それらの組合せ及び同等物を含むことができるがそれらに限られない。いくつかの実施形態において、プルランは主な充填剤として使用される。他の実施形態において、プルランは、前記フィルムの約 0.01 wt % から約 99 wt %、好みしくは約 30 wt % から約 80 wt %、より好みしくは約 45 wt % から約 70 wt %、さらに好みしくは約 60 wt % から約 65 wt % の範囲の量含まれる。

20

【0354】

前記フィルムはさらに、水、可塑剤、天然及び / または人工香料、イオウ沈殿剤 (sulfur precipitating agents)、唾液刺激剤 (saliva stimulating agents)、冷却剤、界面活性剤、安定剤、乳化剤、増粘剤、結合剤、着色剤、甘味料、香料、それらの組合せ及び同等物を含むことができる。

30

【0355】

適切な甘味料は、天然及び人工甘味料の両方を含む。本書で開示される主題のシートに使用可能ないいくつかの甘味料の例は、(a) キシロース、リボース、グルコース (ブドウ糖)、マンノース、ガラクトース、フルクトース (果糖)、サッカロース (砂糖)、マルトース、転化糖 (サッカロースから誘導されるフルクトースとグルコースの混合物)、部分加水分解デンプン、コーンシロップ固体、ジヒドロカルコン、モネリン、ステビオサイド、及びグリシルリジンのような单糖、二糖、及び多糖のような水溶性甘味料；(b) 溶性サッカリン塩、サッカリンナトリウム塩又はサッカリンカルシウム塩、チクロ塩、3,4-ジヒドロ-6-メチル-1,2,3-オキサチアジン-4-オン-2, 2-ジオキシドのナトリウム塩、アンモニウム塩又はカルシウム塩、3,4-ジヒドロ-6-メチル-1,2,3-オキサチアジン-4-オン-2, 2-ジオキシド (アセスルファム-K) のカリウム塩、サッカリンの遊離酸形、及び同等のもののような水溶性人工甘味料；(c) L-アスパラギン酸誘導体甘味料、L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル (アスパルテーム) 及び米国特許 3,492,131 号に記述される物質であって参照することにより全体が本書に援用されるもの、L-アルファ-アス

40

50

パルチル-N--(2,2,4,4-テトラメチル-3-チエタニル(thietanyl))-D-アラニンアミド水和物、L-アスパルチル-L-フェニルグリセリン(phenylglycerin)及びL-アスパルチル-L-2,5-ジヒドロフェニル-グリシンのメチルエステル、L-アスパルチル-L-2,5-ジヒドロ-L-フェニルアラニン、L-アスパルチル-L-(1-シクロヘキセン(cyclohexyen))-アラニン、及び同等のもののようなジペプチド基の甘味料；(d)通常の砂糖(サッカロース)の塩素化誘導体のような、天然物水溶性甘味料から誘導される水溶性甘味料；及び(e)ソーマトコッカスダニエリ(Thaumatococcus daniellii)(ソーマチン(Taumatin)I及びII)及び同等のもののようなタンパク質ベースの甘味料：を含むがそれらに限られない。

【0356】

一般に、特定の組成に望ましい程度の甘さを提供するため、効果的な量の補助的な甘味料が用いられ、この量は選択される甘味料によって変わる。容易に抽出可能な甘味料を用いる時の成分質量で、通常、量は約0.01%から約10%の間にある。上記(a)分類で記述される水溶性甘味料は、通常約0.01wt%から約10wt%の間の量使用され、好ましくは約2wt%から約5wt%の間の量使用される。上記(b)-(e)分類で記述される甘味料は、一般に約0.01wt%から約10wt%の間の量使用され、約2wt%から約8wt%の間の量が好ましく、約3wt%から約6wt%の間の量がさらに最も好ましい。これらの量は、使用される任意の香味油から得られる程度の香りに依存せず、所望の程度の甘さを達成するために用いられる。もちろん、非経口投与用に甘味料がフィルムに添加される必要はない。

【0357】

前記フィルムに使用可能な香料は、天然及び人工香料を含む。これらの香料は、合成芳香油及び芳香性物(flavoring aromatics)、及び/又は油、植物から誘導される油脂(oleo resin)及び抽出物、葉、花、果物、それらの組合せ、及び同等のものから選ばれることができる。典型的な芳香油は、スペアミントオイル、シナモンオイル、ペパーミントオイル、丁子オイル、ベイ油、タイムオイル、ニオイヒバ油、ナツメグオイル、セージオイル、及びビターアーモンドオイル(苦扁桃油)を含む。又、バニラ、チョコレート、コーヒー、ココア、並びにレモン、オレンジ、グレープ、ライム及びグレープフルーツを含む柑橘油、並びにりんご、梨、桃、イチゴ、ラズベリー、さくらんぼ、プラム、パイナップル、杏などを含む果物エキスを含む。これらの香料は、個々に又は混合して使用可能である。酢酸シンナミル、桂皮アルデヒド、シトラール、ジエチルアセタール、酢酸ジヒドロカルビル、蟻酸オイゲニル、p-メチルアニソールなどを含むアルデヒド及びエステルのような香料も使用可能である。一般に、食品加工(Food Processing)、全米科学アカデミーによる出版1274、63-258ページに使用される化学物質に記述されるような、あらゆる香料又は食品添加物が使用可能であり、それは参照することにより全体が本書に援用される。アルデヒド香料のさらなる例は、アセトアルデヒド(りんご)；ベンズアルデヒド(さくらんぼ、アーモンド)；桂皮アルデヒド(桂皮)；シトラールすなわちアルファシトラール(alpha citral)(レモン、ライム)；ネラールすなわちベータシトラール(beta citral)(レモン、ライム)；デカナール(オレンジ、レモン)；エチルバニリン(バニラ、乳脂)；ヘリオトロピンすなわちピペロナール(バニラ、乳脂)；バニリン(バニラ、乳脂)；アルファ-アミル桂皮アルデヒド(香ばしい果実フレーバ)；ブチルアルデヒド(バター、チーズ)；バレルアルデヒド(バター、チーズ)；シトロネラル；デカナール(柑橘フルーツ)；アルデヒドC-8(柑橘フルーツ)；アルデヒドC-9(柑橘フルーツ)；アルデヒドC-12(柑橘フルーツ)；2-エチルブチルアルデヒド(液果類)；ヘキセナールすなわちトランス(trans)-2(液果類)；トリルアルデヒド(さくらんぼ、アーモンド)；ベラトルアルデヒド(バニラ)；2,6-ジメチル-5-ヘプテナールすなわちメロナール(メロン)；2,6-ジメチルオクタナール(熟していない果実)；2-ドデセナール(柑橘類、マンダリン)；さくらんぼ；グレープ；それらの組合せ：及び同等のものを含むがそれらに限られない。

【0358】

用いられる香料の量は、通常は香料の種類、個々の香料、要求される強さ、好ましくな

10

20

30

40

50

い香料を消すのに必要な強さ、及びそれと同等のもののような要因に影響される選択の問題である。このように、最終製品に要求される結果を得るために、前記量は変更されることができる。一般に、約0.1wt%から約30wt%の間の量が使用でき、約2wt%から約25wt%の間の量が好ましく、約8wt%から約10wt%の間の量が最も好ましい。

【0359】

前記フィルムは又、着色剤又は色素を含むことができる。前記着色剤は、所定の色を作ることに効果的な量使用される。本書で開示される主題に有効な前記着色剤は、約5wt%以下の、好ましくは約1wt%以下の量加えられることができる二酸化チタンのような顔料を含む。色素は、食品、薬物及び化粧品用途に適する天然食品色素及び染料も含むことができる。これらの色素は、FD&C染料及びレーク(lake)として知られている。上述の使用範囲に適合した物質は、好ましくは水溶性であり、5,5-インジゴチニスルホン酸の2ナトリウム塩であるFD&CブルーNo.2を含む。同様に、グリーンNo.3として知られる染料はトリフェニルメタン染料を含み、4-[4-N-エチル-p-スルホベンジルアミノジフェニル-メチレン]-[1-N-エチル-N-p-スルホニウムベンジル]-2,5-シクロ-ヘキサジエンイミン]の单ナトリウム塩である。全てのFD&C及びD&C染料及びそれらの対応する化学構造の完全な詳述は、化学技術のカーカー・オスマー(Kirk-Othmer)辞典、5巻、857-884ページに見出すことができ、それは参考することにより全体が本書に援用される。さらに、米国特許6,923,981及びそこに引用される参考文献に記述される物質及び方法は、本書で開示される主題の粒子と共に用いるための適切な高速溶解性フィルムを開示し、それらの全ては参考することにより本書に援用される。

【0360】

例えば、このような糖シート上に前記粒子が取り出された後、前記高速溶解性のシートは運搬装置として機能することができる。このような実施形態によれば、前記高速溶解性のフィルムが生物組織の上に置かれ、前記フィルムが溶解及び/又は吸収されるにつれ、それに含まれる前記粒子も同様に溶解又は吸収されることができる。前記フィルムは、経皮運搬、粘膜運搬、鼻運搬、肛門運搬、腔運搬、それらの組合せ、及びそれと同等のものとなるよう構成されることができる。

【0361】

いくつかの実施形態によれば、パターン化鋳型から粒子を取り出す方法は、犠牲層の使用を含む。図60を参考すると、本書に記述される技術によって、凹部内に含まれる硬化した粒子6004を有する鋳型6002が提供される。次に、モノマー6008の液滴又は薄層が基材6006上に配置される。いくつかの実施形態において、モノマー層6008及び鋳型6002内の粒子6004の間に接着結合を形成するよう、前記モノマー6008が熱的に又はUV照射によって重合されることができる。その後、鋳型6002が重合化されたモノマー6008から解放され、粒子6004がある配列で残る(C)。次に、犠牲モノマー層6008を溶解可能な溶媒がモノマー層6008に導入され、それによつて粒子6004を解放することができる(D)。

【0362】

ほかの実施形態において、鋳型6002が未硬化の液滴6004を含むように前記方法を適合させることができる。液滴6004を含む鋳型6002は、未重合の液体単量体接着剤6008に押し込まれる。次に、それらが凝固して互いに結合するよう、粒子6004と接着剤6008は同じステップで硬化される。その後、鋳型6002が解放され、粒子6004がある配列で残る(C)。粒子6004と単量体接着層6008に溶媒が導入されると、犠牲接着層6008が洗い流され、粒子6004が残る(D)。他の実施形態によれば、粒子液滴6004は所定量の架橋剤を含む一方、接着層6008は架橋剤を含まない。硬化に先立ち、粒子6004の液体が単量体接着層6008の液体と接触すると、粒子6004が単量体接着層6008に拡散するのを層流が防止する。

【0363】

いくつかの実施形態において、重合中、前記モノマー接着剤は前記粒子にグラフト結合

10

20

30

40

50

(graft)する。いくつかの実施形態において、前記粒子は架橋剤を含む。さらなる実施形態において、前記モノマー接着剤は前記粒子から架橋剤を差引いたのと同一組成から形成され、前記粒子を元のまま残す間、溶媒に曝された際に前記接着剤を可溶にする。いくつかの実施形態において、前記モノマーは、所定量のフリーラジカル光開始剤又は熱開始剤を含む。いくつかの実施形態において、前記モノマーは、使用温度 (working temperature) より上のガラス転移温度でポリマーを生成するために重合される。いくつかの実施形態において、グラフト接合により前記接着層は：反応性化学種、磁気成分、標的リガンド、蛍光標識、造影剤、触媒、生体分子、それらの組合せ、及びそれと同等のもののような粒子の一表面上に要求された機能を付加するモノマーを含む。

【0364】

10

いくつかの実施形態において、前記接着層に用いられる適切なモノマーは：化合物を含むメタクリレート及びアクリレート、アクリル酸、ニトロセルロース、酢酸セルロース、メタクリル酸 2 - ヒドロキシエチル、シアノアクリレート、スチレン、ビニル基を含むモノマー、ビニルピロリドン、ポリ(エチレングリコール)アクリレート、ポリ(エチレングリコール)メタクリレート、アクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸ヒドロキシエチル、モノマー含有エポキシ樹脂、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むがそれらに限られない。

【0365】

XII. 分子の製造方法及び標的への治療剤の運搬方法

20

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、創薬及び薬物治療に用いられる運搬分子の製造のための方法、プロセス、及びプロセスによる生成物を記述する。いくつかの実施形態において、運搬分子の製造のための方法又はプロセスは、コンビナトリアル (combinatorial) 方法又はプロセスを含む。いくつかの実施形態において、分子の製造方法は、非湿潤インプリントリソグラフィー法を含む。

【0366】

XII. A. 分子の製造方法

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題の前記非湿潤インプリントリソグラフィー法は、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質から得られ又はそれを含む表面を生成するのに使用される。本書に記述されるように、前記表面は、マスター鋳型の上に低粘度液体物質を鋳造した後、パターン化鋳型を形成するために前記低粘度液体物質を硬化させて得られる。いくつかの実施形態において、前記表面は溶媒耐性を有するエラストマー材料を含む。

30

【0367】

h

いくつかの実施形態において、前記非湿潤インプリントリソグラフィー法は、単離した構造を生成するために用いられる。いくつかの実施形態において、前記単離した構造は、単離したマイクロ-構造を含む。いくつかの実施形態において、前記単離した構造は、単離したナノ-構造を含む。いくつかの実施形態において、前記単離した構造は、生分解性材料を含む。いくつかの実施形態において、前記単離した構造は、親水性材料を含む。いくつかの実施形態において、前記単離した構造は、疎水性材料を含む。いくつかの実施形態において、前記単離した構造は、特定の形状を有する。他の実施形態において、前記単離した構造は、積荷 (cargo) を含み又は積荷を保持するよう構成される。一の実施形態によれば、前記単離した構造によって保持される積荷は、元素 (element)、分子、化学物質、試薬、薬物、生物製剤、タンパク質、DNA、RNA、診断薬、治療薬、癌治療剤、ウィルス治療剤、細菌学的治療剤、菌治療剤、自己免疫治療剤、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むことができる。ほかの実施形態によれば、前記積荷は前記単離した構造の表面から突き出し、それにより前記単離した構造を機能化する。さらに他の実施形態によれば、前記単離した構造が曝されうる環境から前記積荷が隠され又は保護されるよう、前記積荷は前記単離した粒子内に完全に包含される。さらに他の実施形態によれば、前記積荷は前記単離した構造の表面に実質的に含まれる。さらに他の実施形態によれば

40

50

、上記技術の1つ又はそれと同等のものの組合せで、前記積荷は前記単離した構造に結合される。

【0368】

他の実施形態によれば、化学結合又は物理的拘束により、前記積荷が前記単離した構造に接着する。いくつかの実施形態において、前記化学結合は、共有結合、イオン結合、他の分子内及び分子間力、水素結合、ファンデルワールス力、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むがそれらに限られない。

【0369】

いくつかの実施形態において、前記非湿潤インプリントリソグラフィー法はさらに、分子モジュール (molecular module)、フラグメント、又は鑄造される溶液のドメイン (domain) を添加することを含む。いくつかの実施形態において、前記分子モジュール、フラグメント、又はドメインは、前記単離した構造へ機能を与える。いくつかの実施形態において、前記単離した構造へ付与された機能性は、治療的機能を含む。

【0370】

いくつかの実施形態において、薬物、生物製剤、それらの組合せ、及びそれと同等のもののような治療剤が前記単離した構造に取り込まれる。いくつかの実施形態において、前記単離した構造への取り込みを促進するため、生理活性薬がリンカーに束縛される。いくつかの実施形態において、酵素又は触媒のドメインが前記単離した構造に添加される。いくつかの実施形態において、リガンド又はオリゴペプチドが前記単離した構造に添加される。いくつかの実施形態において、前記オリゴペプチドは機能的である。いくつかの実施形態において、前記機能的オリゴペプチドは、細胞標的ペプチドを含む。いくつかの実施形態において、前記機能的オリゴペプチドは、細胞透過性ペプチドを含む。いくつかの実施形態において、抗体又はそれらの機能的フラグメントが前記単離した構造に添加される。

【0371】

いくつかの実施形態において、バインダーが前記単離した構造に添加される。いくつかの実施形態において、前記バインダーを含む単離した構造は、同一の構造を製造するために用いられる。いくつかの実施形態において、前記バインダーを含む単離した構造は、異なる構造を製造するために用いられる。いくつかの実施形態において、前記異なる構造は、治療薬としての分子の効能を調査するために用いられる。いくつかの実施形態において、前記単離した構造の形状は、生物製剤に似ている。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、創薬方法を含む。

【0372】

X I I . B . 標的への治療剤の運搬方法

いくつかの実施形態において、標的への治療剤の運搬方法が開示され、前記方法は：本書に記述されるように製造される粒子を準備し；治療薬を前記粒子と混合し；及び前記治療薬を含む前記粒子を標的に運搬することを含む。

【0373】

いくつかの実施形態において、前記治療薬は薬物を含む。いくつかの実施形態において、前記治療薬は遺伝物質を含む。いくつかの実施形態において、前記遺伝物質は、1又はそれ以上の非ウィルス遺伝子ベクター、DNA、RNA、RNAi、ウィルス粒子、それらの組合せ、又は同等のものを含むがそれらに限定されない。

【0374】

いくつかの実施形態において、前記粒子は100ミクロン以下の直径を有する。いくつかの実施形態において、前記粒子は10ミクロン以下の直径を有する。いくつかの実施形態において、前記粒子は1ミクロン以下の直径を有する。いくつかの実施形態において、前記粒子は100nm以下の直径を有する。いくつかの実施形態において、前記粒子は10nm以下の直径を有する。

【0375】

いくつかの実施形態において、前記粒子は生分解性ポリマーを含む。いくつかの実施形

10

20

30

40

50

態において、生分解性ポリマーは、生物学的状態の変化又は生物製剤への暴露による分子量の減少を受けるポリマーとすることができます。いくつかの実施形態において、前記生分解性ポリマーは、1又はそれ以上のポリエステル、ポリアンヒドリド(polyanhydride)、ポリアミド、リン基(based)ポリマー、ポリ(シアノアクリレート)、ポリウレタン、ポリオルトエステル、ポリジヒドロピラン、ポリアセタール、それらの組合せ、又は同等のものを含むがそれらに限定されない。いくつかの実施形態において、前記ポリマーは、生分解性ポリマーに変化させられる(例えば、ジスルフィド基で官能化されたポリ(エチレングリコール))。いくつかの実施形態において、前記ポリエステルは、1又はそれ以上のポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(ヒドロキシ酪酸塩)、ポリ(-カブロラクトン)、ポリ(-リンゴ酸)、ポリ(ジオキサンノン)、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。いくつかの実施形態において、前記ポリアンヒドリドは、1又はそれ以上のポリ(セバシン酸)、ポリ(アジピン酸)、ポリ(テレフタル酸)、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。いくつかの実施形態において、前記ポリアミドは、1又はそれ以上のポリ(イミノ炭酸塩(imino carbonate))、ポリアミノ酸、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。いくつかの実施形態において、前記リン基(based)ポリマーは、1又はそれ以上のポリリン酸塩、ポリホスホン酸塩、ポリホスファゼン、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むが、これらに限られない。いくつかの実施形態において、前記ポリマーは、pH、放射線、酸化、還元、イオン強度、温度、交流磁場又は電場、音響力、超音波力、時間、それらの組合せ、及びそれと同等のもののような刺激に反応する。

【0376】

このような刺激への応答は、膨張、結合の開裂、加熱、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含み、それらは、前記単離した構造の積荷の放出、前記単離した構造自体の分解、それらの組合せ、及びそれと同等のものを促進する。

【0377】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、発熱療法、癌及び遺伝治療、薬物運搬、磁気共鳴映像法造影剤、ワクチンアジュvant、記憶デバイス、スピントロニクス(spintronics)、それらの組合せ、及びそれと同等のものの応用のための磁気を含む粒子を記述する。

【0378】

特定の1つの理論に拘束されないが、前記磁気を含む粒子、例えば磁性ナノ粒子は、発熱療法(41から46の間)又は熱切除(thermo ablation)(46より上)のプロセス、すなわちAC-磁場への暴露による前記ナノ粒子の制御された加熱により熱を生じる。前記熱は、(i)ポリマー成分の相変化の誘起(例えば、溶解及びカブセル化された物質の放出)及び/又は(ii)特定の細胞の発熱療法及び/又は(iii)前記カブセル化された物質の有効性の増大のために用いられる。電磁加熱による前記磁性ナノ粒子の誘発(triggering)作用は、(iv)前記粒子の分解速度を増大させ；種々の疾病を治療する際に有益となり得る表面積の増大につながる(v)膨張を誘起し；及び/又は(vi)溶解/相変化を誘起する。

【0379】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、薬物運搬システム用の単分散磁性ナノ粒子を製造するための"非湿潤"インプリントリソグラフィーに役立つ、代わりとなる治療薬の運搬方法を記述する。このような粒子は：(1)癌細胞の発熱療法；(2)MRI造影剤；(3)前記粒子の誘導(guided)運搬；及び(4)薬物運搬ベクターの誘発(triggered)分解に使用されることができる。

【0380】

いくつかの実施形態において、前記治療薬運搬システムは、生体適合性材料及び磁性ナノ粒子を含む。いくつかの実施形態において、前記生体適合性材料は、100以下の融点を有する。いくつかの実施形態において、前記生体適合性材料は、1又はそれ以上のポリラクチド、ポリグリコリド、ヒドロキシプロピルセルロース、ワックス、それらの組合

10

20

30

40

50

せ、又はそれと同等のものを含むがそれらに限定されない。

【0381】

いくつかの実施形態において、前記磁性ナノ粒子が標的に運搬され又は標的に接近すると、前記磁性ナノ粒子はAC-磁場に曝される。前記AC-磁場への暴露は、前記磁性ナノ粒子に制御された加熱を受けさせる。特定の1つの理論に拘束されないが、前記制御された加熱は、熱切除プロセスの結果である。いくつかの実施形態において、前記熱は、前記ナノ粒子のポリマー成分の相変化を誘起するために用いられる。いくつかの実施形態において、前記相変化は溶融プロセスを含む。いくつかの実施形態において、前記相変化は、カプセル化された物質の放出をもたらす。いくつかの実施形態において、前記カプセル化された物質の放出は、制御された放出を含む。いくつかの実施形態において、前記カプセル化された物質の制御された放出は、治療薬の濃縮した投薬をもたらす。いくつかの実施形態において、前記熱は、例えば特定の細胞である標的の発熱療法をもたらす。いくつかの実施形態において、前記熱は、前記カプセル化された物質の有効性の増大をもたらす。いくつかの実施形態において、電磁加熱により誘起された前記磁性ナノ粒子の誘発(triggered)作用は、前記粒子の分解速度を増大させ、さらに種々の疾病を治療する際に有益となり得る表面積の増大につながる膨張、及び/又は溶解/相変化を誘起する。

【0382】

又、本書で記述される磁性を有する材料は、それ自体で他の用途に役立つ。前記磁性-粒子は、磁気分析(assay)デバイス、記憶デバイス、スピントロニクス(spintrronics)応用、及び溶液の分離の調査のため、但しそれらに限られないが、それらの形状、表面の機能化及び/又は磁場への暴露によって決定される特定の配列に集合することができる。

【0383】

このようにして、本書で開示される主題は、標的への治療剤の運搬方法を提供し、前記方法は：

- (a) 本書に開示される方法で提供される粒子を準備し；
- (b) 前記治療薬を前記粒子と混合し；及び
- (c) 前記治療薬を含む前記粒子を標的に運搬することを含む。

【0384】

いくつかの実施形態において、前記方法は、前記粒子が前記標的に運搬された時点で、交流磁場に前記粒子を曝すことを含む。いくつかの実施形態において、前記粒子の交流磁場への暴露は、発熱プロセス、熱切除プロセス、それらの組合せ、又はそれと同等のものの1つにより、前記粒子を加熱させる。

【0385】

いくつかの実施形態において、前記粒子によって生成された熱は、前記粒子のポリマー成分の相変化及び前記標的の発熱療法の1つを誘起する。いくつかの実施形態において、前記粒子のポリマー成分の相変化は、固相から液相への変化を含む。いくつかの実施形態において、前記固相から液相への相変化は、前記粒子からの前記治療薬の放出を引き起こす。いくつかの実施形態において、前記粒子の活性剤のような他の成分の放出度合を変えるため、ポリマー(例えば、PEG)のような前記粒子の成分の架橋度が変更されることができる。いくつかの実施形態において、前記粒子からの前記治療薬の放出は、制御された放出を含む。

【0386】

いくつかの実施形態において、前記標的は、1又はそれ以上の細胞標的ペプチド、細胞透過性ペプチド、インテグリン受容体ペプチド(GRGDSP)、メラニン細胞刺激ホルモン、血管作用性腸ペプチド、anti-Her2マウス抗体、ビタミン、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがそれらに限られない。

【0387】

一の実施形態において、本書で開示される主題は、粒子表面を修飾する方法を提供する。一の実施形態において、粒子表面を修飾する前記方法は：(a) (i) パターン化鋳型；又は(ii) 基材の少なくとも1つの内部又はその上に粒子を供給し；(b) (i) 前記

10

20

30

40

50

パターン化鋳型；又は（ii）前記基材の少なくとも1つの内部又はその上に修飾基を含む溶液を配置し；及び（c）過剰な未反応の修飾基を除去することを含む。

【0388】

粒子を修飾する前記方法の一実施形態において、前記修飾基が結合基を介して前記粒子に化学結合する。粒子を修飾する前記方法の他の実施形態において、リンカー基は、1又はそれ以上の硫化物、アミン、カルボン酸、酸塩化物、アルコール、アルケン、ハロゲン化アルキル、イソシアノ酸塩、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがそれらに限られない。他の実施形態において、粒子を修飾する前記方法は、1又はそれ以上の染料、蛍光標識、放射性標識、造影剤、リガンド、ペプチド、抗体又はそれらの断片、医薬品、タンパク質、DNA、RNA、siRNA、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがそれらに限られない修飾剤を含む。

10

【0389】

本書で開示される主題の方法に関し、動物対象（animal subject）が治療されることができる。本書で使用される"対象（subject）"という用語は、脊椎動物種を指す。本書でクレームする主題の方法は、特に温血脊椎動物の診断に有用である。このようにして、本書でクレームする主題は、哺乳動物に関する。いくつかの実施形態において、絶滅の危機のため（シベリアトラのような）重要な哺乳動物、経済上重要な哺乳動物（人間によって消費されるため飼育場で飼育される動物）及び／又は、例えば、人間以外の肉食動物（例えば猫及び犬）、豚（豚、イノシシ、及び野生のイノシシ）、反芻動物（牛、雄牛、羊、キリン、鹿、山羊、バイソン及びラクダ）、及び馬であり人間にとって社会的に重要な哺乳動物（ペット又は動物園で飼育される動物）と同様、人間のような哺乳動物の診断及び／又は治療が提供される。家畜化された豚（豚とイノシシ）、反芻動物、馬、家禽、及び同等のものを含むがそれらに限定されない家畜類の診断及び／又は治療も提供される。

20

【0390】

以下の参考文献は、参照することにより全体が本書に援用される。デシモーネら（Desimone et al）PCT国際公開公報No. WO2004081666、ダンら（Dunn et al）米国特許No. 6,528,080、アルントら（Arndt et al）米国特許No. 6,592,579、ジョルダン（Jordan）PCT国際公開公報No. WO0066192、ヒルガー、アイラ（Hilger, I. et al）放射線学 570-575 (2001)、モーネット、エスら（Mornet, S. et al）J. Mat. Chem., 2161-2175 (2004)、ベリー、シー シーら（Berry, C.C. et al）J. Phys. D: Applied Physics 36, R198-R206 (2003)、バビンコヤ、エムら（Babincova, M. et al）生物電気化学55, 17-19 (2002)、ウルフ、エス エーら（Wolf, S.A. et al）Science 16, 1488-1495 (2001)、及びサン、エスら（Sun, S. et al）Science 287, 1989-1992 (2000)、ハラハン（Hallahan）米国特許No. 6,159,443、及びハラハンら（Hallahan et al）PCT国際公開公報No. WO 03/066066。

30

【0391】

X III I. 天然及び合成構造のパターン形成方法

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、天然構造、単一分子又は自己組織化構造から表面及びモールドを生成するための方法及びプロセス、並びにプロセスによる生成物を記述する。従って、いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、天然構造、単一分子、及び／又は自己組織化構造をパターン形成する方法を記述する。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、天然構造、単一分子、及び／又は自己組織化構造の複製を含む。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、前記天然構造、単一分子、及び／又は自己組織化構造の機能の複製を含む。

40

【0392】

特に、いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、天然構造、単一分子、及び／又は自己組織化構造の模様（impression）又はモールドの取得を含む。いくつかの実施形態において、前記模様又はモールドは、低表面エネルギー重合体前駆体を用いて取得される。いくつかの実施形態において、前記低表面エネルギー重合体前駆体は、ペルフルオロポリエーテル（PFPF）で機能的に終端されたジアクリレートを含む。いくつかの実施

50

形態において、前記天然構造、單一分子、及び／又は自己組織化構造は、1又はそれ以上の酵素、ウィルス、抗体、ミセル、組織表面、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがそれらに限られない。

【0393】

いくつかの実施形態において、前記模様又はモールドは、前記天然構造、單一分子、及び／又は自己組織化構造の形体を、単離した対象物又は表面に複製するために用いられる。いくつかの実施形態において、非湿潤インプリントリソグラフィー方法は铸造された部分又は表面に前記形体を付与するために用いられる。いくつかの実施形態において、このプロセスによって製造される前記铸造された部分又は表面は、薬物運搬、医療装置、コーティング、触媒、又はそれらが得られる天然構造の模倣を含むがそれらに限られない多くの用途に使用されることができる。いくつかの実施形態において、前記天然構造は生体組織を含む。いくつかの実施形態において、前記生体組織は、心臓のような肉体組織からの組織を含む。いくつかの実施形態において、前記生体組織は、血管及び骨を含む。いくつかの実施形態において、前記生体組織は、腱又は軟骨を含む。例えばいくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、腱及び軟骨の修復のため表面にパターンを形成するために用いられる。このような修復は、典型的に死体から取られ、交換として使用するため加工されなければならないコラーゲン組織の使用を必要とする。交換に必要な最初のパターンを蓄える (lay down) ことができないため、これらの交換の大部分は無効になる (fall)。本書に記述されるソフトリソグラフィー法は、この問題を軽減する。

【0394】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、幹細胞を用いた組織再生に適用することができる。当技術分野で周知のほとんど全ての幹細胞手法は、細胞の発生(see d)と成長のために分子パターンが必要であり、それにより肝臓、腎臓又はそれと同等のもののような臓器の形状を獲得する。いくつかの実施形態において、分子骨格は铸造物 (cast) であり、移植治療の形で臓器を発生させるための結晶として用いられる。いくつかの実施形態において、前記幹細胞及びナノ基質が、例えば肝臓組織である瀕死の組織に植え付けられ、成長及び組織再生を促進させる。いくつかの実施形態において、前記モールド内で複製される材料は、最初に铸造されたのと類似の材料又は同一の材料を含む。いくつかの実施形態において、前記モールド内で複製される材料は、最初に铸造されたのと異なる材料及び／又は最初に铸造されたのと異なる特性を持つ材料を含む。この手法は、臓器移植不足に取組む際に重要な役目を果たす。

【0395】

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、酵素、細菌、及びウィルスの模様 (impression) を取得するために用いられる。いくつかの実施形態において、前記酵素、細菌、又はウィルスはその後、分離した対象物に複製され、又はそれが複製される特定の酵素、細菌、又はウィルスを連想させる形状を持つ表面に複製される。いくつかの実施形態において、前記モールド自体は、酵素、細菌、又はウィルス粒子のレセプタ部位として作用する複製されたモールドに付着した表面に複製される。いくつかの実施形態において、前記複製されたモールドは、触媒、診断センサー、治療薬、ワクチン、それらの組合せ、及びそれと同等のものとして有用である。いくつかの実施形態において、前記表面に付着した複製されたモールドは、新しい治療薬の発見を容易にするために用いられる。

【0396】

いくつかの実施形態において、例えば酵素、細菌、又はウィルス、铸造された"模造品"である巨大分子は、もとの巨大分子、細菌、又はウィルスと同一の表面地形 (topography) を持つ非自己複製体として役立つ。いくつかの実施形態において、前記铸造された模造品は、例えばアレルギー反応である、それらの存在に対する生体反応を生じるために用いられ、それにより抗体又は活性化受容体を生成する。いくつかの実施形態において、前記铸造された模造品は、ワクチンとして機能する。いくつかの実施形態において、前記铸造された模造品の生体活性な形状の有効性は、表面修飾技術によって増大される。

【0397】

10

20

30

40

50

X I I I . A . 分子インプリンティング

いくつかの実施形態によれば、本書で開示される主題の材料及び方法は、認識部位を有する粒子を形成するための分子インプリンティング技術に使用されることができる。前記粒子の大きさ、形状、及び／又は化学的官能性が実行可能であると認識するため、酵素-基質システム、抗体-抗原システム、ホルモン-受容体システム、それらの組合せ、又はそれと同等のもののような生体システムの一部をまねる必要がある。薬物の研究開発は、まとめて"認識剤"と呼ばれる、しばしば高度に特殊で敏感な化学及び／又は生体製剤の解析を必要とする。例えば酵素、タンパク質、薬剤候補、生体分子、除草剤、アミノ酸、アミノ酸誘導体、ペプチド、ヌクレオチド、ヌクレオチド塩基、それらの組合せ、及びそれと同等のもののような天然認識剤は、不安定であり低密度の結合部位を有するのと同様、極めて特殊で敏感な傾向にある。天然認識剤が敏感であるため、人工認識剤はより安定で、かつ普及した研究ツールとなっている。分子インプリンティングは、人工認識剤の開発のための高く認められたツールとして、近年浮上している。

【0398】

分子のインプリンティングは、鋳型分子の存在下、機能的で架橋モノマーの重合によって生じる。最初に、例えば酵素、タンパク質、薬剤候補、生体分子、除草剤、アミノ酸、アミノ酸誘導体、ペプチド、ヌクレオチド、ヌクレオチド塩基、ウィルス、それらの組合せ、及びそれと同等のもののような、但しそれらに限られない鋳型分子が、液体ポリマー溶液に導入される。いくつかの実施形態において、前記液体ポリマー溶液は本書で開示される主題の液体ポリマーであり、機能的で架橋されたモノマーを含む。前記機能的で架橋されたモノマーは、前記ポリマーの鋳型と結合生成並びに他の化学的及び物理的結合及び配向を確立する。いくつかの実施形態において、機能的モノマーは、2つの官能基を有する。前記モノマーの一端で、例えば非共有相互作用（すなわち、水素結合、ファンデルワルス力、又は疎水性相互作用）により、前記モノマーは前記鋳型と相互作用するよう構成される。前記モノマーの他端、すなわち前記鋳型と相互作用しない端は、前記ポリマーと結合可能な基を有する。重合の間、例えば共有結合により前記モノマーは鋳型の周囲の位置に固定され、それにより、前記鋳型が除去された後もその位置に残る大きさ、形状、及び／又は化学的官能性において前記鋳型のインプリントを形成する。

【0399】

重合又は硬化後、前記ポリマーから前記鋳型が除去される。いくつかの実施形態において、溶媒中で前記鋳型を溶解することにより前記鋳型が除去されることができる。結果として生じた前記鋳型のインプリントは、前記鋳型の立体的（大きさ及び形状）並びに化学的（空間的配置又は相補的官能性）記憶を有する。重合及び前記鋳型を除去した後、前記インプリントと標的分子の結合部位が大きさ、形状、及び化学的官能性で互いに相補的であるという条件で、前記ポリマー分子インプリントの官能基が標的に結合する。このプロセスは、標的分子に対する特異性を持ち、物理化学的摂動に対して高い安定性を有する物質を提供し、前記物質はそれ自体で、天然認識剤が耐えることができない物理的及び化学的条件で使用されると同時に、高スループット分析で使用されることができる。

【0400】

いくつかの実施形態によれば、分子インプリンティングの応用は、精製、分離、生体活性分子のスクリーニング、センサー、触媒、クロマトグラフィ分離、薬物スクリーニング、化学センサー、触媒、生体防御、免疫アッセイ、それらの組合せ、及びそれと同等のものを含むがそれらに限られない。

【0401】

本書で開示される主題の材料及び方法と共に使用可能な、分子インプリンティングの有用な用途及び実験は、ビベク バブ カンディマラ (Vivek Babu Kandimalla)、フナグ ジャン ジュー (Hunagxian Ju)、分子インプリンティング：分析化学における多様な応用のための機能性技術 (Molecular Imprinting: A Dynamic Technique for Diverse Applications in Analytical Chemistry)、Anal. Bioanal. Chem. (2004) 380: 587-605、に見出され、さらにそこに引用される参考文献はすべて参考することにより全体が本書に

10

20

30

40

50

援用される。

【0402】

X III. B. 人工機能分子

本書で開示される主題のいくつかの実施形態によれば、本書に記述した鋳型分子の分子インプリントの形成に続いて、例えば人工機能分子を形成するため、前記分子インプリントはその後モールドとして使用され、本書で開示される主題の材料及び方法を収容する。前記ポリマー材料内に機能化された分子インプリントモールドを形成した後、人工機能分子を形成するため、機能的で架橋されたモノマーを含むがそれに限られないポリマー前駆体溶液は、本書に開示される材料及び方法に従って前記機能化された分子インプリントモールドに注がれる。前記人工機能分子の鋳造の間、前記人工機能分子が前記インプリントモールドの立体的（大きさ及び形状）並びに化学的（空間的配置又は相補的官能性）記憶を有するよう、前記ポリマー前駆体内の前記機能化されたモノマーは、前記インプリントモールドの機能化された部分と一列に（align）並ぶ。前記インプリントモールドの立体的及び化学的記憶である前記人工機能分子は、もとの鋳型分子と類似した化学的及び物理的特性を有し、膜チャネルを始動させ；受容体に結合し；細胞内に入り；タンパク質及び酵素と相互作用し；免疫応答を始動させ；生体反応を始動させ；例えばホルモン、“快感”分子、神経伝達物質、及びそれと同等のもののような生体制御剤の放出を始動させ；応答を抑制し；制御的機能を始動させ；それらの組合せ；及びそれと同等のものをすることができる。

10

【0403】

他の実施形態によれば、本書で開示される主題の分子インプリント及び人工機能分子は、本書で開示される主題の粒子と共に用いられ、前記粒子は、本書に開示されたように薬物、生物製剤、又は前記粒子に関する分析のための他の試薬を有する。従って、薬物、生物製剤、又は他の試薬を有する前記粒子は、相互作用、及び／又は前記人工機能分子粒子との結合、及び／又は分子インプリントについて分析され、それにより物理化学的摂動に対して高い安定性を有する完全な分析システムを形成し、さらに前記物質はそれ自体で、天然認識剤が耐えることができない物理的及び化学的条件で使用されると同時に、高スループット分析で使用することができる。さらに、本書で開示される主題の材料及び方法で形成され、本書に開示された分析システムは製造が安価で、薬物及び生体分子研究開発、及びそれと同等のもののスループットを増大させる。

20

【0404】

図44を参照すると、人工機能分子の形成の一実施形態は、図44Aに示されるような分子インプリントィングの生成を含む。液体ペルフルオロポリエーテルのような基材物質4410は、機能的モノマー4412及び4414を含む。基材物質4410は、特定の立体的及び化学的集団(grouping)4418が結合された鋳型分子4420とインプリントされる。鋳型分子4420は、基材物質4410内にインプリント窪み4416を形成する。基材物質4410はその後、本書に記述されるように例えば光硬化、熱硬化、それらの組合せ、又はそれと同等のものにより硬化される。

30

【0405】

次に、図44Bにおいて、結合していた基材物質4410から鋳型分子4420が除去され、分離され、又は溶解される。しかし、基材物質4410を硬化させる前、基材物質4410の機能的モノマー4412及び4414は、鋳型分子4420内にあるそれらのネガ画像又は鏡像と結合し、重合の間に前記機能的モノマーがその位置に固定される。それにより、鋳型分子4420の立体的及び化学的鏡像である分子インプリント4430が前記基材物質内に形成される。

40

【0406】

次に、人工機能分子4440が分子インプリント4430内に形成される。一実施形態によれば、本書の他の部分に記述されるように、インプリント4430を形成する鋳型分子4420を立体的及び化学的に模倣する粒子を形成するため、本書に開示される材料及び方法が使用される。一実施形態によれば、例えば液体PFPFPEのようなポリマーが準備

50

されて機能的モノマー4444と混合され、さらに混合物が基材4410内の分子インプリント空洞4442に導入される。前記ポリマー内の機能的モノマー4444は、それらの鏡像であり基材物質4410内の所定位置に固定された機能的モノマー4412及び4414と結合する。人工機能分子4440がインプリント空洞4442内に形成され、鋳型分子4420を立体的及び化学的に模倣するよう、その後ポリマー混合物が硬化される。人工機能分子4440はその後、本書に記述されるように基材4410から取り除かれる。

【0407】

XIV. 鋳造製品に表面特性を付与するためのインプリントリソグラフィーモールド表面の修飾(modifying)方法

10

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、インプリントリソグラフィーモールド表面の修飾方法を記述する。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、鋳造製品に表面特性を付与することを含む。いくつかの実施形態において、前記鋳造製品は、単離した鋳造製品を含む。いくつかの実施形態において、前記単離した鋳造製品は、非湿潤インプリントリソグラフィー技術を用いて形成される。いくつかの実施形態において、前記鋳造製品は、コンタクトレンズ、医療機器、及びそれと同等のものを含む。

【0408】

特に、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質の表面、又は特にPFPFモールドが表面修飾ステップによって修飾され、前記表面修飾ステップは、1又はそれ以上のプラズマ処理、化学処理、分子の吸着、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがこれらに限られない。いくつかの実施形態において、前記表面修飾ステップの間に吸着される分子は、1又はそれ以上の高分子電解質、ポリ(ビニルアルコール)、アルキルハロシラン(alkylhalosilane)、リガンド、それらの組合せ、又はそれと同等のものを含むがこれらに限られない。いくつかの実施形態において、前記表面処理されたモールドから得られる構造、粒子、又は対象物は、前記モールド内での表面処理によって修飾されることができる。いくつかの実施形態において、前記修飾は、鋳造製品に含まれる分子又は前記分子の一部の事前配向(pre-orientation)を含む。いくつかの実施形態において、前記分子又は一部の事前配向は、前記鋳造製品が他の環境に置かれたときに、触媒的、濡れやすい、吸着性、くっつかない、相互作用的、又は非相互作用的を含む特定の特性を前記鋳造製品に付与する。いくつかの実施形態において、このような特性は、生体組織との相互作用又は生体組織との相互作用の防止を促進するために用いられる。本書で開示される主題の応用は、センサー、アレイ、医療インプラント、医療診断、疾患検出、及び培地分離(separation media)を含む。

20

【0409】

XV. 物品の表面を選択的に試薬に曝す方法

物品の表面を選択的に試薬に曝す方法も又、本書で記述される。いくつかの実施形態において、前記方法は：

(a) 前記物品の前記表面と共に(conformal)接触するエラストマーマスクを含むマスキングシステムにより前記物品の前記表面の第1の部分を遮蔽し；及び

(b) 前記マスキングシステム内で、前記物品の前記表面の第2の部分にパターン形成される試薬を注ぎ、一方で前記マスキングシステムによって遮蔽された前記第1の部分への前記試薬の塗布を防止することを含む。

30

【0410】

いくつかの実施形態において、前記エラストマーマスクは複数の溝を含む。いくつかの実施形態において、各溝は約1ミリメートル以下の断面寸法を有する。いくつかの実施形態において、各溝は約1ミクロン以下の断面寸法を有する。いくつかの実施形態において、各溝は約100nm以下の断面寸法を有する。いくつかの実施形態において、各溝は約1nmの断面寸法を有する。いくつかの実施形態において、前記試薬は前記エラストマーマスクを25%以下膨張させる。

【0411】

40

50

いくつかの実施形態において、前記試薬は、有機エレクトロルミネセント材料又はその前駆体を含む。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、前記表面の前記第2の部分で前記試薬から前記有機エレクトロルミネセント材料を形成させ、さらに前記有機エレクトロルミネセント材料と電気回路とを電気接続させることを含む。

【0412】

いくつかの実施形態において、前記試薬は液体を含み、又は液体中で運ばれる。いくつかの実施形態において、前記試薬は、化学気相蒸着の生成物を含む。いくつかの実施形態において、前記試薬は気相からの蒸着物を含む。いくつかの実施形態において、前記試薬は、電子ビーム蒸着、蒸発、又はスパッタリングの生成物を含む。いくつかの実施形態において、前記試薬は、電気化学的析出物を含む。いくつかの実施形態において、前記試薬は、無電解析出物を含む。いくつかの実施形態において、前記試薬は、流体前駆体から注がれる。いくつかの実施形態において、無機化合物の溶液又は懸濁液を含む。いくつかの実施形態において、前記無機化合物は前記物品表面の第2の部分を強化する。

10

【0413】

いくつかの実施形態において、前記流体前駆体は、流体担体内に粒子の懸濁物を含む。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、前記流体担体を消失させ、それにより前記物品表面の第1の部分に前記粒子を析出させることを含む。いくつかの実施形態において、前記流体前駆体は、流体担体内に化学的活性剤を含む。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、前記流体担体を消失させ、それにより前記物品表面の第1の部分に前記化学的活性剤を析出させることを含む。

20

【0414】

いくつかの実施形態において、前記化学的活性剤は、ポリマー前駆体を含む。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、前記ポリマー前駆体から重合物品を形成することを含む。いくつかの実施形態において、前記化学的活性剤は、物質の析出を促進可能な試薬を含む。いくつかの実施形態において、前記化学的活性剤は、エッティング液(etchant)を含む。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、前記物品表面の第2の部分をエッティングさせることを含む。いくつかの実施形態において、前記方法はさらに、前記マスキングシステムの前記エラストマーマスクを前記物品表面の第1の部分から除去し、一方で前記物品表面の第2の部分に前記試薬を付着させたままにすることを含む。

30

【0415】

XV I . 人工膜の形成方法

本書で開示される主題は又、人工膜の形成方法を記述する。いくつかの実施形態において、パターン化非湿潤鋳型を形成するため、P F P E 材料のような第1の液体物質とパターン形成された基材とを接触させ、さらに例えばUV光への暴露による硬化によって前記第1の液体物質を処理することにより、パターン化非湿潤鋳型が形成される。前記パターン化非湿潤鋳型が複数の押し出し形体(feature)を有するよう、前記パターン形成された基材は、特定の形状に構成された複数の凹部又は空洞を有する。前記パターン化非湿潤鋳型は、例えば光硬化性樹脂である第2の液体物質に接触する。その後、前記第2の液体物質の過剰量又は"スカム層"を押しのけるため、前記パターン化非湿潤鋳型に力が加えられる。その後、特定の形状及び大きさの複数の孔を含む相互接続した構造を形成するため、例えばUV光への暴露による硬化によって前記第2の液体物質が処理される。その後、前記相互接続した構造は、前記非湿潤鋳型から除去される。いくつかの実施形態において、前記相互接続した構造は、分離膜として使用される。

40

【0416】

XV II . プロセスの検査方法及びプロセスによる生成物

本書で開示される対象物/構造/粒子の形状、配置及び効用の精度を検査することは重要である。このような検査は、取られる行動の矯正又は欠陥の除去若しくは軽減を可能とする。このような検査に役立つ取組みの範囲及び監視装置は：寸法的属性を測定又は分類するため、気体の圧力及び流れを用いる気圧計；機械又は要素の平衡(balance)を動的に測定及び/又は修正する平衡機械及びシステム；生物及びその生命プロセスを研究する

50

ために典型的に用いられる生物顕微鏡；内径の寸法的測定又は評価のために設計されたボア（内径）及びID計；孔、内径、空洞、及びそれと同等のものの内部検査のため、硬い又は可撓性の光学チューブを有する検査ツールである光ファイバー探知器；内側、外側、深さ又は段の測定のための正確な摺動運動を典型的に用い、そのいくつかは寸法を比較し又は移動するために用いられるカリパス；物理的測定を電気信号に変換する変換器であり、探針構造内で種々の測定システムを用いるCMMプローブ；例えば、色度、光沢度、曇値（ヘイズ）及び透明度を含む塗料及び被膜の特性を測定するために典型的に用いられる色彩及び外観計器；コントラスト、トゥルーカラー、又は透明度（translucent index）によってデータを記録し、最も一般にRGBモデル（赤、緑、青）である色モデルの1つに基づく色センサー；ワークピース表面の点の座標を決定する測定プローブを移動するよう設計される機械システムである座標測定器；孔、空洞又は他の要素の形体の深さを測定するため用いられる深さ計；拡大画像を表示するためにデジタル技術を用いるデジタル／ビデオ顕微鏡；検査計及び直定規、又は工具上の回転エンコーダから読み出される位置と寸法のための特殊な表示装置であるデジタル読み出し機；製品又は成分の寸法の定量的測定を提供し、さらに肉厚、深さ、高さ、長さ、I.D.、O.D.、テーパー又はボア（内径）のような属性を形成する寸法計及び機器；対象物の2次元又は3次元情報を集め、さらに広範囲の構成及び技術に利用できる寸法及びプロファイルスキャナー；標本を"画像化"し、その構造及び組成に関する情報を得るため、光の代わりに収束した電子ビームを用いる電子顕微鏡；孔、ボア（内径）、及び空洞の内部検査のための可撓性光学チューブを有する検査ツールであるファイバースコープ；比較測定に基づき特定の属性を入手するよう設計され、角度計、ボールゲージ、センターゲージ、ドリルサイズゲージ（Drill Size Gage）、すき間ゲージ、隅肉ゲージ（Fillet Gage）、歯車ゲージ、ゲージ又はシムストック、パイプゲージ、半径ゲージ、スクリュー又はネジピッチゲージ、テーパーゲージ、チューブゲージ、米国標準ゲージ（シート／プレート）、溶接ゲージ及びワイヤゲージを含む固定ゲージ；真円度、傾斜度、直角度、真直度、平面度、振れ度、テーパー及び同心度のような変数を検査するため用いられる特殊／外形（form）ゲージ；固定ゲージ及び比較ゲージを較正、検査、及び取付けるための正確なゲージ製造機の公差精度を決めるために製造されるゲージブロック；要素又は製品の形体の高さを測定するために用いられる高さゲージ；精密軸又はプローブの直線運動が増幅される部分を測定する指示計器及び比較器；ハンドツールを含む配置及びマーキング工具、ケガキ（scribe）、移動パンチ（transfer punch）、ディバイダー、及び配置用流体のような寸法測定、マーキング、配置又は他の工具用途のための供給品及び付属品のような、検査及びゲージ付属品；波長に関して距離を測定し、特定の光源の波長を決定するために用いられる干渉計；レーザー技術を用いて極めて微小な距離を測定するレーザーマイクロメーター；地表面に対する表面の傾斜を測定する機械的又は電子的工具である水平器；回転又は移動部分及び機械要素を整列させるために用いられる機械整列装置；レンズ系によって製品又は部品の詳細を拡大するために用いられる検査機器である拡大レンズ；他のゲージを校正するための形状標準（dimensional standard）を提供する種（master）ゲージ及び設定（setting）ゲージ；工具の特性を測定するための工具製造機によって用いられ、しばしば、少ない倍率で広い視野と組合わされた明るく鮮やかな画像を可能とする寸法測定に用いられる測定顕微鏡；冶金的検査に用いられる金属顕微鏡；C-形状の鉄骨に取付けられた基礎軸及び金床を含む正確な寸法測定のための機器であるマイクロメーターを含む。非接触レーザーマイクロメーターも又、利用できる；微小な対象物の拡大画像を生成可能な機器である（すべてのタイプの）顕微鏡；電磁スペクトルの可視又は近可視領域を用いる光学／光顕微鏡；標準的なオーバーレイ（overlay）プロファイル又は目盛りと比較するため、部分の拡大画像又はプロファイルをスクリーンに投影する機器である光学的比較器；特定の交差と比較した孔と溝の寸法又は位置の"異常なし／中止"評価に用いられるプラグ／ピンゲージ；部品又は組立品の2つの表面の間の角度を測定する分度器及び角度計；ピン、柄、又はネジ止め鉢（stud）の特定の寸法公差又は属性と比較して"異常なし／中止"評価に用いられるリングゲージ；長さ測定のために用いられる均一又は段階的な定規であり、OEM用途であり、デジタ

ル又は電子直定規がしばしば用いられる定規及びものさし；精度と正確さを持って特定の直径又は厚み測定が頻繁に繰り返される必要がある生産設定（production setting）に用いられるはさみゲージ；冶金、宝石学、又はそれらの機能を実行するための音響又はマイクロ波のような特別の技術の使用を含む特殊な用途に使用される特殊な顕微鏡；部品又は組立品の2つの面が垂直かどうかを示すために用いられる直角定規；表面形状測定装置、SPMs、CMMs、ゲージ及び次元（dimensional）スキャナーと共に表面を探査するために用いられる細い棒状の柄（stem）であり、接触チップ又は先端である尖筆、探針、及びカンチレバー；試料を横切って機械的尖筆を走査し又は非接触法により表面プロファイル、粗度、うねり及び他の仕上がりパラメータを測定する表面形状測定装置；ねじ寸法、ピッチ又は他の変数を測定するための寸法機器であるねじゲージ；内部の孔、ボア又は空洞から画像を取得する検査ツールであるビデオ内視鏡。

10

【0417】

X V I I I . 開放(open)鋳造技術

いくつかの実施形態によれば、本書で記述される粒子が開放モールドで形成される。開放鋳造は、粒子の鋳造の間に要求されるステップの数及び事象の順序を低減し、粒子前駆体物質からの溶媒の蒸発速度を増大させることができ、それにより粒子製造の効率と速度を向上させる。

【0418】

図47を参照すると、表面又は鋳型4700は、そこに形成された空洞又は凹部4702を有する。液体、粉末、ペースト、ゲル、液化固体、それらの組合せ、及びそれと同等のものであってよいがそれらに限定されない基材4704は、その後に表面4700に堆積される。基材4704は表面4700の凹部4702に導入され、表面4700に残った過剰の基材は除去4706される。過剰の基材4704は、ドクターブレード、基材への加圧、静電気、磁気、重力、空気圧、それらの組合せ、及びそれと同等のものにより、但しそれらに限られないが、前記表面から除去ができる。次に、凹部4702に残っている基材4704は、光硬化、熱硬化、溶媒蒸発、酸化又は還元重合、温度変化、それらの組合せ、及びそれと同等のものにより、但しそれらに限られないが、粒子4708に硬化される。基材4704が硬化された後、前記粒子4708は凹部4702から取り出される。

20

【0419】

いくつかの実施形態によれば、粒子製造が高スループットで達成されるよう、表面4700が構成される。いくつかの実施形態によれば前記表面は、例えば平面、円柱状、球形、曲面、直線、コンベアベルトタイプの配列、グラビア印刷タイプの配列（米国特許番号4,557,195及び4,905,594に記述されるようなものであり、それらの全ては参照することにより全体が本書に援用される）、広いシート配列、多層シート配列、それらの組合せ、及びそれと同等のものに構成される。このような実施形態によれば、ある段階では前記表面のいくつかの凹部は基材で充填され、一方で前記表面の他の工程で過剰の基材が除去される。一方、前記表面のさらに他の工程で前記基材が硬化され、さらに他の工程で前記凹部から前記粒子を取り出す責任を負う。このような実施形態において、粒子は高スループットで効率的かつ効果的に製造される。いくつかの実施形態において前記方法とシステムは連続的であり、他の実施形態において前記方法とシステムはバッチ式であり、さらにいくつかの実施形態において前記方法とシステムは連続的及びバッチ式の組合せである。

30

【0420】

表面4700自体の組成は、特定のプロセスを遂行するために化学的、物理的、及び商業的に実行可能な、実質的にあらゆる材料から製造することができる。いくつかの実施形態によれば、表面4700の製造に用いる材料は、本書に記述される材料である。特に、表面4700の材料は、低表面エネルギーを持ち、非湿潤であり、極めて化学的に不活性で、溶媒耐性を有する低表面エネルギー重合体物質、溶媒耐性を有するエラストマー材料、それらの組合せ、及びそれと同等のものである材料である。さらに特に、表面4700が製造される材料は、ペルフルオロポリエーテル材料、シリコーン材料、フルオロオレフ

40

50

イン材料、アクリレート材料、シリコーン材料、スチレン材料、フッ素化熱可塑性エラストマー(TPE)、トリアジンフルオロ重合体、ペルフルオロシクロブチル材料、フッ素化エポキシ樹脂、及びメタセシス重合反応によって重合または架橋されるフッ素化モノマー又はフッ素化オリゴマー、それらの組合せ、及びそれと同等のものである。

【0421】

いくつかの実施形態によれば、表面4700内の凹部4702は、特定の形状と大きさの凹部である。凹部4702は、均一(regular)形状、不均一形状、可変形状、及びそれと同等のものとすることができますがこれらに限られない。いくつかの実施形態において、凹部4702は、弓形の凹部、直角の凹部、テーパーの凹部、ひし形、球形、長方形、三角形、多形体(polymorph)、分子形状、タンパク質形状、それらの組合せ、及びそれと同等のものであるが、これらに限られない。いくつかの実施形態において、物質4704内の機能的モノマーが引き付けられ及び/又は反発して本書の他の部分に記述されるような機能的粒子となるよう、凹部4702は電気的及び/又は化学的に電荷を帯びることができる。いくつかの実施形態によれば、凹部4702は、寸法で1mm以下である。いくつかの実施形態によれば、前記凹部は、その最大断面寸法で1mm以下である。他の実施形態において、前記凹部は、約20nmと約1mmの間の大きさを有する。他の実施形態において、前記凹部は、寸法で及び/又は最大寸法で約20nmと約500ミクロンの間にある。特に、前記凹部は、寸法で及び/又は最大寸法で約50nmと約250ミクロンの間にある。

【0422】

本発明の実施形態によれば、例えば薬物、DNA、RNA、生体分子、超吸収材料、それらの組合せ、及びそれと同等のものである本書に記述される物質は、凹部4702に堆積して粒子に鋳造される物質4704とすることができます。さらに他の実施形態によれば、鋳造される物質4704は、ポリマー、溶液、モノマー、複数のモノマー、重合開始剤、重合触媒、無機前駆体、金属前駆体、医薬品、標識、磁性材料、常磁性体、リガンド、細胞透過性ペプチド、ポロジエン(porogen)、界面活性剤、複数の非混和液、溶媒、荷電種、それらの組合せ、及びそれと同等のものであるがこれらに限られない。さらに他の実施形態において、粒子4708は、有機ポリマー、荷電粒子、高分子エレクトレット(ポリ(フッ化ビニリデン)、テフロン(登録商標)フッ素化(Teflon-fluorinated)エチレンプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン)、治療薬、薬物、非ウィルス遺伝子ベクター、RNAi、ウイルス粒子、多形体(polymorph)、それらの組合せ、及び同等のものであるがこれらに限られない。

【0423】

本発明の実施形態によれば、粒子4708に鋳造される物質4704は、鋳型表面4700に堆積する。いくつかの実施形態において、物質4704は液体形態であり、そのため本書に開示される技術に従って、表面4700の凹部4702に流入する。他の実施形態によれば、物質4704を凹部4702に導入するのを確実にするため、熱又はそれと同等のもののような力又は他の操作が必要となるよう、物質4704は例えば、粉末、ゲル、ペースト、又はそれと同等のもののような他の物理的形態を探る。物質4704を凹部4702に導入するのに役立つ力は、振動、遠心力、静電気、磁気、熱、電磁気、重力、圧縮、それらの組合せ、及び同等のものであることができるがこれらに限られない。又、物質4704が凹部4702に入るのをさらに確実にするため、物質4704が液体である場合に前記力が利用されることができる。

【0424】

物質4704を鋳型表面4700及びその凹部4702に導入するのに続き、いくつかの実施形態において、過剰の物質が表面4700から除去される。前記過剰な物質が押し出されるよう、表面4700に第2の表面4712を係合(engage)させることにより過剰な物質4704の除去が達成される。第2の表面4712は、平面、弓形表面、及びそれと同等のものであることができるがこれらに限られない。いくつかの実施形態において、第2の表面4712は鋳型表面4700に接触させられる。他の実施形態によれば、第

10

20

30

40

50

2の表面4712は、鋳型表面4700と所定の距離にさせられる。いくつかの実施形態によれば、第2の表面4712は、鋳型表面4700の平面と垂直な関係に位置させられる。他の実施形態によれば、第2の表面4712は、所定の接触角で鋳型表面4700と係合(engage)する。さらに他の実施形態によれば、第2の表面4712は円柱形のような弓形表面であり、過剰な物質を除去するため、鋳型表面4700に対して回転することができる。さらに他の実施形態によれば、第2の表面4712は、例えば、非湿潤物質、親水性物質をはじく疎水性表面、及びそれと同等のもののような、前記過剰な物質と反発し又は引き付ける組成から構成される。

【0425】

他の実施形態によれば、ドクターブレード、又は鋳型表面4700を横切って他のブレードを通過させることにより、過剰の物質4704が鋳型表面4700から除去されることができる。いくつかの実施形態によれば、ブレード4714は、金属、ゴム、ポリマー、シリコン基材料、ガラス、疎水性物質、親水性物質、それらの組合せ、及びそれと同等のものから成る。いくつかの実施形態において、ブレード4714は表面4700に接触するよう位置し、過剰の物質を拭き取る。他の実施形態において、ブレード4714は表面4700から所定の距離に位置し、鋳型表面4700から過剰の物質を除去するため、表面4700を横切って引き出される(draw)。間隔を持ったブレード4714は表面4700から離れて位置し、ブレード4714が表面4700を横切って引き出される速度は可変であり、ブレード4714、鋳型表面4700、鋳造される物質4704、それらの組合せ、及びそれと同等のものの材料特性によって決定される。ドクターブレード及び類似の技術は、リーら(Lee et al.,)、高度に層状のマイクロ構造のための2つのポリマーのマイクロトランスクローク(Two-Polymer Microtransfer Molding for Highly Layered Microstructures,) Adv. Mater., 17, 2481-2485, 2005, に開示され、これらは参考することにより全体が本書に援用される。

【0426】

その後、凹部4702内の物質4704は硬化されて粒子4708を形成する。物質4704の硬化は、本書に記述される方法及び材料の使用により達成することができる。いくつかの実施形態によれば、溶媒の蒸発、光硬化、熱硬化、冷却、それらの組合せ、及びそれと同等のもの、但しこれらに限られないものによって前記硬化が達成される。

【0427】

物質4704が硬化された後、粒子4708が凹部4702から取り出される。いくつかの実施形態によれば、粒子4708と凹部4702の間の親和力より大きい親和力を粒子4708に対して有する物品を、粒子4708に接触させることにより、粒子4708が取り出される。例として、但しこれに限られないが、粒子4708と鋳型凹部4702の間の親和力より大きい親和力で粒子4708と接着する粘着性物品を、粒子4708に接触させることにより、粒子4708が取り出される。いくつかの実施形態によれば、取り出し物質は、水、有機溶媒、炭水化物、エポキシ樹脂、ワックス、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ブチル、ポリシアノアクリレート、ポリメタクリル酸メチル、それらの組合せ、及びそれと同等のものであるが、これらに限られない。さらに他の実施形態によれば、凹部4702内の物質4704は、溶媒鋳造(solvent casting)により多孔質粒子を形成する。

【0428】

他の実施形態によれば、粒子4708が凹部4702から解放されるよう、前記粒子/凹部の組合せ、及び/又は鋳型表面を物理的力又はエネルギーに曝すことにより粒子4708が取り出される。いくつかの実施形態において、前記力は、遠心分離、溶解、振動、超音波、巨大音響(megasonic)、重力、鋳型の屈曲、吸引、静電気引力、静電反発、磁気、物理的鋳型操作、それらの組合せ、及び同等のものであるが、これらに限られない。

【0429】

いくつかの実施形態によれば、粒子4708は取り出された後に精製される。いくつかの実施形態において、粒子4708は取り出し物質から精製される。前記取り出しあは、遠

10

20

20

30

40

50

心分離、分離、振動、重力、透析、濾過、ふるい、電気泳動、ガス流、磁気、静電選別、それらの組合せ、及び同等のものであるが、これらに限られない。

【0430】

X V I I I . A . 開放(open) 鋳造から形成される粒子

いくつかの実施形態によれば、凹部4702は、そこから形成される粒子が薬物の多形体を形成するような大きさと形状をなす。特定の大きさと形状の粒子4708から薬物を形成することは、薬物物質の效能、効率、効果、及び同等のものを増大させることができる。多形体についてはさらに、リーラ (Lee et al.,)、密閉された人工表面上での結晶化：結晶サイズの制御及び種々の多形体の生成方法 (Crystallization on Confined Engineered Surfaces: A Method to Control Crystal Size and Generate Different Polymorphs,) J. Am. Chem. Soc., 127 (43), 14982 -14983, 2005を参照し、これらは参考することにより全体が本書に援用される。

10

【0431】

いくつかの実施形態によれば、粒子4708は超吸収性ポリマー粒子を形成する。本発明に従って粒子4708内に形成可能な超吸収性ポリマー材料の例は、ポリアクリレート、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、セルロース・エーテル、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリスルシンイミド、ポリアクリロニトリルポリマー、それらの組合せ、及び同等のものを含むが、これらに限られない。他の実施形態によれば、これらの超吸収性ポリマーは、他のポリマーと混合若しくは架橋することができ、又はこれらのモノマーが他のモノマー又は同等のものと共に重合することができる。さらに他の実施形態によれば、これらのポリマーに澱粉がグラフトされる。

20

【0432】

さらなる実施形態によれば、本発明の方法及び材料から形成される粒子4708は、20nmから10ミクロンの間の薬物、荷電粒子、高分子エレクトレット(electret)、治療薬、ウイルス粒子、多形体(polymorph)、超吸水性粒子、それらの組合せ、及び同等のものの粒子を含むが、これらに限られない。

【0433】

いくつかの実施形態によれば、モールドが気孔を有するよう、前記モールドに基材を結合せずに、鋳造される液体物質が前記モールド内に分散させられる。前記モールドが開放しているため、前記孔内で蒸発が生じる。次に、本書に記述される方法により、前記モールド内に入っている第1の物質が凝固又は硬化することができる。前記第1の物質が前記開放モールド内で蒸発可能なため、前記モールドの凹部内に、第2の物質を収容する空の容積が存在する。前記モールド凹部の前記空の容積に、前記第2の物質が導入された後、前記第2の物質を凝固又は硬化するために結合物が処理される。本書に開示されるあらゆる方法によって硬化が行われることができ、本書に開示される方法及び材料の利用により、前記第1及び第2の物質が互いに結合することができる。その結果、物質の1以上の層からマイクロ又はナノ-スケール粒子が形成されることができる。

30

【0434】

X V I V . シード被覆 (SEED COATING)

本発明のいくつかの実施形態によれば、本書に開示される方法及び材料はシード(seed)の被覆に用いられる。シード(seed)を被覆する図48を参照すると、前記シードは液体溶液4808内に懸濁している。前記シードを含む前記液体溶液4808は、凹部4812を有する鋳型4802上に配置される。前記シードを含む前記液体溶液4808は凹部4812内に導かれ、前記シードが被覆されるように前記液体が硬化される。その後、被覆されたシードは凹部4812から取り出される。被覆されたシードの取り出しは、本書に記述される取り出し方法によって達成されることができる。

40

【0435】

いくつかの実施形態によれば、鋳型4802は、鋳型4802が被覆するパターンを有する足場(scaffolding)4800に液体鋳型前駆体を導入することにより形成される。その後、前記液体鋳型前駆体は硬化させられ、鋳型4802が形成される。前記液体鋳型

50

前駆体は本書に開示される材料とすることができる、さらに本書に開示される方法及び材料によって硬化されることができる。例えば、前記液体鋳型前駆体は、液体 P F P E 前駆体及び硬化性成分（例えば U V、光、熱、それらの組合せ、及び同等のもの）を含むものとすることができる。この例によれば、前記液体 P F P E 前駆体が足場（scaffolding）4800に導入され、前記液体 P F P E を固形に硬化させるために U V 放射で処理される。

【0436】

さらなる実施形態によれば、前記シード含む液体溶液 4808 は、液体溶液 4808 を鋳型 4802 との間に挟むように構成されるプラットホーム 4804 上に配置される。液体溶液 4808 が鋳型 4802 の凹部 4812 内に挟まれると、前記シードが凝固物質 4810 に被覆されるように前記シードを含む液体溶液 4808 が硬化される。光硬化、熱硬化、蒸発、及び同等のものを含むがこれらに限定されない、本書に記述される方法及びシステムによって硬化が行われることができる。液体溶液 4808 の硬化に続いて、プラットホーム 4804 及び鋳型 4802 が互いに除去され、鋳型 4802 及び／又はプラットホーム 4804 の表面から、固化し被覆されたシード 4810 が取り出される。取り出しあは、本書に記述されるあらゆる取り出し方法とすることができる。

【0437】

本書に開示される材料及び方法によるシードの被覆は、包装のため前記シードを準備すること、均一な大きさの被覆されたシードを準備すること、均一な被覆のシードを準備すること、均一な被覆形状を有するシードを準備すること、界面活性剤の省略、シード生存能力（viability）の保持、それらの組わせ、及び同等のものを行なうことができるが、これらに限られない。本発明に適合するシード被覆技術は、米国特許番号4,245,432に開示され、これらは参考することにより全体が本書に援用される。

【0438】

X X . 追跡用添加物（タガント taggant）

いくつかの実施形態によれば、本発明は、追跡用添加物、追跡用添加物で印を付けられた物品、及び追跡用添加物の検出方法を含む処方に關する。一般に追跡用添加物は、前記物品の最終使用者には見えず、実質的に偽造が不可能で、前記物品を破壊又は変えられることなく物品から除去することができず、さらに前記物品又はその最終使用者に無害である、固有の"印"又は"印"の群を物品の内部又は表面に組み入れる。いくつかの実施形態において、前記追跡用添加物は、本書に開示される材料及び方法に従って製造される複数のマイクロ-又はナノ粒子を含み、規定の形状、大きさ、組成、物質、又は同等のものを有する。他の実施形態において、本書に開示されるマイクロ-又はナノ粒子は、追跡用添加物として作用する物質を含むことができる。さらに他の実施形態において、前記追跡用添加物は、当該追跡用添加物を固有で複製不能に識別する数 100 万の文字、数、形状、又は同等のもの、組合せが載っているバーコード又は類似のコードを含むことができる。

【0439】

いくつかの実施形態において、非湿潤鋳型での粒子複製（P R I N T）粒子が追跡用添加物として使用される。本書に記述される粒子製造の実施形態に従って製造される P R I N T 粒子は、1 又はそれ以上の固有の特徴を有することができる。前記粒子の固有の特徴は、前記粒子に特定の識別情報を付与し、一方で前記粒子を複製不能にする。いくつかの実施形態において、無機材料、ポリマー材料、有機分子、蛍光部分、燐光部分、染料分子、高密度部分、低密度部分、磁性材料、イオン、化学発光材料、刺激応答分子、揮発性部分、光互変性物質、サーモクロミック材料、無線 I C タグ、赤外線検出、バーコード検出、表面増感ラマン分光法(SERS)、及びそれらの組合せ：によって前記粒子が検出及び識別されることができる。他の実施形態において、前記無機材料は、以下の 1 又はそれ以上の：酸化鉄、希土類及び遷移金属、核物質、半導体材料、無機ナノ粒子、金属ナノ粒子、アルミナ、チタニア、ジルコニア、イットリア、リン酸ジルコニウム、又はイットリウムアルミニウムガーネットである。

【0440】

いくつかの実施形態において、P R I N T 粒子は 1 又はそれ以上の固有の形状及び／又

10

20

30

40

50

は大きさで製造され、追跡用添加物として使用される。他の好ましい実施形態において、P R I N T 粒子は 1 又はそれ以上の固有の形状及び / 又は大きさで製造され、検出に用いるため以下の 1 又はそれ以上の：無機材料、ポリマー材料、有機分子、蛍光部分、熒光部分、染料分子、高密度部分、低密度部分、磁性材料、イオン、化学発光材料、刺激応答分子、揮発性部分、光互変性物質、サーモクロミック材料、及びそれらの組合せから成る。さらに他の実施形態において、前記 P R I N T 粒子は所望の空隙率で製造される。

【 0 4 4 1 】

いくつかの実施形態において、前記印又は追跡用添加物は、形状、化学的特徴、分光学的特徴、材料、大きさ、密度、及びそれらの組合せとすることができます。単にその存在より以上の情報を供給するよう、前記追跡用添加物を構成するのが好ましい。いくつかの実施形態において、さらに追跡用添加物は、製造日、有効期限、製造元、製品送り先、製造業者の識別、型式、製造条件、材料の組成、又は同等のもののような情報を符号化することが好ましい。さらに、無作為性又は固有性を含む付加的能力は、好ましい追跡用添加物の特徴である。追跡用添加物の無作為性及び / 又は固有性は、他の追跡用添加物技術では見られないレベルの固有性を付与できる形状特異性に基づく。他の実施形態によれば、前記追跡用添加物は、過酷な製造及び / 又は使用プロセスに耐えることが可能な材料から構成される。他の実施形態において、前記追跡用添加物は、過酷な製造及び / 又は使用プロセス又は環境に耐えることが可能な物質で被覆されることができる。他の実施形態において、前記 P R I N T 粒子は、前記粒子でマークされた物品の起源又は同一性のような、特定の意味が定められた形状、大きさ、積荷、及び / 又は化学官能性のような属性で明瞭に符号化される。

【 0 4 4 2 】

いくつかの実施形態において、前記粒子追跡用添加物は所定の形状で構成され、最大寸法で約 2 0 n m から約 1 0 0 ミクロンの間にある。他の実施形態において、前記粒子追跡用添加物は所定の形状に鋳造され、最大寸法で約 5 0 n m から約 5 0 ミクロンの間にある。いくつかの実施形態において、前記粒子追跡用添加物は最大寸法で約 5 0 0 n m から約 5 0 ミクロンの間にある。いくつかの実施形態において、前記粒子追跡用添加物は直径で 1 0 0 0 n m 以下である。他の実施形態において、前記粒子追跡用添加物はその最大直径で 5 0 0 n m 以下である。いくつかの実施形態において、前記粒子追跡用添加物は最大寸法で約 2 5 0 n m から約 5 0 0 n m の間にある。いくつかの実施形態において、前記粒子追跡用添加物は最大寸法で約 1 0 0 n m から約 2 5 0 n m の間にある。さらに他の実施形態において、前記粒子追跡用添加物は最大直径で約 2 0 n m から約 1 0 0 n m の間にある。参考することにより全体が本書に援用される米国公開出願番号2005/0218540は、本書の開示と組合せて使用可能な大きさと形状が特定の無機粒子を開示する。

【 0 4 4 3 】

いくつかの実施形態において、前記粒子追跡用添加物は、紙パルプ又は纖維織物、印刷インク、複写機及びプリンタのトナー、ワニス、スプレー、粉末、塗料、ガラス、建築材料、鋳造又は成形プラスチック、溶融金属、燃料、肥料、爆薬、セラミックス、原料、完成消費財、歴史的遺物、製薬、生物標本、生物有機体、実験装置、及びそれと同等のものに組み入れることができる。

【 0 4 4 4 】

いくつかの実施形態によれば、検出に固有の分光的特徴を生じるため、分子の組合せが前記 P R I N T 粒子に組み入れられる。他の実施形態において、本書に開示される粒子製造手順のようなマスター、モールド、又は粒子製造手順は、前記マスター、モールド、又は粒子の個々の要素の形体又はパターンを合理的に生成するよう設計され、さらにマスター及びモールド複製又は前記粒子の直接構造化により、これらの形体又はパターンは、前記粒子のいくつか又は全てに組み入れられることができる。これらの付加的な形体又はパターンを生成する方法は、化学的又は物理的エッティング、フォトリソグラフィー、電子ビームリソグラフィー、走査プローブリソグラフィー、イオンビームリソグラフィー、圧入、機械的変形、溶解、物質の析出、化学的修飾、化学変化、又は付加、除去、処理、変更

10

20

30

40

50

若しくは物質の構造化を制御する他の方法を含むことができる。これらの形体は、例えば前記粒子追跡用添加物でマークされた物品の起源又は同一性のような、特定の意味を割り当てるために使用されることができる。

【 0 4 4 5 】

本書に記述されるような粒子追跡用添加物は、前記粒子に、物品又は品目の信憑性を裏づける"問い合わせ"の種々の方法を可能とする。いくつかの実施形態は、肉眼で観察及び比較が可能なラベルを含む。他の実施形態は、光学顕微鏡、電子顕微鏡、又は走査プローブ顕微鏡で観察できる形体を含む。他の実施形態は、温度変化、特定周波数の放射、X線、I R、無線、U V、赤外、可視、ラマン分光、又はそれと同等のもののような、エネルギー刺激に前記マークを曝すことを必要とする。他の実施形態は、データベースにアクセスして情報を比較することを含む。さらに他の実施形態は、蛍光又は熒光法を用いて観察可能である。他の実施形態は、フローサイトメトリー (flow cytometry) のような粒子計数機器を用いて検出可能な特徴を有する。他の実施形態は、原子吸光、原子発光、質量分析、及びX線分光を含む原子分光により検出可能な特徴を有する。さらに他の実施形態は、ラマン分光、及び核磁気共鳴分光によって検出可能な特徴を有する。他の実施形態は、検出のために電気分析法を必要とする。さらに他の実施形態は、クロマトグラフィー分離を必要とする。他の実施形態は、熱重量測定、示差熱分析、示差走査熱量測定、シンチレーションカウンタ、及び同位体希釈法のような、熱的又は放射化学法により検出可能な特徴を有する。

【 0 4 4 6 】

いくつかの実施形態によれば、前記粒子追跡用添加物は、無線 I C タグ(RFID)の形態で構成される。RFIDシステムの目的は、データを運ぶと共に、機械読取りできるようにデータをアクセス可能にすることである。RFIDシステムは典型的に"アクティブ"又は"パッシブ"として分類される。アクティブRFIDシステムにおいて、タグは内部電池によって電力供給され、アクティブタグに書き込まれたデータは書き換え及び変更され得る。パッシブRFIDシステムにおいて、タグは内部電源なしに作動し、一般に変更不可能で、人間の感覚で見えず、実質的に破壊できず、実質的に複製できず、さらに機械読取り可能なデータの固有な集合でプログラムされ、符号化され、又はインプリントされている。典型的なパッシブRFIDシステムは：読取装置及びパッシブタグの2つの構成要素を含む。全てのパッシブRFIDシステムの主要素は、前記タグに搭載され、典型的に前記読取装置から送信される符号化 R F 信号に応答する情報である。アクティブRFIDシステムは、典型的にデータを貯えるメモリ、長距離読取装置と通信する長距離 R F を支援する R F トランシーバー、及び安全な接続で短距離読取装置との短距離通信を支援するインターフェースを有する。

【 0 4 4 7 】

いくつかの実施形態において、前記マイクロ-又はナノ粒子追跡用添加物は、RFID情報で符号化又はインプリントされることができる。このような実施形態によれば、RFID読取装置は、前記符号化データを読取るために使用可能である。本発明の他の実施形態において、本書に開示される方法及び材料は、RFIDデータ及び信号をRFIDタグにインプリントするため利用可能である。

【 0 4 4 8 】

他の実施形態によれば、物品の認証及び識別が可能である。いくつかの実施形態は、麻薬、汚染物質、及び爆発物のような規制物質の分野に使用可能である。他の実施形態は、紙及びインクにおける保証に使用可能である。さらに他の実施形態は、対偽造測定に使用可能である。他の実施形態は、製剤及び包装を含む医薬品に使用可能である。他の実施形態は、2~3例を挙げると、プラスチック樹脂、フィルム、石油物質、塗料、織物、接着剤、被覆剤、及びシール材を含むバルク材に使用可能である。他の実施形態は、消費財に使用可能である。さらに他の実施形態は、ラベル及びホログラムに使用可能である。他の実施形態は、収集品及びスポーツ用品の偽造防止に使用可能である。さらに他の実施形態は、源測定の追跡及び指示に使用可能である。

【 0 4 4 9 】

10

20

30

40

50

一例によれば、本発明の粒子追跡用添加物は、生物試料の検出に使用可能である。このような例によれば、磁気エレクトロニクスセンサーは、磁気標識された生物試料を検出できる。例えば、特定の検体（ウィルス、細菌等）とのみ結合する適切な抗体で粒子を被覆することにより、磁気粒子が生物標識に使用可能である。その後、試験溶液を前記追跡用添加物と混合することにより、その検体の存在を検査することができる。それから、準備された溶液は、巨大磁気抵抗(GMR)センサー要素の配列を有する集積回路チップの上に塗布される。前記センサー要素は、関係する前記特定の抗体で個々に被覆されている。前記溶液中の検体は前記センサーに結合し、かつそれと共に磁気標識を運び、磁気標識の漏洩（fringing）磁場は前記GMRセンサーに作用してその抵抗を変える。これらの化学的に被覆されたGMRセンサーの配列を電気的に監視することにより、前記試験溶液中の前記検体濃度の統計的分析を生成する。

10

【0450】

他の実施形態によれば、図49に示すように、粒子4900の構造的同一性は、"バーコード"タイプ識別4910であることができる。この例によれば、PRINT製造の間、前記モールド及び前記粒子4900に転写されるマスター又は鋳型表面に構造的形体を形成することにより、"バーコード"識別要素4910が粒子4900上に製造される。例えば、図49において、個々の粒子4900の側壁に識別可能なパターン（"ボッシュ（Bosch）エッティング線"）を導入するマスターを加工するため、ボッシュ（Bosch）タイプのエッティングが用いられる。前記粒子がそこから得られる前記マスターを加工するために用いられる特定のボッシュ（Bosch）エッティング条件、時間、又はボッシュ（Bosch）エッティングの繰り返し数を調整することにより、前記粒子側壁の形体の数、形態、及び／又はパターンが決められることができる。図49Aは、前記マスター上に用いられる特定のボッシュ（Bosch）タイプのエッティング処理に起因した類似の側壁パターンを示し、同一のマスターから得られる2つの別個の粒子を示す。この場合、このパターンはSEM画像を用いて見分けることができ、同一のマスターに由来するこれらの粒子を識別する。

20

【0451】

いくつかの実施形態において、本書に開示される方法と材料に従って製造される前記追跡用添加物は、制御された大きさ、形状、及び化学的機能で製造されることができる。いくつかの実施形態によれば、前記追跡用添加物は、前記追跡用添加物の大きさ及び／又は形状を制御するためフォトリソグラフィーを用いたフォトレジストから製造される。いくつかの実施形態において、前記追跡用添加物は、1つの実質的に平坦面、又は幾何学的な立体（solid）でない形状を有する粒子である。いくつかの実施形態によれば、本発明の材料と方法とによって製造される前記追跡用添加物は、形状、又は複数の形状、又は前記追跡用添加物の既知形状の比に基づいて認識されることができる。さらなる実施形態において、前記追跡用添加物は、指定可能な配列で、ポリマー又はモノマーが溶液に溶解され、鋳造され、さらに前記溶媒を蒸発し、その後前記モールドの残余を異なる物質、標識、蛍光、又は同等のもので充填するヤヌス（janus）粒子から製造されることができる。他の実施形態において、追跡用添加物は、ボッシュ（Bosch）エッティング線の"バーコード"のような側面に形成される。

30

【0452】

いくつかの実施形態において、前記追跡用添加物は、医薬品の製剤に含まれるように製造される。このような実施形態によれば、前記追跡用添加物の材料は、FDA認可された材料又は医薬品の製剤に有用である。他の実施形態によれば、追跡用添加物は、"賢い"追跡用添加物を形成する本発明の材料と方法とによって製造される。賢い追跡用添加物は、例えば、材料が仕様外か又は誤処理され、応力を受け（stressed）、又はそれと同等のもので処理されたかどうかを、メーカー、原料供給者、又は最終消費者に知らせるセンサー又は伝達装置を有することができる。

40

【0453】

他の実施形態によれば、本発明の材料と方法とによって製造される前記追跡用添加物粒子は、ナイスワーナー・ペナ、S.R.ら（Nicewarner-Pena, S.R., et. al.,）Scienc

50

e, 294, 137-141 (2001), に記述されるバーコード粒子のように構成されることができ、これらは参照することにより全体が本書に援用される。

【0454】

本発明に有用なさらなる開示並びに追跡用添加物及び関連するシステムの使用は、米国特許番号6,946,671; 6,893,489; 6,936,828; 及び米国公開出願番号2005/0205846; 2005/0171701; 2004/0120857; 2004/0046644; 2004/0046642; 2003/0194578; 2005/0258240; 2004/0101469; 2004/0142106; 2005/0009206; 2005/0272885; 2006/0014001に見出すことができ、これらは参照することにより全体が本書に援用される。

【0455】

以下の参考文献は参考文献は参考することにより全体が本書に援用され、ジャックマンら (Jackman, et.al.,) Anal. Chem., 70, 280-2287 (1998); モランら (Moran et al.,) Appl. Phys. Lett., 78, 3741-3743 (2001); Lee et al., Adv. Mater., 17, 2481-2485 (2005); インら (Yin et al.,) Adv. Mater., 13, 267-271 (2001); バートンとオドム (Barton and Odom,) Nano. Lett., 4, 1525-1528 (2004); 米国特許6,355,198; 6,752,942; 及び米国公開出願2002/0006978. : の個々の参考文献を含む。 10

【0456】

実施例

以下の実施例は、本書で開示される主題の典型的な実施形態を一当業者が実行するための指針を提供することを含む。本書の開示及び当業者の一般的水準に照らせば、以下の実施例は、典型的なものを意図するに過ぎず、本書で開示される主題の範囲から逸脱しないで、多数の変化、修正、及び改変をすることは、当業者にとって理解できる。 20

【実施例1】

【0457】

光硬化性ペルフルオロポリエーテルの合成及び硬化のための典型的方法

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題のPFPE材料の合成及び硬化は、ローランド、J. P. ら (Rolland, J. P., et al.), J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 2322-2323に記述された方法を用いて実行される。要するに、この方法は、イソシアナートエチルメタクリレートによる、商業的に得られるPFPEジオール($M_n = 3800 \text{ g/mol}$)のメタクリレート官能基化を含む。続いて前記材料の光硬化は、1 wt% の2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンと混合してUV放射($\lambda = 365 \text{ nm}$)へ曝することで達成される。 30

【0458】

特に、ジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)、ポリ(テトラフルオロエチレンオキシド-共-(-co-)ジフルオロメチレンオキシド)、ジオール (ZDOL, 平均 M_n ca. 3,800 g/mol, 95%, Aldrich)、アルドリッヂケミカルカンパニー (Aldrich Chemical Company)、ミルウォーキー、ウィスコンシン、米国 (5.7227g, 1.5 mmol) が乾燥した50 mL丸底フラスコに加えられ、アルゴンで15分間バージされた。その後、2-イソシアナートエチルメタクリレート (EIM, 99%, Aldrich) (0.43 mL, 3.0 mmol) が、1,1,2-トリクロロトリフルオロエタン (フレオン113 99%, Aldrich) (2 mL)、及びジブチル錫ジアセテート (DBTDA, 99%, Aldrich) (50 μL)と共にシリンジで添加された。溶液は油浴に浸漬され、50 °Cで24時間攪拌された。前記溶液はさらにクロマトグラフィーカラム (アルミナ, フレオン113, 2 x 5 cm)を通過させられた。前記溶液の蒸発により、澄んだ、無色粘性の油が得られ、それはさらに、0.22-μmのポリエーテルスルホンフィルターを通して精製された。 40

【0459】

典型的なPFPE DMAの硬化手順において、澄んだ溶液が形成されるまで、2 mL フレオン13と共に、1wt%の2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン (DMPA, 99% Aldrich), (0.05g, 2.0 mmol) がPFPE DMA (5g, 1.2 mmol) に加えられた。溶媒除去後、混濁した粘性油が0.22-μmのポリエーテルスルホンフィルターを通して分散しなかったす 50

べてのDMPAが除去された。濾過されたPFPE DMAはその後、窒素バージされた中で、UV光(エレクトロライトコーポレーション(Electro-Lite Corporation)、ダンベリー、コネチカット、米国、UV硬化チャンバーモデルno. 81432-ELC-500, $\lambda = 365\text{ nm}$)で10分間照射された。これにより、澄んだ、やや黄色のゴム様の物質が得られた。

【実施例2】

【0460】

PFPE DMAデバイスの典型的製造

いくつかの実施形態において、スタンプ(stamp)のようなPFPE DMAデバイスは、ローランド、J.P.ら(Rolland, J. P., et al.) J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 2322-2323に記述された方法によって製造された。つまり、DMPAのような光開始剤を含む前記PFPE DMAが、所望のフォトレジストパターンを有するSiウェハ上に厚み20 μm でスピンドルコート(800 rpm)された。その後、この被覆されたウェハはUV硬化チャンバーに設置され、6秒間照射された。別に、前記所望のフォトレジストパターンを有するSiウェハを囲むモールド内に、前記光開始剤を含むPFPE DMAを注ぐことにより、前記材料の厚い層(約5mm)が形成された。このウェハは1分間UV光で照射された。続いて、この厚い層が除去された。その後、前記2つの層のパターンが正確に合わさるよう、前記薄い層の頂上に前記厚い層が配置され、デバイス全体が10分間照射された。完成すると、互いに接着された両方の層と共に、前記デバイス全体が前記Siウェハから剥がされた。

【実施例3】

【0461】

非-湿潤インプリントリソグラフィーを用いた単離粒子の製造

3.1 200-nm台形のPEG粒子の製造

200-nm台形の形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365\text{ nm}$)に10分間曝された。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート(n=9)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハとその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μL のPEGジアクリレートが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレートを押し出すために微小の圧力が加えられる。使用された圧力は、少なくとも約100N/cm²であった。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365\text{ nm}$)に10分間曝された。走査電子顕微鏡(SEM)(図14参照)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に粒子が観察される。

【0462】

3.2 500-nm円錐形のPEG粒子の製造

500-nm円錐形の形状にパターン形成されたシリコン基板(図12参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365\text{ nm}$)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート(n=9)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)

10

20

30

40

50

及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのPEGジアクリレートが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレートを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。走査電子顕微鏡(SEM)(図15参照)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に粒子が観察される。

【0463】

3.3 3- μ m矢印形状のPEG粒子の製造

3- μ m矢印形状にパターン形成されたシリコン基板(図11参照)上に、1-ヒドロキシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレンジリコール)(PEG)ジアクリレート($n=9$)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのPEGジアクリレートが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレートを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。走査電子顕微鏡(SEM)(図16参照)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に粒子が観察される。

【0464】

3.4 200-nm x 750-nm x 250-nmの三角形のPEG粒子の製造

200-nm x 750-nm x 250-nmの三角形状にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレンジリコール)(PEG)ジアクリレート($n=9$)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのPEGジアクリレートが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレートを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。走査電子顕微鏡(SEM)(図17参照)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に粒子が観察される。

【0465】

3.5 200-nm台形のトリメチロールプロパントリアクリレート(TMPTA)粒子の製造

200-nm台形形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE)

10

20

30

40

50

DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ (ジメチルシロキサン) モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、TMPTAが、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で 20 分間の蒸着により、"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1 濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) 及びトリクロロ (1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル) シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのTMPTAが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のTMPTAを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。走査電子顕微鏡(SEM) (図 18 参照) を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に粒子が観察される。
10

【0466】

3.6 500-nm円錐形のトリメチロールプロパントリアクリレート(TMPTA)粒子の製造

500-nm円錐形状にパターン形成されたシリコン基板 (図 12 参照) 上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ (ジメチルシロキサン) モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、TMPTAが、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で 20 分間の蒸着により、"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1 濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) 及びトリクロロ (1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル) シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのTMPTAが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のTMPTAを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。走査電子顕微鏡(SEM) (図 19 参照) を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に粒子が観察される。さらに図 20 は、本書に記述される非-湿潤インプリントリソグラフィー方法の実施形態を用いて印刷され、ドクターブレードを用いて機械的に取り出された、500-nmの単離したTMPTAの円錐形粒子の走査電子顕微鏡写真を示す。このような方法で粒子を取り出すことができるのは、"スカム層"がないことの決定的な証拠を示す。
20
30

【0467】

3.7 3- μ m矢印形状のTMPTA粒子の製造

3- μ m矢印形状にパターン形成されたシリコン基板 (図 11 参照) 上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE D MA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ (ジメチルシロキサン) モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、TMPTAが、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で 20 分間の蒸着により、"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1 濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) 及びトリクロロ (1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル) シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのTMPTAが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のTMPTAを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素
40
50

ページされた中で、UV光($\lambda = 365\text{ nm}$)に10分間曝される。走査電子顕微鏡(SEM)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に粒子が観察される。

【0468】

3.8 200-nm台形のポリ(乳酸)(PLA)粒子の製造

200-nm台形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素ページされた中で、UV光($\lambda = 365\text{ nm}$)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、1グラムの(3S)-シス-3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン(LA)がその融点(92°C)より上から110°Cまで加熱され、さらにおよそ20μLのオクチル酸(octoate)スズ触媒/開始剤が前記液体モノマーに加えられる。デシケータ内で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、110℃に予熱された前記処理されたシリコンウェハ上に、触媒を含む50μLの溶融LAが配置され、その頂上に前記パターン化PFPEモールドが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のモノマーを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、炉内に110℃で15時間設置される。室温に冷却し前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)(図21参照)を用いて粒子が観察される。さらに図22は、本書に記述される非-湿潤インプリントリソグラフィー方法の実施形態を用いて印刷され、ドクターブレードを用いて機械的に取り出された、200-nmの単離したポリ(乳酸)(PLA)の台形粒子の走査電子顕微鏡写真である。このような方法で粒子を取り出すことができるの、"スカム層"がないことの決定的な証拠を示す。

【0469】

3.9 3-μm矢印形状の(PLA)粒子の製造

3-μm矢印形状にパターン形成されたシリコン基板(図11参照)上に、1-ヒドロキシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素ページされた中で、UV光($\lambda = 365\text{ nm}$)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、1グラムの(3S)-シス-3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン(LA)がその融点(92°C)より上から110°Cまで加熱され、さらにおよそ20μLのオクチル酸(octoate)スズ触媒/開始剤が前記液体モノマーに加えられる。デシケータ内で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、110℃に予熱された前記処理されたシリコンウェハ上に、触媒を含む50μLの溶融LAが配置され、その頂上に前記パターン化PFPEモールドが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のモノマーを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、炉内に110℃で15時間設置される。室温に冷却し前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)(図23参照)を用いて粒子が観察される。

【0470】

3.10 500-nm円錐形の(PLA)粒子の製造

500-nm円錐形状にパターン形成されたシリコン基板(図12参照)上に、1-ヒドロキシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールド

が形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、1グラムの(3S)-シス-3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン(LA)がその融点(92 °C)より上から110°Cまで加熱され、さらにおよそ20 μLのオクチル酸(octoate)スズ触媒/開始剤が前記液体モノマーに加えられる。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非・湿潤表面が形成される。これに続き、110 °Cに予熱された前記処理されたシリコンウェハ上に、触媒を含む50 μLの溶融LAが配置され、その頂上に前記パターン化PFPEモールドが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のモノマーを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、炉内に110 °Cで15時間設置される。室温に冷却し前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)(図24参照)を用いて粒子が観察される。

【0471】

3.1.1 200-nm台形のポリ(ピロール)(Ppy)粒子の製造

200-nm台形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非・湿潤表面が形成される。別に、50 μLのテトラヒドロフラン:ピロールの1:1 v:v溶液が、50 μLの70%過塩素酸(水)溶液に加えられる。澄んだ、均一な茶色の溶液を素早く形成し、15分以内に黒色の固体ポリピロールになる。この澄んだ、茶色の溶液の一滴(完全な重合に先立ち)が処理されたシリコンウェハ上、及び印刷装置内に配置され、さらに余分な溶液を除去するために圧力が加えられる。その後装置は、前記THF及び水を除去するため真空炉内に15時間設置される。真空を解除し、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)(図25参照)を用いて粒子が観察される。

【0472】

3.1.2 3-μm矢印形状の(Ppy)粒子の製造

3-μm矢印形状にパターン形成されたシリコン基板(図11参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非・湿潤表面が形成される。別に、50 μLのテトラヒドロフラン:ピロールの1:1 v:v溶液が、50 μLの70%過塩素酸(水)溶液に加えられる。澄んだ、均一な茶色の溶液を素早く形成し、15分以内に黒色の固体ポリピロールになる。この澄んだ、茶色の溶液の一滴(完全な重合に先立ち)が処理されたシリコンウェハ上、及び印刷装置内に配置され、さらに余分な溶液を除去するために圧力が加えられる。その後装置は、前記THF及び水を除去するため真空炉内に15時間設置される。真空を解除し、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)(図26参照)を用いて粒子が観察される。

10

20

30

40

50

【0473】

3.1.3 500-nm円錐形の(Ppy)粒子の製造

500-nm円錐形状にパターン形成されたシリコン基板(図12参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。別に、50 μ Lのテトラヒドロフラン:ピロールの1:1 v:v溶液が、50 μ Lの70%過塩素酸(水)溶液に加えられる。澄んだ、均一な茶色の溶液を素早く形成し、15分以内に黒色の固体ポリピロールになる。この澄んだ、茶色の溶液の一滴(完全な重合に先立ち)が処理されたシリコンウェハ上、及び印刷装置内に配置され、さらに余分な溶液を除去するために圧力が加えられる。その後装置は、前記THF及び水を除去するため真空炉内に15時間設置される。真空を解除し、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)(図27参照)を用いて粒子が観察される。

【0474】

3.1.4 200-nm台形のPEG粒子内への蛍光標識されたDNAのカプセル封入

200-nm台形の形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート($n=9$)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。20 μ Lの水及び20 μ LのPEGジアクリレートモノマーが、蛍光染料CY-3で標識された8ナノモルの24 bp(塩基対)DNAオリゴヌクレオチドに加えられる。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのPEGジアクリレート溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、共焦点蛍光顕微鏡(図28参照)を用い、粒子が観察される。さらに図28Aは、CY-3で標識される24-merのDNAストランド(らせん)を含む、200-nm台形のPEG粒子の蛍光共焦点顕微鏡写真を示す。図28Bは、蛍光標識されたDNAを含むPEGジアクリレートの単離した200-nm台形粒子の光学顕微鏡写真である。図28Cは、図28A、28Bに提供される画像のオーバレイであり、すべての粒子がDNAを含むことを示す。

【0475】

3.1.5 500-nm円錐形のPEG粒子内へのマグネタイトナノ粒子のカプセル封入

500-nm円錐形状にパターン形成されたシリコン基板(図12参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に

10分間曝された。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。デシケータ内で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。別に、アンモニア(500mLの0.7M水溶液)に加えられる塩化第二鉄(40mLの1M水溶液)及び塩化第一鉄(10mLの2M水性塩酸水溶液)の反応により、クエン酸塩で被覆されたマグネタイトナノ粒子が合成された。得られた沈殿物は遠心分離で収集された後、2M過塩素酸内で攪拌される。最終的な固体が遠心分離で収集される。これらの過塩素酸塩で安定化した(perc hlorate-stabilized)0.290gのナノ粒子は、50mLの水に懸濁され、攪拌しながら90まで加熱される。次に、0.106gのクエン酸ナトリウムが加えられる。溶液は90で30分間攪拌され、過塩素酸塩で安定化した酸化鉄ナノ粒子の水溶液が生じる。50μLのこの水溶液は、マイクロチューブ内で50μLのPEGジアクリレートに加えられる。このマイクロチューブは、10秒間ボルテックス(vortex)される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50μLのこのPEGジアクリレート/粒子溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート/粒子溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光(=365nm)に10分間曝される。前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、光学顕微鏡を用い、ナノ粒子を含むPEGジアクリレート粒子が観察される。

【0476】

3.16 "二重スタンプ(double stamping)"を用いたガラス表面上の単離粒子の製造 200-nm台形の形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(=365nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート(n=9)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。パターン形成されたPFPE-DMAモールドの形成のための概要(outlined for)方法に従って、ガラススライド上にPFPE-DMA層を光硬化することにより、平坦で非-湿潤表面が形成される。前記PFPE-DMAモールドと前記平坦なPFPE-DMA表面との間に、5μLのPEGジアクリレート/光開始剤溶液が押し込まれ、過剰のPEG-ジアクリレートモノマーを絞り出すために圧力が加えられる。その後、前記PFPE-DMAモールドは、前記平坦なPFPE-DMA表面から除去されて清浄なガラス顕微鏡用スライドに押し付けられ、さらに窒素バージされた中で、10分間のUV照射(=365nm)を用いて光硬化された。室温に冷却し、前記PFPEモールドと前記ガラス顕微鏡用スライドを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)(図29参照)を用い、粒子が観察される。

【0477】

3.17 PEG-ジアクリレートナノ粒子内へのウィルスのカプセル封入 200-nm台形の形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(=365nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート(n=9)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。このPEG-ジアクリレートモノマー溶液に、蛍光標識され又は蛍光標識されないアデノウィルス又はアデノ関連ウィルス懸濁液が加えられ、完全に混合される。デシケータ内で20分間の蒸着により、

"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) 及びトリクロロ (1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル) シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのPEGジアクリレート / ウィルス溶液が配置される。その後、铸造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。透過電子顕微鏡を用い、又は蛍光標識されたウィルスの場合は共焦点蛍光顕微鏡を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後にウィルスを含む粒子が観察される。

【0478】

10

3.18 PEG-ジアクリレートナノ粒子内へのタンパク質のカプセル封入

200-nm台形の形状にパターン形成されたシリコン基板 (図13参照) 上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ (ジメチルシロキサン) モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ (エチレングリコール) (PEG) デジアクリレート ($n=9$) が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。このPEG-ジアクリレートモノマー溶液に、蛍光標識され又は蛍光標識されないタンパク質溶液が加えられ、完全に混合される。デシケータ中で 20 分間の蒸着により、"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) 及びトリクロロ (1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル) シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのPEGジアクリレート / ウィルス溶液が配置される。その後、铸造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。通常の分析方法を用い、又は蛍光標識されたタンパク質の場合は共焦点蛍光顕微鏡を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後にタンパク質を含む粒子が観察される。

【0479】

30

3.19 200-nmチタニア粒子の製造

図13に示すように、200-nm台形の形状にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成されることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ (ジメチルシロキサン) モールドが使用されることができる。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝されることができる。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、1gのブルロニック (Pluronic) P123が12gの無水エタノール中に溶解される。この溶液は、2.7 mLの濃塩酸及び3.8 8mLのチタニウム(IV)エトキシドの溶液に加えられた。デシケータ中で 20 分間の蒸着により、"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) 及びトリクロロ (1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル) シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成されることができる。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ Lのゾルーゲル溶液が配置されることができる。その後、铸造装置内に前記基板が置かれ、過剰のゾルーゲル前駆体を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、前記ゾルーゲル前駆体が凝固するまで置かれる。前記ゾルーゲル前駆体が凝固した後、前記シリコンウェハが前記パターン形成されたPFPEから除去され、粒子が現れる。

【0480】

40

50

3.2.0 200-nmシリカ粒子の製造

図13に示すように、200-nm台形の形状にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成されることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用されることがある。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm)に10分間曝されることがある。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、35℃で攪拌しながら、2gのブルロニック(Pluronic)P123が30gの水中に溶解され、さらに120gの2M HClが加えられる。この溶液に対し、35℃で20時間攪拌しながら、8.50gのTEOSが加えられる。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成されることがある。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μLのゾルーゲル溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のゾルーゲル前駆体を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、前記ゾルーゲル前駆体が凝固するまで置かれる。走査電子顕微鏡(SEM)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に粒子が観察される。

【0481】

3.2.1 200-nmユーロピウム添加チタニア粒子の製造

200-nm台形の形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、1gのブルロニック(Pluronic)P123及び0.51 gのEuCl₃ · 6H₂Oが12gの無水エタノール中に溶解される。この溶液は、2.7 mLの濃塩酸及び3.88mLのチタニウム(IV)エトキシドの溶液に加えられる。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μLのゾルーゲル溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のゾルーゲル前駆体を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、前記ゾルーゲル前駆体が凝固するまで置かれる。次に、ゾルーゲル前駆体が凝固した後、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハが分離され、走査電子顕微鏡(SEM)を用いて粒子が観察される。

【0482】

3.2.2 200-nm PEG粒子内へのCdSeナノ粒子のカプセル封入

200-nm台形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。別に、0.5gのクエン酸ナトリウム及び2mLの0.04 M過塩素酸カドミウムが45mLの水に溶解され、さらに0.1 M NaOHにより、その溶液のpHが9に調整される。前記溶液は、窒素を用い

て15分間泡立てられる(bubbled)。2mLの1M N,N-ジメチルセレノ尿素(Selenourea)が前記溶液に加えられ、電子レンジで60秒間加熱される。50μLのこの水溶液は、マイクロチューブ内で50μLのPEGジアクリレートに加えられる。このマイクロチューブは、10秒間ボルテックス(vortex)される。前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50μLのPEGジアクリレート/CdSe粒子溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、TEM又は蛍光顕微鏡を用い、カプセル封入されたCdSeナノ粒子を有するPEGジアクリレート粒子が観察される。

10

【0483】

3.23 非-湿潤インプリントリソグラフィーを用いたアデノウィルス粒子の人工複製
シリコンウェハ上にアデノウィルス粒子を分散させることにより、ジメタクリル酸-ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールド製造のための鋳型又は"マスター"が形成される。前記マスターのパターン形成された領域に1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターがパターン形成されたモールドを鋳造するために用いられることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドが前記マスターから開放される。別に、TMPTAが、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50μLのTMPTAが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のTMPTAを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)又は透過型電子顕微鏡(TEM)を用いて人工ウィルス複製物が観察される。

20

【0484】

30

3.24 非-湿潤インプリントリソグラフィーを用いたミミズヘモグロビン(earthworm hemoglobin)タンパク質の人工複製

シリコンウェハ上にミミズヘモグロビン(earthworm hemoglobin)タンパク質を分散させることにより、ジメタクリル酸-ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールド製造のための鋳型又は"マスター"が形成される。前記マスターのパターン形成された領域に1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターがパターン形成されたモールドを鋳造するため用いられる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドが前記マスターから開放される。別に、TMPTAが、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50μLのTMPTAが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のTMPTAを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)又は透過型電子顕微鏡(TEM)を用いて人工タンパク質複製物が観察される。

40

50

【0485】

3.25 100-nmナノ粒子治療薬コンビナトリアル工学 (Combinatorial engineering)

100-nm立方体形状にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ (ジメチルシロキサン) モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ (エチレングリコール) (PEG) ジアクリレート ($n=9$) が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。コンビナトリアル法により、他の治療薬 (すなわち、小分子薬物、タンパク質、多糖、DNA等)、組織標的剤 (細胞透過性ペプチド及びリガンド、ホルモン、抗体等)、治療放出 / トランスフェクション剤 (他の放出制御されたモノマー製剤、カチオン性脂質等) 及び混和促進剤 (共溶媒、荷電モノマー等) が前記ポリマー前駆体溶液に加えられる。デシケータ中で 20 分間の蒸着により、"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) 及びトリクロロ (1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル) シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ Lのコンビナトリアルで製造された粒子前駆体溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰の溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。その後、前記処理されたウェハから前記PFPE-DMAモールドが分離され、粒子が取り出されるとともに、それぞれコンビナトリアルに製造されたナノ粒子の治療効果が確立される。異なる粒子製剤についてこの方法を繰返すことにより、好ましい治療用途の最適な組合せを決定するため、治療薬、組織標的剤、放出剤及び他の重要な化合物の多くの組合せが迅速に選別されることができる。

【0486】

3.26 特定形状のPEG膜の製造

5 μ m深さの3- μ m円柱形孔にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ (ジメチルシロキサン) モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ (エチレングリコール) (PEG) ジアクリレート ($n=9$) が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。デシケータ中で 20 分間の蒸着により、"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) 及びトリクロロ (1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル) シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μ LのPEGジアクリレートが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレートを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 10 分間曝される。前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後、走査電子顕微鏡(SEM)を用い、相互連結された膜が観察される。水に浸漬し、前記表面から持ち上げさせることにより、前記膜が前記表面から開放される。

【0487】

3.27 氷形成によるPEG粒子の取出し

5 μ m円柱形にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。そ

の後基板は10分間窒素パージに曝された後、窒素パージされた中で、UV光(λ = 365 nm)が10分間照射される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。別に、ポリ(エチレンギリコール)(PEG)ジアクリレート(n=9)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE-DMAでガラススライドを被覆することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。その後、前記スライドは10分間窒素パージに曝された後、窒素パージされた中で、UV光(λ = 365 nm)が10分間照射される。平坦で、完全に硬化したPFPE-DMA基板が前記スライドから開放される。これに続き、前記平坦なPFPE-DMA基板、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、0.1mLのPEGジアクリレートが配置される。その後、铸造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレートを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は10分間窒素パージされた後、窒素パージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。前記PFPE-DMAモールドと前記基板を分離した後、光学顕微鏡を用い、PEG粒子が観察される。前記基板の表面及び粒子を含むモールドに水が注がれる。前記水を所定位置にとどめるためにガスケットが用いられる。その後、前記装置は-10℃の温度で30分間、冷凍庫に置かれる。PEG粒子を含む氷が前記PFPE-DMAモールドと基板から剥がされ、溶かされてPEG粒子を含む水溶液を生じる。

【0488】

3.28 ビニルピロリドンを用いたPEG粒子の取出し

5 μm円柱形にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。その後基板は10分間窒素パージに曝された後、窒素パージされた中で、UV光(λ = 365 nm)が10分間照射される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。別に、ポリ(エチレンギリコール)(PEG)ジアクリレート(n=9)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE-DMAでガラススライドを被覆することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。その後、前記スライドは10分間窒素パージされた後、窒素パージされた中で、UV光(λ = 365 nm)が10分間照射される。平坦で、完全に硬化したPFPE-DMA基板が前記スライドから開放される。これに続き、前記平坦なPFPE-DMA基板、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、0.1mLのPEGジアクリレートが配置される。その後、铸造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレートを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は10分間窒素パージされた後、窒素パージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。前記PFPE-DMAモールドと前記基板を分離した後、光学顕微鏡を用い、PEG粒子が観察される。いくつかの実施形態において、前記物質は接着性又は粘着性の表面を含む。いくつかの実施形態において、前記物質は、炭水化物、エポキシ樹脂、ワックス、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ブチル、ポリシアノアクリレート、ポリメタクリル酸メチルを含む。いくつかの実施形態において、前記粒子の取出し又は収集は、清浄なガラススライドに置かれた5%の光開始剤を含むn-ビニル-2-ピロリドン、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンの氷(例えば、前記粒子に接触する)滴を形成するため、水を冷却することを含む。前記粒子を含むPFPE-DMAモールドは、パターン形成された側を下にして前記n-ビニル-2-ピロリドン滴の上に置かれる。前記スライドは5分間窒素パージに曝され、その後、窒素パージされた中で、UV光(λ = 365 nm)が5分間照射される。前記スライドは除去され、前記モールドが前記ポリビニルピロリドン及び粒子から剥がされる。前記ポリビニルピロリドン上の粒子は、光学顕微鏡により観察された。粒子を含む前記ポリビニルピロリドン層は水に溶解された。前記ポリビニルピロリドンを除去し、5 μmPEG粒子を含む水溶液を残す(leaving)ため、透析が用いられた。

【0489】

3.29 ポリビニルアルコールを用いたPEG粒子の取出し

10

20

30

40

50

5 μm円柱形にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。その後基板は10分間窒素バージされた後、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)が10分間照射される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート(n=9)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE-DMAでガラススライドを被覆することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。その後、前記スライドは10分間窒素バージされた後、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)が10分間照射される。平坦で、完全に硬化したPFPE-DMA基板が前記スライドから開放される。これに続き、前記平坦なPFPE-DMA基板、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、0.1mLのPEGジアクリレートが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレートを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は10分間窒素バージされた後、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。前記PFPE-DMAモールドと前記基板を分離した後、光学顕微鏡を用い、PEG粒子が観察される。別に、エタノール(EtOH)中の5質量パーセントポリビニルアルコール(PVOH)の溶液が準備される。前記溶液はガラススライド上にスピンドルコートされ、乾燥させられる。前記粒子を含むPFPE-DMAモールドは、パターン形成された側を下にして前記ガラススライド上に置かれ、圧力が加えられる。前記モールドが前記PVOH及び粒子から剥がされる。前記PVOH上の粒子は、光学顕微鏡により観察された。粒子を含む前記PVOH層は水に溶解された。前記PVOHを除去し、5 μmPEG粒子を含む水溶液を残す(leaving)ため、透析が用いられた。

【0490】

3.3.0 200-nmホスファチジルコリン粒子の製造

200-nm台形の形状にパターン形成されたシリコン基板(図13参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は10分間窒素バージされ、続いて窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、デシケータ内で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ上に、20mgのホスファチジルコリンが配置され、60℃に加熱された。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のホスファチジルコリンを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、前記ホスファチジルコリンが凝固するまで放置される。走査電子顕微鏡(SEM)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に粒子が観察される。

【0491】

3.3.1 FITCによるPEG粒子の機能化

5質量パーセントのメタクリル酸アミノエチルを含むポリ(エチレングリコール)(PEG)粒子が生成された。前記PFPEモールドと前記PFPE基板を分離した後に、光学顕微鏡を用い、前記PFPEモールド内に粒子が観察される。別に、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に10質量パーセントのフルオレセインイソチオシアネート(FITC)を含む溶液が生成された。これに続き、前記粒子を含むモールドが前記FITC溶液に1時間曝された。DMSO及びそれに続く脱イオン(DI)水により、過剰のFITCが前記モールド表面から洗い落とされた。励起波長492nm及び発光波長529nmで、標識された粒子が蛍光顕微鏡により観察された。

【0492】

3.3.2 500-nm円錐形PEG粒子内へのドキソルビシンのカプセル封入

10

20

30

40

50

500-nm円錐形状にパターン形成されたシリコン基板(図12参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成された。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝された。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成された。別に、PEGジアクリレート中1wt%ドキソルビシンの溶液が1wt%光開始剤と共に形成された。これに続き、前記処理されたシリコンウェハとその上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μLのこのPEGジアクリレート/ドキソルビシン溶液が配置された。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEGジアクリレート/ドキソルビシン溶液を押し出すために微小の圧力が加えられた。この例の微小圧力は、少なくとも約100 N/cm²であった。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝された。蛍光顕微鏡(図42参照)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後にドキソルビシンを含むPEGジアクリレート粒子が観察された。

【0493】

3.3.3 160-nm PEG粒子内へのアビジン(66kDa)のカプセル封入

160-nm円柱形状にパターン形成されたシリコン基板(図43参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成された。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝された。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。別に、30:70のPEGモノメタクリレート:PEGジアクリレート中1wt%アビジンの溶液が1wt%光開始剤と共に形成された。これに続き、前記処理されたシリコンウェハとその上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μLのこのPEG/アビジン溶液が配置された。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEGジアクリレート/アビジン溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。この例の微小圧力は、少なくとも約100 N/cm²であった。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝された。蛍光顕微鏡を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後にアビジンを含むPEG粒子が観察された。

【0494】

3.3.4 80-nm PEG粒子内への2-フルオロ-2-デオキシ-d-グルコースのカプセル封入

80-nm円柱形状にパターン形成された6インチシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。その後基板は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。別に、30:70のPEGモノメタクリレート:PEGジアクリレート中0.5wt%2-フルオロ-2-デオキシ-d-グルコース(FDG)の溶液が1wt%光開始剤と共に形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハとその上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、200 μLのこのPEG/FDG溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG/FDG溶液を押し出す

10

20

30

40

50

ために微小の圧力が加えられる。前記微小圧力は、少なくとも約100 N/cm²である。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。走査電子顕微鏡を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後にFDGを含むPEG粒子が観察される。

【0495】

3.3.5 200 nm x 200 nm x 1 μm棒状ポリ(乳酸)粒子内へカプセル化されたDNA 200 nm x 200 nm x 1 μm棒状にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。その後基板は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。別に、エタノール中0.01wt%の24塩基対DNA及び5wt%のポリ(乳酸)の溶液が形成される。その後、前記処理されたシリコンウェハとその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、200 μLのこのエタノール溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG/FDG溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。前記微小圧力は、少なくとも約100 N/cm²である。その後装置全体は、真空中に2時間置かれる。光学顕微鏡を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後にDNAを含むポリ(乳酸)粒子が観察される。

【0496】

3.3.6 100-nmパクリタキセル(paclitaxel)粒子

500-nm円柱形状にパターン形成されたシリコン基板(図12参照)上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。別に、エタノール中5wt%のパクリタキセルの溶液が形成された。これに続き、前記処理されたシリコンウェハとその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、100 μLのこのパクリタキセル溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰の溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。加えられた圧力は、少なくとも約100 N/cm²であった。その後装置全体は、真空中に2時間置かれる。前記モールドと表面を分離して約100nmの球形パクリタキセル粒子が得られ、それは走査電子顕微鏡を用い観察された。

【0497】

3.3.7 片側が機能化された三角形粒子

0.6 μm x 0.8 μm x 1 μm直角三角形状にパターン形成された6インチシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。その後基板は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。別に、30:70のPEGモノメタクリレート:PEGジアクリレート中5wt%のメタクリル酸

10

20

30

40

50

アミノエチルの溶液が1wt%光開始剤と共に形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハとその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、200 μ Lのこのモノマー溶液が配置される。その後、铸造装置内に前記基板が置かれ、過剰の溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。前記微小圧力は、少なくとも約100 N/cm²である。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。光学顕微鏡を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、メタクリル酸アミノエチルを含むPEG粒子が前記モールド内に観察される。別に、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に10質量パーセントのフルオレセインイソチオシアネート(FITC)を含む溶液が生成される。これに続き、前記粒子を含むモールドが前記FITC溶液に1時間曝される。DMSO及びそれに続く脱イオン(DI)水により、過剰のFITCが前記モールド表面から洗い落とされる。励起波長492nm及び発光波長529nmで、片面のみ標識された粒子が蛍光顕微鏡により観察される。

【0498】

3.3.8 空洞に結合するインプリントされたタンパク質及び人工タンパク質の形成

マスター鋳型を生成するため、所望のタンパク質分子が雲母基板上に吸着される。二糖類と共有結合しているモノマーを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA)、及び光開始剤として1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンの混合物が前記基板に注がれた。その後基板は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドが雲母マスターから開放され、インプリントされたタンパク質分子に対する選択認識を示す多糖類に似た空洞を形成する。前記鋳型タンパク質を除去するため、前記ポリマーモールドにNaOH/NaClO溶液が浸漬された。デシケータ中で20分間の蒸着により、"ピラニア(piranha)"溶液(1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液)及びトリクロロ(1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチル)シランでシリコンウェハを洗浄する処理により、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。別に、25%(w/w)メタクリル酸(MAA)、25%メタクリル酸ジエチルアミノエチル(DEAEM)、及び48%PEGジアクリレートの溶液が2wt%光開始剤と共に形成された。これに続き、前記処理されたシリコンウェハとその頂上に配置された前記パターン化PFPE / 二糖類モールドに、200 μ Lのこのモノマー溶液が配置される。その後、铸造装置内に前記基板が置かれ、過剰の溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。前記モールドを除去すると、もとの鋳型タンパク質分子と同一の大きさ、形状、及び化学的官能を有する人工タンパク質分子が得られる。

【0499】

3.3.9 "移動液滴(Moving Drop)"で充填された鋳型

5x5x1ミクロンのパターンを有するモールド(直径6インチ)が水平線と20度の角度を持つ傾斜面に配置された。98%PEG-ジアクリレートと2%光開始剤溶液の一連の100 μ L液滴が前記モールドの表面の最も高い端に置かれた。その後、各液滴は、充填された空洞を有する跡を残しながら滑り落ちた。

【0500】

すべての液滴が前記モールドの最も低い端に達した後、前記モールドはUV炉に置かれ、15分間窒素でバージされた後15分間硬化された。シアノアクリレート接着剤を用いて前記粒子がガラススライド上に取出された。スカムは発見されず、前記粒子の単分散が最初に光学顕微鏡を用いて確認され、次に走査電子顕微鏡を用いて確認された。

【0501】

3.4.0 浸漬による鋳型の充填

3x3x8ミクロンのパターンを有する寸法0.5x3cmのモールドが、98%PEG-ジアクリレートと2%光開始剤溶液を有するガラス瓶内に浸漬された。30秒後、前記モールドは、約1mm毎秒の速度で引き出された。

【0502】

その後、前記モールドはUV炉に置かれ、15分間窒素でバージされた後15分間硬化された。シアノアクリレート接着剤を用いて前記粒子がガラススライド上に取出された。

10

20

30

40

50

スカムは発見されず、前記粒子の単分散が最初に光学顕微鏡を用いて確認された。

【0503】

3.4.1 電圧補助による鋳型の充填

PEGのような鋳造される基材を通って約300ボルトDCの電圧が印加することができる。前記電圧が前記パターン化鋳型上で基材の接触角を変えるため、充填処理が容易になる。

【0504】

3.4.2 浸漬による2μm立方体形状のPEG粒子の製造

2-μm x 2-μm x 1-μm立方体にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE)モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 (λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール) (PEG)ジアクリレート(n=9)が、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。蛍光標識されたメタクリレートがこのPEG-ジアクリレートモノマー溶液に加えられ、完全に混合される。前記モールドはこの溶液に浸漬され、ゆっくりと引き出される。前記モールドは、窒素バージされた中で、UV光に10分間曝される。シアノアクリレートをガラススライド上に配置し、前記モールドを前記シアノアクリレートと接触させて配置し前記シアノアクリレートを硬化させることにより、前記粒子が取出される。前記モールドは硬化層から除去され、前記層内に取り込まれた前記粒子が残る。前記シアノアクリレートはアセトンを用いて溶解され、前記粒子がアセトン溶液内に収集されて遠心分離で精製される。前記粒子は乾燥後に走査電子顕微鏡(SEM) (図61A及び61B参照)を用い観察される。

【実施例4】

【0505】

半導体用途のための形体の鋳造

4.1 TMPTAにおける70nm隔てられた140-nm線の製造

70nm隔てられた140-nm線にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 (λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、TMPTAが、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。"ピラニア (piranha)"溶液 (1:1濃硫酸 : 30%過酸化(水)溶液)でシリコンウェハを洗浄し、さらに接着促進剤(トリメトキシシリルプロピルメタクリレート)でウェハを処理することにより、平坦、均一な表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50μLのTMPTAが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、共形(conformal)接触を確実にするために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 (λ = 365 nm)に10分間曝される。原子間力顕微鏡(AFM) (図30参照)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に形体が観察される。

【0506】

4.2 ポリスチレン溶液の鋳造

70nm隔てられた140-nm線にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE)モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 (λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放され

る。別に、ポリスチレンが、1-99wt%のトルエンに溶解される。"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) でシリコンウェハを洗浄し、さらに接着促進剤でウェハを処理することにより、平坦、均一な表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ上に50 μ Lのポリスチレン溶液が配置され、さらにその頂上に前記パターン化PFPEモールドが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、共形 (conformal) 接触を確実にするために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、前記溶媒を除去するために真空中にしばらく曝される。原子間力顕微鏡(AFM)及び走査電子顕微鏡(SEM)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に形体が観察される。

【0507】

10

4.3 "二重印刷 (double stamping)" を用いたマイクロエレクトロニクス適合性 (compatible) 表面への単離形体の鋳造

70nm隔てられた140-nm線にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ (ジメチルシロキサン) モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、TMPTAが、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。パターン形成されたPFPE-DMAモールドの形成のための概要 (outlined for) 方法に従って、ガラススライド上にPFPE-DMA層を光硬化することにより、平坦で非-湿潤表面が形成される。前記PFPE-DMAモールドと前記平坦なPFPE-DMA表面との間に、50 μ LのTMPTA / 光開始剤溶液が押し込まれ、過剰のTMPTAモノマーを絞り出すために圧力が加えられる。その後、前記PFPE-DMAモールドは、前記平坦なPFPE-DMA表面から除去されて清浄で平坦なシリコン / 酸化シリコンウェハに押し付けられ、さらに窒素バージされた中で、10分間のUV照射 ($\lambda = 365$ nm) を用いて光硬化される。前記PFPEモールドと前記シリコン / 酸化シリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)を用い、単離したポリ (TMPTA) 形体が観察される。

20

【0508】

4.4 マイクロエレクトロニクス用の200-nmチタニア構造の製造

30

70nm隔てられた140-nm線にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ (ジメチルシロキサン) モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、1gのブルロニック (Pluronic) P123が12gの無水エタノール中に溶解される。

この溶液は、2.7 mLの濃塩酸及び3.88mLのチタニウム(IV)エトキシドの溶液に加えられた。

"ピラニア (piranha)" 溶液 (1:1濃硫酸 : 30%過酸化 (水) 溶液) でシリコン / 酸化シリコンウェハを処理し、さらに乾燥することにより、平坦、均一な表面が形成されることが可能である。これに続き、前記処理されたシリコンウェハとその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μ Lのゾルーゲル溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のゾルーゲル前駆体を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、前記ゾルーゲル前駆体が凝固するまで置かれる。前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)を用い、酸化物構造が観察される。

40

【0509】

4.5 マイクロエレクトロニクス用の200-nmシリカ構造の製造

70nm隔てられた140-nm線にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)

50

を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、35℃で攪拌しながら、2gのプルロニック (Pluronic) P123が30gの水中に溶解され、さらに120gの2M HClが加えられる。この溶液に対し、35℃で20時間攪拌しながら、8.50gのTEOSが加えられる。"ピラニア (piranha)"溶液 (1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液) でシリコン/酸化シリコンウェハを処理し、さらに乾燥することにより、平坦、均一な表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μLのゾルーゲル溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のゾルーゲル前駆体を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、前記ゾルーゲル前駆体が凝固するまで置かれる。前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)を用い、酸化物構造が観察される。

【0510】

4.6 マイクロエレクトロニクス用の200-nmユーロピウム添加チタニア構造の製造

70nm隔てられた140-nm線にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、1gのプルロニック (Pluronic) P123及び0.51 gのEuCl₃ · H₂Oが12gの無水エタノール中に溶解される。この溶液は、2.7 mLの濃塩酸及び3.88mLのチタニウム(IV)エトキシドの溶液に加えられた。"ピラニア (piranha)"溶液 (1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液) でシリコン/酸化シリコンウェハを処理し、さらに乾燥することにより、平坦、均一な表面が形成される。これに続き、前記処理されたシリコンウェハ、及びその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールド上に、50 μLのゾルーゲル溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のゾルーゲル前駆体を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、前記ゾルーゲル前駆体が凝固するまで置かれる。前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に、走査電子顕微鏡(SEM)を用い、酸化物構造が観察される。

【0511】

4.7 マイクロエレクトロニクス用の単離した"スカムの無い"形体の製造

70nm隔てられた140-nm線にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、TMPTAが、1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合される。"ピラニア (piranha)"溶液 (1:1濃硫酸:30%過酸化(水)溶液) でシリコンウェハを洗浄し、さらに接着促進剤 (トリメトキシシリルプロピルメタクリレート) と非湿潤シラン剤 (1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロオクチルトリメトキシシラン) の混合物で処理することにより、レジスト(resist)物質に接着可能な平坦、均一で非湿潤表面が形成される。前記混合物は、100%の前記接着促進剤から100%の前記非湿潤シランまでの範囲とすることができます。これに続き、前記処理されたシリコンウェハとその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μLのTMPTAが配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、共形 (conformal) 接触を確実にし、さらに過剰のTMPTAを押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 3$ 10

10

20

30

40

50

65 nm)に10分間曝される。原子間力顕微鏡(AFM)及び走査電子顕微鏡(SEM)を用い、前記PFPEモールドと前記処理されたシリコンウェハを分離した後に形体が観察される。

【実施例5】

【0512】

天然及び人工鋳型の鋳造

5.1 電子ビームリソグラフィーを用いて形成された鋳型からのジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールドの製造

ジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールド製造のための鋳型、又は"マスター"は、200,000 MW PMMA及び900,000 MW PMMAの二層レジストを、500-nmの熱酸化物を有するシリコンウェハ上にスピンドルコートし、さらに予め決められたパターンに移動する(translating)電子ビームにこのレジスト層を曝すことにより、電子ビームリソグラフィーを用いて形成される。前記レジストの露光領域を除去するため、前記レジストは、3:1のイソブロパノール:メチルイソブチルケトン溶液で現像される。前記レジストで被覆された表面に5nmのCr及び15nmのAuを蒸着し、アセトン還流中で残ったPMMA/Cr/Au層をリフトオフ(lift off)することにより、対応する金属パターンが前記シリコン酸化物表面に形成される。CF₄/O₂プラズマによる反応性イオンエッティング及び王水中での前記Cr/Au層の除去により、このパターンは下のシリコン酸化物表面に転写される(図31参照)。パターン形成されたモールドを鋳造するため、マスターのパターン形成された領域に1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターが用いられることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(=365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。粒子製造例3.3及び3.4に詳述されるような非-湿潤インプリントリソグラフィーを用い、このモールドが粒子製造に用いられることができる。

【0513】

5.2 フォトリソグラフィーを用いて形成された鋳型からのジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールドの製造

ジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールド製造のための鋳型、又は"マスター"は、SU-8フォトレジストの層をシリコンウェハ上にスピンドルコートすることにより、フォトリソグラフィーを用いて形成される。前記レジストは95°のホットプレート上で焼成され、予めパターン形成されたフォトマスクを通して露光される。前記ウェハは95°で再度焼成され、未露光のSU-8レジストを除去するため、さらに商業用現像液を用いて現像される。得られたパターン化表面は175°で完全に硬化される。パターン形成されたモールドを鋳造するため、マスターのパターン形成された領域に1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターが用いられることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(=365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドが前記マスターから開放され、パターン形成されたPFPE-DMAモールドを見るため光学顕微鏡により撮像することができる(図32参照)。

【0514】

5.3 分散したタバコモザイクウィルス粒子から形成された鋳型からのジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールドの製造

ジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールド製造のための鋳型、又は"マスター"は、タバコモザイクウィルス(TMV)粒子をシリコンウェハ上に分散することにより形成される(図33a参照)。パターン形成されたモールドを鋳造するため、マスターのパターン形成された領域に1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターが用いられることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(=365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化

10

20

30

40

50

したPFPE-DMAモールドが前記マスターから開放される。前記モールドの形態は、原子間力顕微鏡を用いて確認することができる(図33b参照)。

【0515】

5.4 ブロック共重合体ミセルから形成された鋳型からのジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールドの製造

ジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールド製造のための鋳型、又は"マスター"は、新規に劈開された雲母表面にポリスチレンポリイソプレンブロック共重合体ミセルを分散することにより形成される。パターン形成されたモールドを鋳造するため、マスターのパターン形成された領域に1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターが用いられることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドが前記マスターから開放される。前記モールドの形態は、原子間力顕微鏡を用いて確認することができる(図34参照)。

10

【0516】

5.5 ポリマーブラシから形成された鋳型からのジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールドの製造

ジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールド製造のための鋳型、又は"マスター"は、新規に劈開された雲母表面にポリ(アクリル酸ブチル)ポリマーブラシを分散することにより形成される。パターン形成されたモールドを鋳造するため、マスターのパターン形成された領域に1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターが用いられることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドが前記マスターから開放される。前記モールドの形態は、原子間力顕微鏡を用いて確認することができる(図35参照)。

20

【0517】

5.6 ミミズヘモグロビンタンパク質から形成された鋳型からのジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールドの製造

ジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールド製造のための鋳型、又は"マスター"は、新規に劈開された雲母表面にミミズヘモグロビンタンパク質を分散することにより形成される。パターン形成されたモールドを鋳造するため、マスターのパターン形成された領域に1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターが用いられることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドが前記マスターから開放される。前記モールドの形態は、原子間力顕微鏡を用いて確認することができる。

30

【0518】

5.7 パターン形成されたDNAナノ構造から形成された鋳型からのジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールドの製造

40

ジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)モールド製造のための鋳型、又は"マスター"は、新規に劈開された雲母表面にDNAナノ構造を分散することにより形成される。パターン形成されたモールドを鋳造するため、マスターのパターン形成された領域に1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターが用いられることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドが前記マスターから開放される。前記モールドの形態は、原子間力顕微鏡を用いて確認することができる。

50

【0519】

5.8 カーボンナノチューブから形成された鋳型からのジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) モールドの製造

ジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) モールド製造のための鋳型、又は"マスター"は、シリコン酸化物ウェハ上にカーボンナノチューブを分散し又は成長させることにより形成される。パターン形成されたモールドを鋳造するため、マスターのパターン形成された領域に 1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むPFPE DMAを注ぐことにより、このマスターが用いられることができる。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365 \text{ nm}$)に 10 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドが前記マスターから開放される。前記モールドの形態は、原子間力顕微鏡を用いて確認することができる。

【実施例 6】

【0520】

複数の形状及び大きさを有する単分散ナノ構造の形成方法

いくつかの実施形態において、本書で開示される主題は、新規な"トップダウン"ソフトリソグラフィー技術；硬化したPFPE-ベース材料に固有の低表面エネルギー及び耐膨張性を活用することにより完全に単離したナノ構造を形成可能な、非-湿潤インプリントリソグラフィー(NoWIL)を記述する。

【0521】

本書で開示される主題は、新規な"トップダウン"ソフトリソグラフィー技術；硬化したPFPE-ベース材料に固有の低表面エネルギー及び耐膨張性を活用することにより完全に単離したナノ構造を形成可能な、非-湿潤インプリントリソグラフィー(NoWIL)を提供する。特定の理論に拘束されないが、NoWILの主要な面は、エラストマーモールドと、モノマー又は樹脂の液滴下の表面との双方が、この液滴に対して非湿潤であることである。前記液滴がこの表面を濡らす場合、前記モールドに高圧が加えられたとしても、薄いスカム層が不可避的に存在するであろう。前記エラストマーモールドと前記表面との双方が非湿潤である場合(すなわち、PFPEモールド及びフッ素化表面)、前記液体は前記モールドの形体(feature)にのみ閉じ込められ、微小圧力下で前記エラストマーモールドと前記表面の間にシール(seal)が形成されるにつれて、前記スカム層は排除される。このようにして、本書で開示される主題は、前記モールドを形成するために用いられる原型によってのみ制限され、ほぼあらゆる材料、大きさ、及び形状のナノ粒子を製造するための簡単で一般的なソフトリソグラフィー法を初めて提供する。

【0522】

NoWILを用い、3つの異なるポリマーから構成されるナノ粒子が種々の工業用(engineered)シリコンマスターから生成された。典型的なパターンは、3- μm 矢印(図11参照)、底部で500nmであり先端で<50nmに収束する円錐形(図12参照)、及び200-nm台形構造(図13参照)を含むが、これらに限られない。すべての粒子が実質的に"スカムの無い"明確な証拠は、前記表面を横切って単純にドクターブレードを押すことにより、これらの粒子を機械的に取り出すことができることによって証明された。図20及び図22を参照して頂きたい。

【0523】

容易に入手でき、無害で、かつ生体適合性であるため、ポリエチレングリコール(PEG)は薬物運搬用途にとって興味深い材料である。遺伝子運搬ベクターとして使用される逆(inverse)マイクロエマルションによって形成されるPEGナノ粒子の使用は、ケ.マカリスターら(K. McAllister et al.)、Journal of the American Chemical Society 124, 15198-15207 (Dec 25, 2002)に以前に報告されている。本書で開示される主題において、商業的に得られるPEG-ジアクリレートを用い、それを1wt%の光開始剤、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンと混合することにより、NoWILが実行された。前述したように、ジメタクリレートで官能化されたPFPEオリゴマー(PFPE DMA)を用い、種々のパター

10

20

30

40

50

ン形成されたシリコン基板からPFPEモールドが形成された。ジェイ.ピー.ローランド (J. P. Rolland)、イー.シー.ハグバーグ (E. C. Hagberg)、ジー.エム.デニソン (G. M. Denison)、ケー.アール.カーター (K. R. Carter)、ジェイ.エム.デジモーン (J. M. DeSimone)、*Angewandte Chemie-International Edition* 43, 5796-5799 (2004)を参照して頂きたい。一の実施形態において、フルオロアルキルトリクロロシランで処理されたシリコンウェハを用い、又は平坦な表面にPFPE-DMA層を流し込んで (cast) 光硬化することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成された。その後、前記非-湿潤表面とその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、PEGジアクリレートの小滴が配置された。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレートを押し出すために微小の圧力が加えられた。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 (λ = 365 nm)に10分間曝された。光学顕微鏡、走査電子顕微鏡(SEM)、及び原子間力顕微鏡(AFM)を用い、前記PFPEモールドと、平坦で、非-湿潤の基板とを分離した後に粒子が観察された。

【0524】

その生分解性のため、ポリ(乳酸)(PLA)及びポリ(ラクチド・グリコリド共重合体(lactide-co-glycolide)) (PLGA)のようなその誘導体は、薬物運搬及び医療装置業界に多大な影響を与えてきた。ケー.イー.ウルリヒ (K. E. Uhrich)、エス.エム.カニツアロ (S. M. Cannizzaro)、アール.エス.ランガー (R. S. Langer)、ケー.エム.シャカシェフ (K. M. Shakesheff)、*Chemical Reviews* 99, 3181-3198 (Nov, 1999); エー.シー.アルバートソン (A. C. Albertsson)、アイ.ケー.バルマ (I. K. Varma)、*Biomacromolecules* 4, 1466-1486 (Nov-Dec, 2003)を参照して頂きたい。PEG-ベースの系と同様、厳密に球形に限定されるサイズ分布を生じさせる種々の分散技術により、PLGA粒子の製造のための進歩がなされてきた。シー.キュイ (C. Cui)、エス.ピー.シュベンデマン (S. P. Schwendeman)、*Langmuir* 34, 8426 (2001) を参照して頂きたい。

【0525】

本書で開示される主題は、形状及びサイズ分布にわたる総合制御による分離したPLA粒子を形成するためのNoWILの使用を説明する。例えば、一の実施形態において、1グラムの(3S)-シス-3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオンがその融点より上から110°Cまで加熱され、さらに~20 μLのオクチル酸(octoate)スズ触媒/開始剤が前記液体モノマーに加えられた。これに続き、非-湿潤の平坦基板とモールドとを有する予熱された鋳造装置の中に、PLAモノマーの液滴が配置された。前述したように、過剰のPLAモノマーを押し出すために微小の圧力が加えられた。前記装置は、重合が完了するまで110°Cで15時間加熱された。その後、前記PFPE-DMAモールドと、前記平坦で非-湿潤の基板とが分離され、PLA粒子が現れた。

【0526】

NoWILの多用途性をさらに説明するため、導電性ポリマーポリピロール(PPy)から構成される粒子が形成された。PPy粒子は、ピー.ジャン (P. Jiang)、ジェイ.エフ.ベルトネ (J. F. Bertone)、ブイ.エル.コルビン (V. L. Colvin)、*Science* 291, 453 (2001)を参照した"ロストワックス"法と同様、エム.アール.シモンズ (M. R. Simmons)、ピー.エー.チャロナー (P. A. Chaloner)、エス.ピー.アームス (S. P. Armes)、*Langmuir* 11, 4222 (1995)を参照して分散法を用いて形成された。

【0527】

本書で開示される主題は、PPy粒子の形状及びサイズ分布の完全な制御を初めて説明する。過塩素酸のような酸化剤と接触したとき、ピロールはすぐに重合することが知られている。ドラビッドら (Dravid et al.) は、テトラヒドロフラン(THF)のピロールへの添加により、この重合が阻害されることを示した。エム.スー (M. Su)、エム.アスラム (M. Aslam)、エル.フー (L. Fu)、エヌ.キュー.ウー (N. Q. Wu)、ブイ.ピー.ドラビッド (V. P. Dravid)、*Applied Physics Letters* 84, 4200-4202 (May 24, 2004)を参照して頂きたい。

【0528】

10

20

30

40

50

本書で開示される主題はNoWILを用いることにより、PPy粒子形成の際のこの特性を活用する。例えば、50 μLの1:1 v/vのTHF:ピロール溶液が、50 μLの70%過塩素酸に加えられた。この透明で、茶色の溶液（完全な重合に先立ち）の液滴が鋳造装置に入れられ、さらに余分な溶液を除去するために圧力が加えられる。その後装置は、前記THF及び水を除去するため真空炉内に一晩設置された。前述したのと同一のマスターを用い、優れた忠実性でPPy粒子が製造された。

【0529】

重要なことは、PLA, PEG及びPPyの材料特性及び重合機構は完全に異なることである。例えば、PLAは金属で触媒される高温開環重合を用いて形成される高弾性率で半結晶性ポリマーである一方、PEGはフリーラジカル的に光硬化され展性のあるワックス状の固体であり、さらにPPyは強い酸化剤（harsh oxidant）を用いて重合された導電性ポリマーである。非常に異なる反応条件を必要とするこれら種々の種類のポリマー材料からの粒子の製造にNoWILが使用されることができるという事実は、NoWILの一般性及び重要性を強調する。

10

【0530】

粒子のサイズ及び形状を厳密に制御できる能力に加え、NoWILはナノ粒子内への薬剤のカプセル化を容易にする大きな機会を提供する。実施例3-14に記述するように、NoWILは、CY-3で蛍光標識された24-merのDNAストランド（らせん）を、前述した200-nm台形のPEG粒子内にカプセル化するために使用されることができる。このことは、前記DNAをモノマー／水の溶液に単に加え、記述したようにそれらを鋳造することによって達成された。共焦点蛍光顕微鏡（図28参照）を用いて前記粒子を観察することにより、我々はカプセル化を確認することができた。本書に記述される手法は、界面活性剤、縮合剤、及びそれと同等のものを必要としない点で、他のカプセル化方法に対して著しい利点を提供する。さらに、DNAを含む単分散の200nm粒子の製造は、人工ウィルスへの飛躍的ステップを表す。従って、遺伝子フラグメントのような生物的に重要な試薬のホスト（host）、製薬、オリゴヌクレオチド、及びウィルスは、この方法でカプセル化ができる。

20

【0531】

前記方法は又、金属ナノ粒子、結晶、又は触媒のような非生物に向けられた試薬にもなじみやすい。さらに、このシステムの単純さは、架橋密度、電荷、及び他のコモノマーの添加による組成、及び特定用途のため適合される粒子設計のコンビナトリアル形成のような粒子特性の直接的調整を可能とする。

30

【0532】

従って、NoWILは、ほぼあらゆるサイズと形状の、単離し分離したナノ構造の極めて汎用的な製造方法である。本書に示される形状は、工業的で（engineered）任意でない形状であった。NoWILは、ウィルス、結晶、タンパク質、及びそれと同等のもののような天然に見られる非-工業的形状の鋳造及び複製に容易に用いられることができる。さらに、この技術は、ほぼあらゆる積荷（cargo）を含む広範囲の有機及び無機材料から粒子を形成することができる。ナノ粒子を形成するための複雑な界面活性剤又は反応条件を含まない点で、前記方法は極めて洗練されている。最後に、前記プロセスは、ワイ・エヌ・シャ（Y. N. Xia）、ディー・チン（D. Qin）、ジー・エム・ホワイドサイド（G. M. Whitesides）、Advanced Materials 8, 1015-1017 (Dec, 1996)を参照し既存のソフトリソグラフィーローラー技術を用いることにより、又はシルクスクリーン印刷法を用いることにより、工業的規模に拡大されることができる。

40

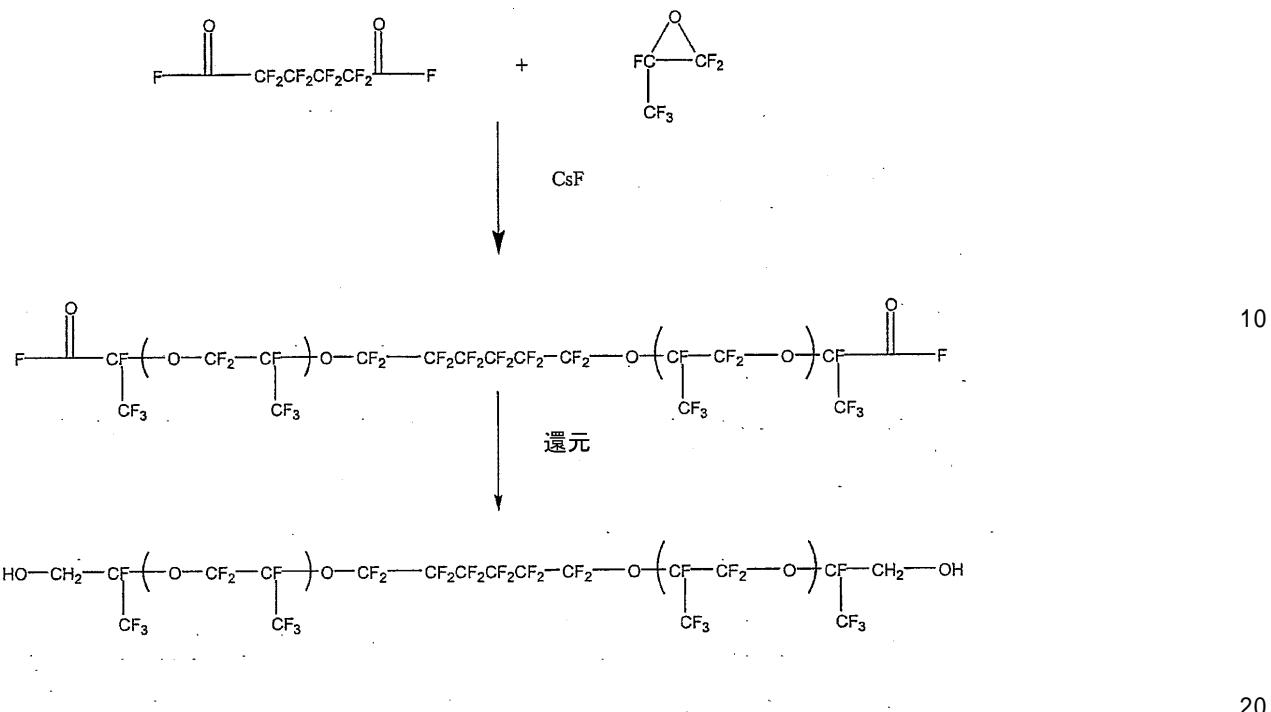
【実施例7】

【0533】

機能的ペルフルオロポリエーテルの合成

7.1 機能的PFPEとして使用されるクライトックス（登録商標）ジオールの合成（デュポン、ウィルミントン、デラウェア、米国）

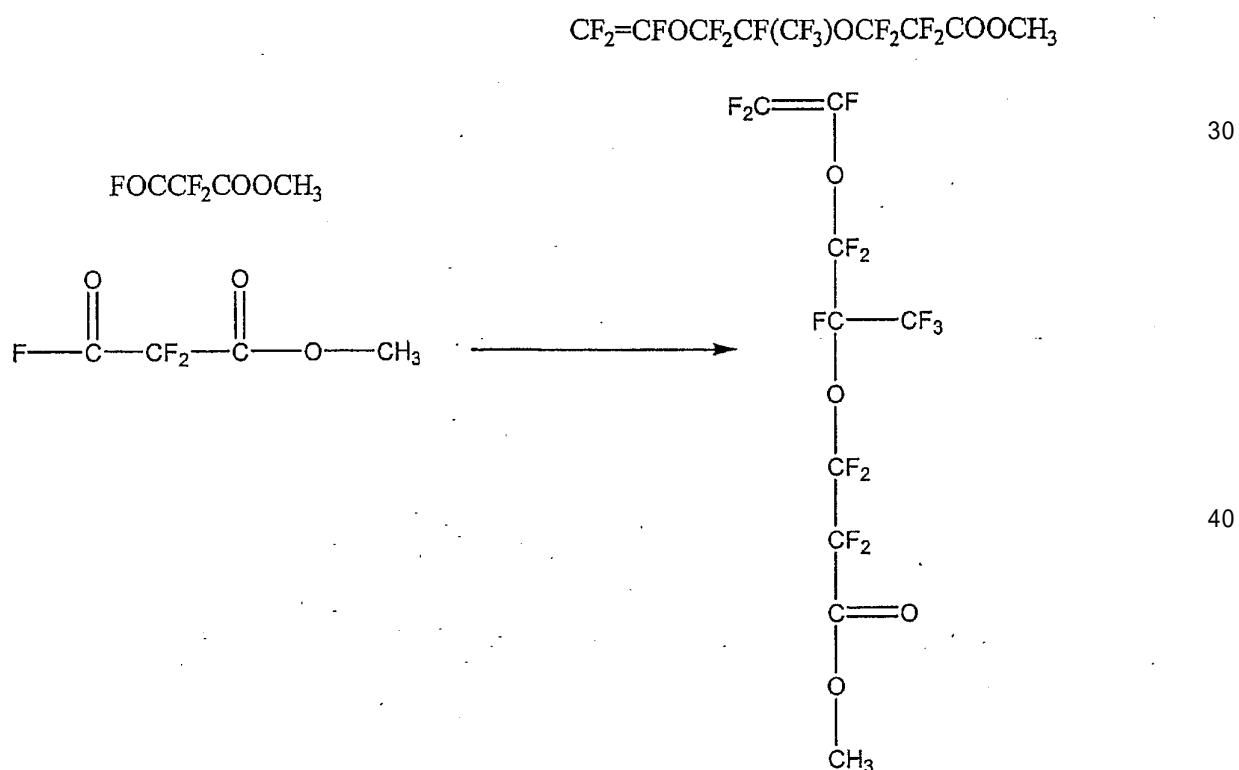
【化8】



【0534】

7.2 機能的PFPEとして使用されるクライトックス(登録商標)ジオールの合成(デュポン、ウィルミントン、デラウェア、米国)

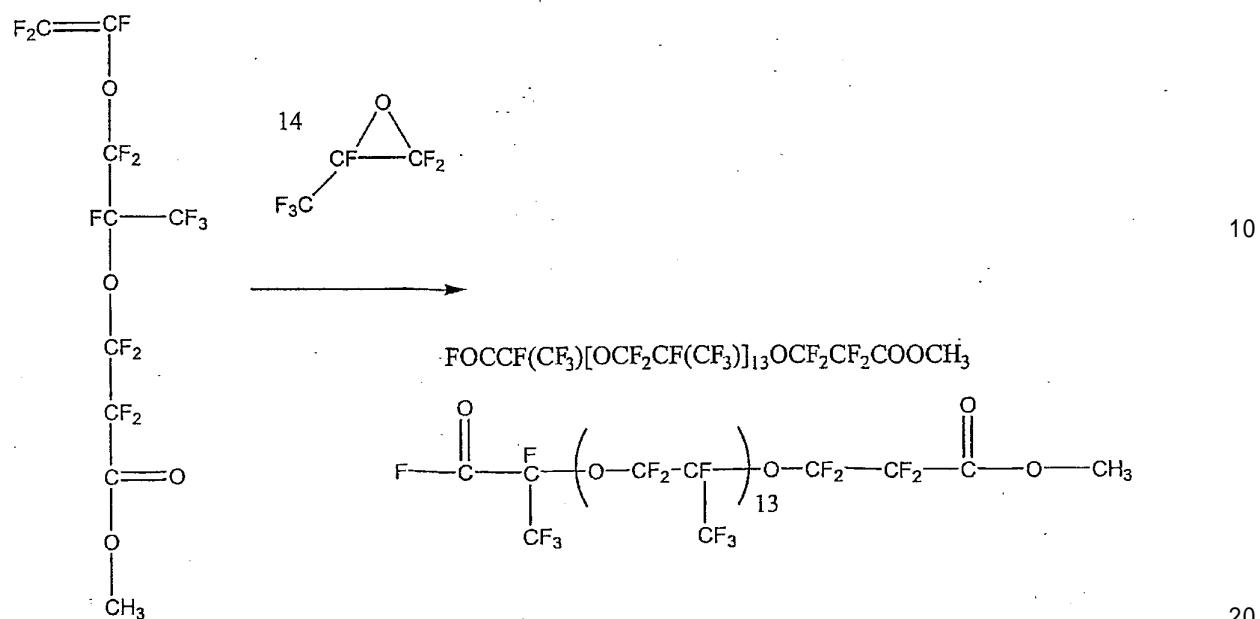
【化9】



【0535】

7.3 機能的PFPEとして使用されるクライトックス(登録商標)ジオールの合成(デュポン、ウィルミントン、デラウェア、米国)

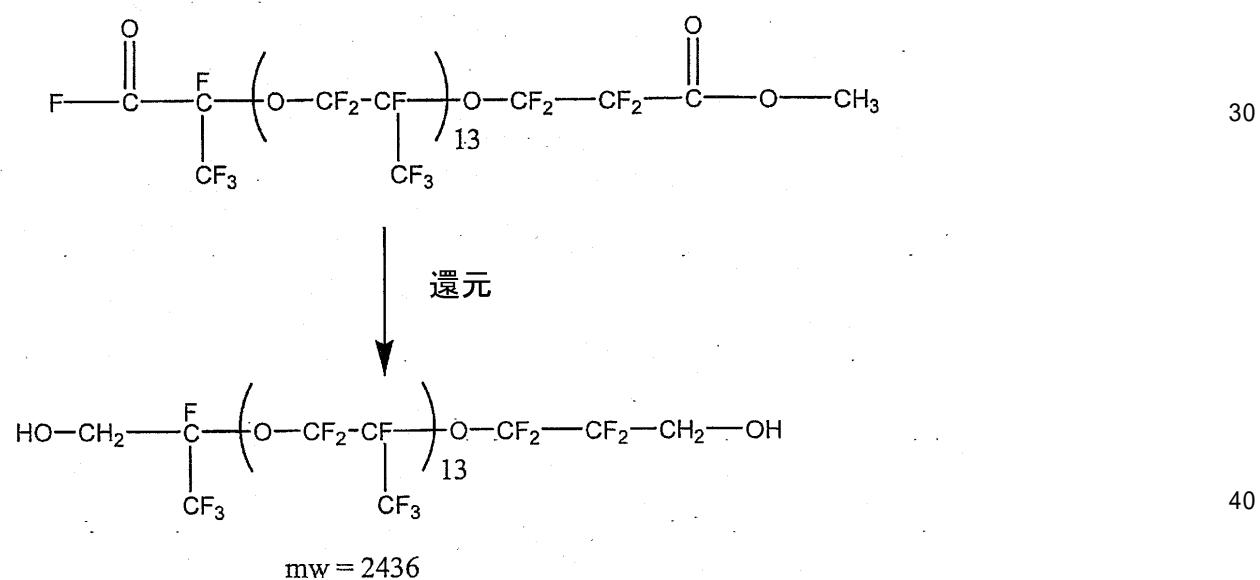
【化10】



【0536】

7.4 機能的PFPEとして使用されるクライトックス(登録商標)ジオールの例(デュポン、ウィルミントン、デラウェア、米国)

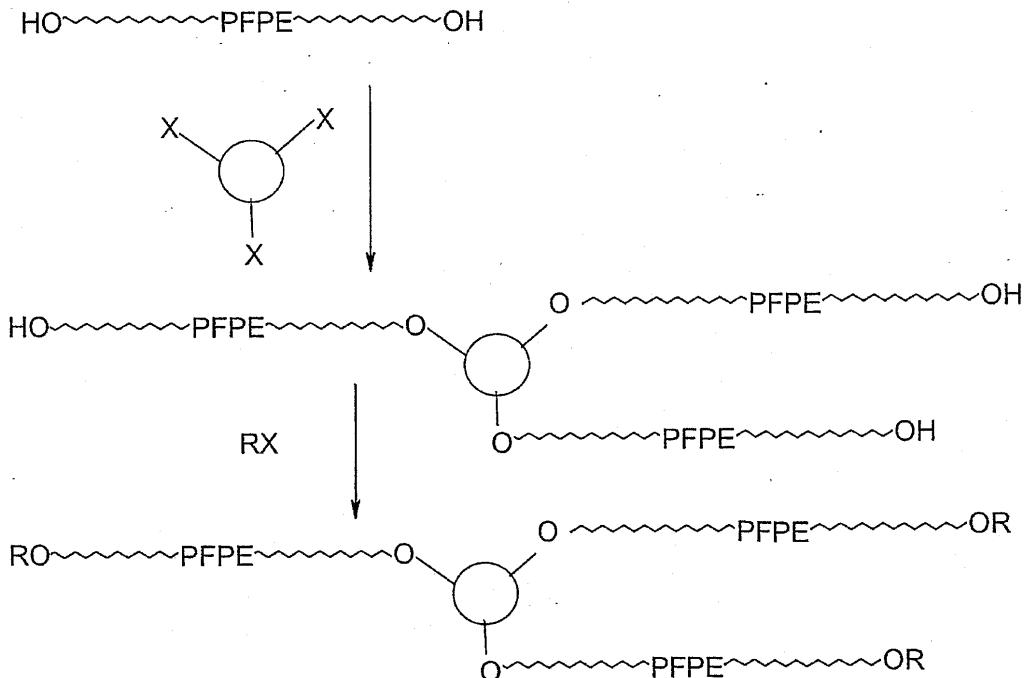
【化11】



【0537】

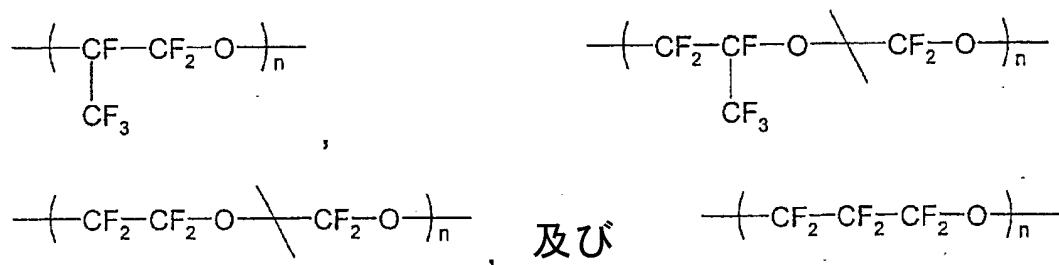
7.5 多腕(Multi-arm) PFPE前駆体の合成

【化12】



ここで、Xはイソシアニ酸塩、酸塩化物、エポキシ、及びハロゲンを含むがそれに限られない；Rはアクリレート、メタクリレート、スチレン、エポキシ、及びアミンを含むがそれに限られない；及び円は環式化合物のようなあらゆる多官能分子を示す。PFPEは、以下のような骨格構造を有するペルフルオロポリエーテル材料を含むがそれに限られず、本書で記述されるあらゆるペルフルオロポリエーテル材料であることができる。

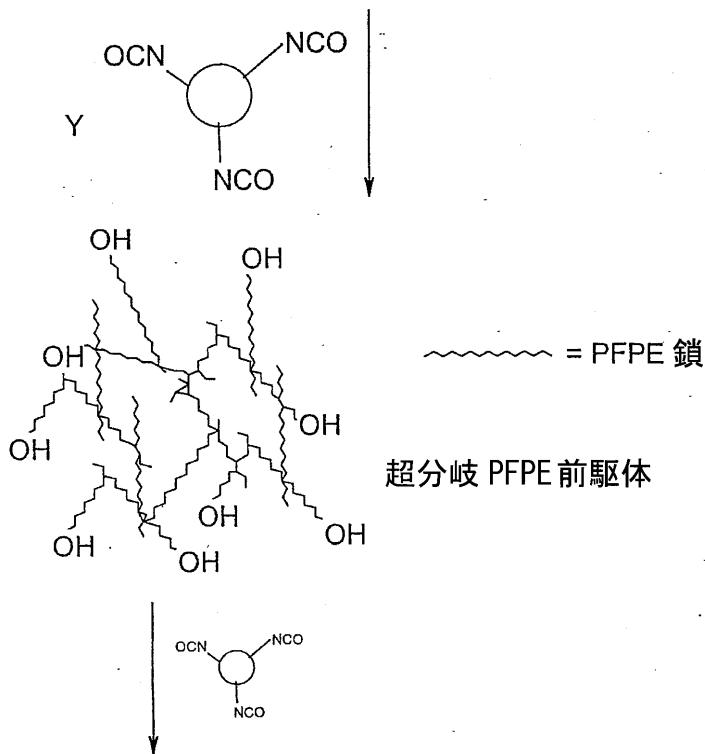
【化13】



【0538】

7.6 超分岐 (Hyperbranched) PFPE前駆体の合成

【化14】

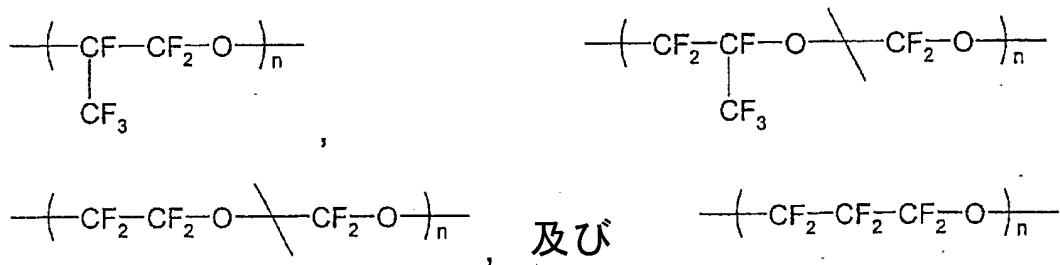


架橋超分岐 PFPE ネットワーク

ここで、PFPEは、以下のような骨格構造を有するペルフルオロポリエーテル材料を含むがそれに限られず、本書で記述されるあらゆるペルフルオロポリエーテル材料であることができる。

【化13】

30



【実施例8】

40

【0539】

加水分解性PRINT粒子のための分解性架橋剤の合成

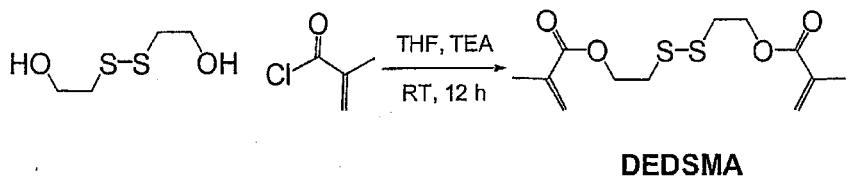
リーら (Li et al.) *Macromolecules* 2005, 38, 8155-8162に記述された方法を用い、2-ヒドロキシエタンジスルフィド及び塩化メタクロイル (methacryloyl chloride) からビス(メタクリル酸エチレン)ジスルフィド(DEDSMA)が合成された (スキーム8)。同様に、ビス(8-ヒドロキシ-3,6-ジオキサオクチル)ジスルフィドから、ビス(8-ヒドロキシ-3,6-ジオキサオクチルメタクリレート)ジスルフィド(TEDSMA)が合成された (ラングら (Lang et al.) *Langmuir* 1994, 10, 197-210)。氷浴中で冷却され攪拌された、ビス(8-ヒドロキシ-3,6-ジオキサオクチル)ジスルフィド(0.662 g, 2 mmole)及びトリエチルアミン(2 mL)のアセトニトリル(30mL)溶液に、塩化メタクロイル(0.834 g, 8 mmole)がゆっ

50

くり加えられた。反応は室温まで温められ、16時間攪拌された。混合物が5%NaOH溶液(50mL)で希釈され、さらなる時間攪拌された。前記混合物は2 x 60mLの塩化メチレンで抽出され、有機層が3 x 100mLの1 M NaOHで洗浄され、無水K₂CO₃で乾燥して濾過された。溶媒を除去し、0.860gのTEDSMAが淡黄色の油として得られた。¹H NMR (CDCl₃) δ = 6.11 (2H, s), 5.55 (2H, s), 4.29 (4H, t), 3.51 - 3.8 (16H, m), 2.85 (4H, t), 1.93 (6H, s).

【化15】

スキーム8.



DEDSMA

【0540】

8.1 プラスに帯電した2μm DEDSMA粒子の製造

2μm長方形にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE-DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成された。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 (λ = 365 nm) に10分間曝された。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。別に、アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド (24.4 mg)、DEDSMA (213.0 mg)、ポリフラワー (Polyflour) 570 (2.5 mg)、ジエトキシアセトフェノン (5.0 mg)、メタノール (39.0 mg)、アセトニトリル (39.0 mg)、水 (8.0 mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (6.6 mg)からなる混合物が準備された。前記混合物はパターン化PFPE-DMA表面に直接スポット (spot) され、別のパターン形成されていないPFPE-DMA表面で覆われた。铸造装置内に前記モールド及び表面が置かれ、N₂で10分間バージされ、さらに少なくとも500 N/cm²圧力下に2時間置かれた。その後装置全体は、窒素バージが維持された中で、UV光 (λ = 365 nm) に40分間曝された。DEDSMA粒子はシアノアクリレート接着剤を用いてガラススライド上に取り出された。前記接着層をアセトンに溶解し、続いて懸濁粒子の遠心分離により、前記粒子が精製された(図62及び図63参照)。

【0541】

8.2 プラスに帯電した2μm DEDSMA粒子内へのカルセインのカプセル化

2μm長方形にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE-DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成された。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 (λ = 365 nm) に10分間曝された。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。別に、アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド (3.4 mg)、DEDSMA (29.7 mg)、カルセイン (0.7 mg)、ポリフラワー (Polyflour) 570 (0.35 mg)、ジエトキシアセトフェノン (0.7 mg)、メタノール (5.45 mg)、アセトニトリル (5.45 mg)、水 (1.11 mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (6.6 mg)からなる混合物が準備された。前記混合物はパターン化PFPE-DMA表面に直接スポット (spot) され、別のパターン形成されていないPFPE-DMA表面で覆われた。铸造装置内に前記モールド及び表面が置かれ、N₂で10分間バージされ、さらに少なくとも500 N/cm²圧力下に2時間置かれた。その後装置全体は、窒素バージが維持された中で、UV光 (λ = 365 nm) に40分間曝された。カルセインを含むDEDSMA粒子はシアノアクリレート接着剤を用いてガラススライド上に取り出された。前記接着層をアセトンに溶解し、続いて懸濁粒子の遠心分離により、前記粒子が精製された(図64参照)

10

20

30

40

50

)。

【0542】

8.3 帯電したDEDSMA粒子内へのプラスミドDNAのカプセル化

2μm長方形にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成された。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝された。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。別に、アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド(1.44 mg)、DEDSMA(12.7 mg)、ポリフラワー(Polyflour)570(ポリサイエンス(Polysciences)、0.08 mg)、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン(0.28 mg)、メタノール(5.96 mg)、アセトニトリル(5.96 mg)、水(0.64 mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(14.16 mg)からなる混合物に対し、TE緩衝液中0.25 μg/μL溶液としてフルオレッセインで標識されたプラスミドDNA(マイラスバイオテック(Mirus Biotech))の0.5 μgと、TE緩衝液中1.0 μg/μL溶液としてpSV-ガラクトシダーゼ調整(control)ベクター(プロメガ(Promega))の2.0 μgとが順に加えられた。前記混合物はパターン化PFPE-DMA表面に直接スポット(spot)され、別のパターン形成されていないPFPE-DMA表面で覆われた。铸造装置内に前記モールド及び表面が置かれ、N₂で10分間バージされ、さらに少なくとも500 N/cm²圧力下に2時間置かれた。その後装置全体は、窒素バージが維持された中で、UV光(λ = 365 nm)に40分間曝された。これらの粒子はシアノアクリレート接着剤を用いてガラススライド上に取り出された。前記接着層をアセトンに溶解し、続いて懸濁粒子の遠心分離により、前記粒子が精製された(図65参照)。

【0543】

8.4 PEG粒子内へのプラスミドDNAのカプセル化

2μm長方形にパターン形成されたシリコン基板上に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE-DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成された。所定の領域に液体PFPE-DMAをとどめるため、ポリ(ジメチルシロキサン)モールドが使用された。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に10分間曝された。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放された。別に、アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド(1.2 mg)、ポリエチレンギリコールジアクリレート(n=9)(0.56 mg)、ポリフラワー(Polyflour)570(ポリサイエンス(Polysciences)、0.12 mg)、ジエトキシアセトフェノン(0.12 mg)、メタノール(1.5 mg)、水(0.31 mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(7.2 mg)からなる混合物に対し、TE緩衝液中0.25 μg/μL溶液としてフルオレッセインで標識されたプラスミドDNA(マイラスバイオテック(Mirus Biotech))の0.5 μgと、TE緩衝液中1.0 μg/μL溶液としてpSV-ガラクトシダーゼ調整(control)ベクター(プロメガ(Promega))の2.0 μgとが順に加えられた。前記混合物はパターン化PFPE-DMA表面に直接スポット(spot)され、別のパターン形成されていないPFPE-DMA表面で覆われた。铸造装置内に前記モールド及び表面が置かれ、N₂で10分間バージされ、さらに少なくとも500 N/cm²圧力下に2時間置かれた。その後装置全体は、窒素バージが維持された中で、UV光(λ = 365 nm)に40分間曝された。これらの粒子はシアノアクリレート接着剤を用いてガラススライド上に取り出された。前記接着層をアセトンに溶解し、続いて懸濁粒子の遠心分離により、前記粒子が精製された(図66参照)。

【0544】

以下の参考文献は、この実施例のいくつかの技術及び条件を補充する情報及び技術を提供し、そのため、ここに引用されるあらゆる全ての参考文献を含む前記参考文献はそれぞれ参照することにより全体が本書に援用される。ワイ.リー、及びS.P.アームズ(Li, Y., and Armes, S. P.) Synthesis and Chemical Degradation of Branched Vinyl Po

10

20

30

40

50

lymers Prepared via ATRP: Use of a Cleavable Disulfide-Based Branching Agent. Macromolecules 2005; 38: 8155-8162; 及びエッチ. ラング、C. ダッセル及びエッチ. ボーゲル (Lang, H., Duschl, C., and Vogel, H.) (1994), A new class of thiolipids for the attachment of lipid bilayers on gold surfaces. Langmuir 10, 197-210.

【実施例9】

【0545】

PRINT粒子の細胞吸収-電荷の影響

9.1 200-nm円柱形の蛍光標識された中性PEG粒子の製造

200-nm円柱形状にパターン形成されたシリコン基板 (図67参照) 上に、2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に10分間照射される前に、10分間窒素バージに曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール) (PEG) ディアクリレート (n=9) が、28wt%のPEGメタクリレート (n=9)、2wt%のアゾビスイソブチロニトリル (AIBN)、及び0.25wt%のローダミンメタクリレート (rhodamine methacrylate) と混合される。2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) でガラススライドを被覆することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。その後、前記スライドは10分間窒素バージに曝され、窒素バージされた中でUV光 ($\lambda = 365$ nm) に照射される。平坦で完全硬化したPFPE-DMA基板が前記スライドから開放される。これに続き、0.1mLの前記モノマー混合物が前記平坦なPFPE-DMA表面上にムラなくスポット (spot) され、その後、前記パターン化PFPE-DMAモールドがその頂上に配置される。その後、鋳造装置内に前記表面及びモールドが置かれ、あらゆる過剰のモノマー溶液を除去するために微小量の圧力が加えられる。その後装置全体は10分間窒素バージされ、さらに窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に10分間曝される。走査電子顕微鏡 (SEM) を用い、前記PFPE-DMAモールドと基板とを分離した後に中性PEGナノ粒子が観察される。取出しプロセスは、シアノアクリレートモノマーの薄層を、粒子が充填された前記PFPE-DMAモールドにスプレーすることにより開始する。前記PFPE-DMAモールドは直ちにガラススライド上に置かれ、前記シアノアクリレートがアニオン型 (anionic fashion) で1分間重合させられる。前記モールドが除去され、前記粒子が前記可溶性接着層に埋め込まれ (図68参照)、それは前記可溶性接着ポリマー層をアセトン中に溶解することにより、単離し取出されたコロイド粒子分散液を与える。前記取出し層に埋め込まれ、又はアセトン中に分散した粒子は、SEMで観察することができる。溶解したポリ(シアノアクリレート)は溶液内で前記粒子と共に残っていてもよく、又は、遠心分離で除去されることもできる。

【0546】

9.2 200-nm円柱形の蛍光標識されたカチオンに帯電した14wt%のPEG粒子の製造

200-nm円柱形状にパターン形成されたシリコン基板 (図67参照) 上に、2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に10分間照射される前に、10分間窒素バージに曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール) (PEG) ディアクリレート (n=9) が、14wt%のPEGメタクリレート (n=9)、14wt%の2-アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド (AETMAC)、2wt%のアゾビスイソブチロニトリル (AIBN)、及び0.25wt%のローダミンメタクリレート (rhodamine methacrylate) と混合される。2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) でガラススライドを被覆することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。その後、前記スライドは10分間窒素バージに曝され、窒素バージされた中でUV光 ($\lambda = 365$ nm) に照射される。平坦で完全硬化したPFPE-DMA基板が前記スライドから開放される。これに続き、0.1mLの前記モノマー混合物が前記平坦なPFPE-DMA表面上にムラなくスポット (spot) され、その後、前記パター

10

20

30

40

50

ン化PFPE-DMAモールドがその頂上に配置される。その後、铸造装置内に前記表面及びモールドが置かれ、あらゆる過剰のモノマー溶液を除去するために微小量の圧力が加えられる。その後装置全体は10分間窒素バージされ、さらに窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。走査電子顕微鏡(SEM)を用い、前記PFPE-DMAモールドと基板とを分離した後にカチオンに帯電したPEGナノ粒子が観察される。取出しプロセスは、シアノアクリレートモノマーの薄層を、粒子が充填された前記PFPE-DMAモールドにスプレーすることにより開始する。前記PFPE-DMAモールドは直ちにガラススライド上に置かれ、前記シアノアクリレートがアニオン型(anionic fashion)で1分間重合させられる。前記モールドが除去され、前記粒子が前記可溶性接着層に埋め込まれ(図68参照)、それは前記可溶性接着ポリマー層をアセトン中に溶解することにより、単離し取出されたコロイド粒子分散液を与える。前記取出し層に埋め込まれ、又はアセトン中に分散した粒子は、SEMで観察することができる。溶解したポリ(シアノアクリレート)は溶液内で前記粒子と共に残っていてもよく、又は、遠心分離で除去されることもできる。

【0547】

9.3 200-nm円柱形の蛍光標識されたカチオンに帯電した28 wt%のPEG粒子の製造

200-nm円柱形状にパターン形成されたシリコン基板(図67参照)上に、2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間照射される前に、10分間窒素バージに曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート($n=9$)が、28wt%の2-アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド(AETMAC)、2wt%のアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)、及び0.25wt%のローダミンメタクリレート(rhodamine methacrylate)と混合される。2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE(PFPE DMA)でガラススライドを被覆することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。その後、前記スライドは10分間窒素バージに曝され、窒素バージされた中でUV光($\lambda = 365$ nm)に照射される。平坦で完全硬化したPFPE-DMA基板が前記スライドから開放される。これに続き、0.1mLの前記モノマー混合物が前記平坦なPFPE-DMA表面上にムラなくスポット(spot)され、その後、前記パターン化PFPE-DMAモールドがその頂上に配置される。その後、铸造装置内に前記表面及びモールドが置かれ、あらゆる過剰のモノマー溶液を除去するために微小量の圧力が加えられる。その後装置全体は10分間窒素バージされ、さらに窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に10分間曝される。走査電子顕微鏡(SEM)を用い、前記PFPE-DMAモールドと基板とを分離した後にカチオンに帯電したPEGナノ粒子が観察される。取出しプロセスは、シアノアクリレートモノマーの薄層を、粒子が充填された前記PFPE-DMAモールドにスプレーすることにより開始する。前記PFPE-DMAモールドは直ちにガラススライド上に置かれ、前記シアノアクリレートがアニオン型(anionic fashion)で1分間重合させられる。前記モールドが除去され、前記粒子が前記可溶性接着層に埋め込まれ(図68参照)、それは前記可溶性接着ポリマー層をアセトン中に溶解することにより、単離し取出されたコロイド粒子分散液を与える。前記取出し層に埋め込まれ、又はアセトン中に分散した粒子は、SEMで観察することができる。溶解したポリ(シアノアクリレート)は溶液内で前記粒子と共に残っていてもよく、又は、遠心分離で除去されることもできる。

【0548】

9.4 200-nm円柱形の中性PEG PRINT粒子の細胞吸収

細胞吸収実験に用いられるため、PRINTを用いて製造された中性200-nm円柱形のPEG粒子(アスペクト比=1:1, 200 nm x 200 nmの粒子)が250 μ Lの水に分散された。これらの粒子は、60 μ g/mLの最終粒子濃度でNIH 3T3(マウス胚)細胞に曝された。前記粒子及び細胞は、37 $^{\circ}$ Cで5% CO₂に4時間培養された。その後、前記細胞は共焦点顕微鏡により特徴付けられ(図69参照)、細胞毒性がMTT検定(アッセイ、assay)を用いて評価された(図70参照)。

10

20

30

40

50

【0549】

9.5 200-nm円柱形のカチオンに帯電した14 wt%のPEG PRINT粒子の細胞吸収

細胞吸収実験に用いられるため、PRINTを用いて製造されカチオンに帯電した14 wt%の200-nm円柱形のPEG粒子（アスペクト比=1:1, 200 nm x 200 nmの粒子）が250 μLの水に分散された。これらの粒子は、60 μg/mLの最終粒子濃度でNIH 3T3（マウス胚）細胞に曝された。前記粒子及び細胞は、37 ℃で5% CO₂に4時間培養された。その後、前記細胞は共焦点顕微鏡により特徴付けられ（図69参照）、細胞毒性がMTT検定を用いて評価された（図70参照）。

【0550】

9.6 200-nm円柱形のカチオンに帯電した28 wt%のPEG PRINT粒子の細胞吸収

10

細胞吸収実験に用いられるため、PRINTを用いて製造されカチオンに帯電した28 wt%の200-nm円柱形のPEG粒子（アスペクト比=1:1, 200 nm x 200 nmの粒子）が250 μLの水に分散された。これらの粒子は、60 μg/mLの最終粒子濃度でNIH 3T3（マウス胚）細胞に曝された。前記粒子及び細胞は、37 ℃で5% CO₂に4時間培養された。その後、前記細胞は共焦点顕微鏡により特徴付けられ（図69参照）、細胞毒性がMTT検定を用いて評価された（図70参照）。

【実施例10】

【0551】

PRINT粒子の細胞吸収-サイズの影響

10.1 200-nm円柱形の蛍光標識されカチオンに帯電した14 wt%のPEG粒子の製造-繰返し

20

200-nm円柱形状にパターン形成されたシリコン基板（図67参照）上に、2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル（PFPE DMA）を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル（PFPE）モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光（λ = 365 nm）に10分間照射される前に、10分間窒素バージに曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ（エチレングリコール）（PEG）ジアクリレート（n=9）が、14wt%のPEGメタクリレート（n=9）、14wt%の2-アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド（AETMAC）、2wt%のアゾビスイソブチロニトリル（AIBN）、及び0.25wt%のローダミンメタクリレート（rhodamine methacrylate）と混合される。2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE（PFPE DMA）でガラススライドを被覆することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。その後、前記スライドは10分間窒素バージに曝され、窒素バージされた中でUV光（λ = 365 nm）に照射される。平坦で完全硬化したPFPE-DMA基板が前記スライドから開放される。これに続き、0.1mLの前記モノマー混合物が前記平坦なPFPE-DMA表面上にムラなくスポット（spot）され、その後、前記パターン化PFPE-DMAモールドがその頂上に配置される。その後、鋳造装置内に前記表面及びモールドが置かれ、あらゆる過剰のモノマー溶液を除去するために微小量の圧力が加えられる。その後装置全体は10分間窒素バージされ、さらに窒素バージされた中で、UV光（λ = 365 nm）に10分間曝される。走査電子顕微鏡（SEM）を用い、前記PFPE-DMAモールドと基板とを分離した後に、カチオンに帯電したPEGナノ粒子が観察される。取出しプロセスは、シアノアクリレートモノマーの薄層を、粒子が充填された前記PFPE-DMAモールドにスプレーすることにより開始する。前記PFPE-DMAモールドは直ちにガラススライド上に置かれ、前記シアノアクリレートがアニオン型（anionic fashion）で1分間重合させられる。前記モールドが除去され、前記粒子が前記可溶性接着層に埋め込まれ（図68参照）、それは前記可溶性接着ポリマー層をアセトン中に溶解することにより、単離し取出されたコロイド粒子分散液を与える。前記取出し層に埋め込まれ、又はアセトン中に分散した粒子は、SEMで観察することができる。溶解したポリ（シアノアクリレート）は溶液内で前記粒子と共に残っていてもよく、又は、遠心分離で除去されることもできる。

【0552】

10.2 2 μm x 2 μm x 1 μm 立方体の蛍光標識されカチオンに帯電した14 wt%のPEG粒

50

子の製造

2 μm x 2 μm x 1 μm 立方体形状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) に 10 分間照射される前に、10 分間窒素バージに曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ (エチレングリコール) (PEG) ジアクリレート ($n=9$) が、14wt%のPEGメタクリレート ($n=9$)、14wt%の2-アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド (AETMAC)、2wt%のアゾビスイソブチロニトリル (AIBN)、及び0.25wt%のローダミンメタクリレート (rhodamine methacrylate) と混合される。2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) でガラススライドを被覆することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。その後、前記スライドは 10 分間窒素バージに曝され、窒素バージされた中で UV 光 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) に照射される。平坦で完全硬化したPFPE-DMA基板が前記スライドから開放される。これに続き、0.1mLの前記モノマー混合物が前記平坦なPFPE-DMA表面上にムラなくスポット (spot) され、その後、前記パターン化PFPE-DMAモールドがその頂上に配置される。その後、鋳造装置内に前記表面及びモールドが置かれ、あらゆる過剰のモノマー溶液を除去するために微小量の圧力が加えられる。その後装置全体は 10 分間窒素バージされ、さらに窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) に 10 分間曝される。走査電子顕微鏡 (SEM)、光学及び蛍光顕微鏡 (励起 = 526nm、発光 = 555 nm) を用い、前記PFPE-DMAモールドと基板とを分離した後に、カチオンに帯電したPEGナノ粒子が観察される。取出しプロセスは、シアノアクリレートモノマーの薄層を、粒子が充填された前記PFPE-DMAモールドにスプレーすることにより開始する。前記PFPE-DMAモールドは直ちにガラススライド上に置かれ、前記シアノアクリレートがアニオン型 (anionic fashion) で 1 分間重合させられる。前記モールドが除去され、前記粒子が前記可溶性接着層に埋め込まれ、それは前記可溶性接着ポリマー層をアセトン中に溶解することにより、単離し取出されたコロイド粒子分散液を与える。前記取出し層に埋め込まれ、又はアセトン中に分散した粒子は、SEMで観察することができる。溶解したポリ (シアノアクリレート) は溶液内で前記粒子と共に残っていてもよく、又は、遠心分離で除去されることもできる。

【0553】

10.3 5 μm x 5 μm x 5 μm 立方体の蛍光標識されカチオンに帯電した14 wt%のPEG粒子の製造

5 μm x 5 μm x 5 μm 立方体形状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) に 10 分間照射される前に、10 分間窒素バージに曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ (エチレングリコール) (PEG) ジアクリレート ($n=9$) が、14wt%のPEGメタクリレート ($n=9$)、14wt%の2-アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド (AETMAC)、2wt%のアゾビスイソブチロニトリル (AIBN)、及び0.25wt%のローダミンメタクリレート (rhodamine methacrylate) と混合される。2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) でガラススライドを被覆することにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。その後、前記スライドは 10 分間窒素バージに曝され、窒素バージされた中で UV 光 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) に照射される。平坦で完全硬化したPFPE-DMA基板が前記スライドから開放される。これに続き、0.1mLの前記モノマー混合物が前記平坦なPFPE-DMA表面上にムラなくスポット (spot) され、その後、前記パターン化PFPE-DMAモールドがその頂上に配置される。その後、鋳造装置内に前記表面及びモールドが置かれ、あらゆる過剰のモノマー溶液を除去するために微小量の圧力が加えられる。その後装置全体は 10 分間窒素バージされ、さらに窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365 \text{ nm}$) に 10 分間曝される。走査電子顕微鏡 (SEM)、光学及び蛍光顕微鏡 (励起 = 526nm、発光 = 555 nm) を用い、前記PFPE-DMAモールドと基板とを分離した後に、カチオンに帯電したPEGナノ粒子が観察される。取出しプロセスは、シアノアクリレートモノマーの薄層を、粒子が充填された前記PFPE-DMAモールドにスプレーすることにより開始する。前記PFPE-DMAモールドは直ちにガラススライド上に置かれ、前記シアノアクリレートがアニオン型 (anionic fashion) で 1 分間重合させられる。前記モールドが除去され、前記粒子が前記可溶性接着層に埋め込まれ、それは前記可溶性接着ポリマー層をアセトン中に溶解することにより、単離し取出されたコロイド粒子分散液を与える。前記取出し層に埋め込まれ、又はアセトン中に分散した粒子は、SEMで観察することができる。溶解したポリ (シアノアクリレート) は溶液内で前記粒子と共に残っていてもよく、又は、遠心分離で除去されることもできる。

励起 = 526nm、発光 = 555 nm) を用い、前記PFPE-DMAモールドと基板とを分離した後に、カチオンに帯電したPEGナノ粒子が観察される。取出しプロセスは、シアノアクリレートモノマーの薄層を、粒子が充填された前記PFPE-DMAモールドにスプレーすることにより開始する。前記PFPE-DMAモールドは直ちにガラススライド上に置かれ、前記シアノアクリレートがアニオン型 (anionic fashion) で1分間重合させられる。前記モールドが除去され、前記粒子が前記可溶性接着層に埋め込まれ、それは前記可溶性接着ポリマー層をアセトン中に溶解することにより、単離し取出されたコロイド粒子分散液を与える。前記取出し層に埋め込まれ、又はアセトン中に分散した粒子は、SEMで観察することができる。溶解したポリ (シアノアクリレート) は溶液内で前記粒子と共に残っていてもよく、又は、遠心分離で除去されることもできる。

10

【0554】

10.4 200-nm円柱形のカチオンに帯電した14 wt%のPEG PRINT粒子の細胞吸収-繰返し
細胞吸収実験に用いられるため、PRINTを用いて製造されカチオンに帯電した14 wt%の200-nm円柱形のPEG粒子 (アスペクト比= 1:1, 200 nm x 200 nmの粒子) が250 μLの水に分散された。これらの粒子は、60 μg/mLの最終粒子濃度でNIH 3T3 (マウス胚)細胞に曝された。前記粒子及び細胞は、37 で5% CO₂に4時間培養された。その後、前記細胞は共焦点顕微鏡により特徴付けられた (図71参照)。

【0555】

10.5 2 μm x 2 μm x 1 μm 立方体形のカチオンに帯電した14 wt%のPEG PRINT粒子の
細胞吸収

20

細胞吸収実験に用いられるため、PRINTを用いて製造されカチオンに帯電した14 wt%の2 μm x 2 μm x 1 μm 立方体形のPEG粒子が250 μLの水に分散された。これらの粒子は、60 μg/mLの最終粒子濃度でNIH 3T3 (マウス胚)細胞に曝された。前記粒子及び細胞は、37 で5% CO₂に4時間培養された。その後、前記細胞は共焦点顕微鏡により特徴付けられた (図71参照)。

【0556】

10.6 5 μm x 5 μm x 5 μm立方体形のカチオンに帯電した14 wt%のPEG PRINT粒子の
細胞吸収

細胞吸収実験に用いられるため、PRINTを用いて製造されカチオンに帯電した14 wt%の5 μm x 5 μm x 5 μm立方体形のPEG粒子が250 μLの水に分散された。これらの粒子は、60 μg/mLの最終粒子濃度でNIH 3T3 (マウス胚)細胞に曝された。前記粒子及び細胞は、37 で5% CO₂に4時間培養された。その後、前記細胞は共焦点顕微鏡により特徴付けられた (図71参照)。

30

【実施例11】

【0557】

DEDSMA PRINT粒子の細胞吸収

11.1 DEDSMA PRINT粒子の細胞吸収

細胞吸収実験に用いられるため、PRINTを用いて製造されたDEDSMA粒子が250 μLの水に分散された。これらの粒子は、60 μg/mLの最終粒子濃度でNIH 3T3 (マウス胚)細胞に曝された。前記粒子及び細胞は、37 で5% CO₂に4時間培養された。その後、前記細胞は共焦点顕微鏡により特徴付けられた。

40

【実施例12】

【0558】

放射性標識PRINT粒子

12.1 ¹⁴Cで放射標識された2 μm x 2 μm x 1 μm 立方体のPRINT粒子の合成

2 μm x 2 μm x 1 μm 立方体形状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 (λ = 365 nm) に10分間照射される前に、10分間窒素バージに曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコ

50

ンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート($n=9$)が、30wt%の2-メタクリル酸アミノエチル塩酸塩(hydrochloride)(AEM)、及び1wt%の2,2-ジエトキシアセトフェノンと混合される。前記モノマー溶液は、イソプロピルアルコールで希釈した(10X)前記モノマーの混合物をスプレーすることにより、前記モールドに塗布される。ポリエチレンシートが前記モールド上に配置され、残った気泡がローラーで押し出される。前記シートは、1インチ/分の速度で前記モールドからゆっくりと引き戻される(pulled back)。その後、前記モールドは10分間窒素バージに曝され、窒素バージされた中でUV光($\lambda = 365 \text{ nm}$)に照射される。取出しプロセスは、シアノアクリレートモノマーの薄層を、粒子が充填された前記PFPE-DMAモールドにスプレーすることにより開始する。前記PFPE-DMAモールドは直ちにガラススライド上に置かれ、前記シアノアクリレートがアニオン型(anionic fashion)で1分間重合させられる。前記モールドが除去され、前記粒子が前記可溶性接着層に埋め込まれ、それは前記可溶性接着ポリマー層をアセトン中に溶解することにより、単離し取出されたコロイド粒子分散液を与える。前記取出し層に埋め込まれ、又はアセトン中に分散した粒子は、SEM及び光学顕微鏡で観察することができる。溶解したポリ(シアノアクリレート)は溶液内で前記粒子と共に残っていてもよく、又は、遠心分離で除去されることもできる。その後、乾燥し精製された粒子は、トリエチルアミン及び4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、乾燥したジクロロメタン中の ^{14}C -無水酢酸に24時間曝される(図72参照)。未反応の試薬は遠心分離で除去される。反応効率は、シンチレーションバイアル(scintillation vial)中で放出された放射能を測定することで検出される。

10

20

【0559】

12.2 ^{14}C で放射標識された200-nm円柱形のPRINT粒子の合成

200-nm円柱形にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365 \text{ nm}$)に10分間照射される前に、10分間窒素バージに曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート($n=9$)が、30wt%の2-メタクリル酸アミノエチル塩酸塩(hydrochloride)(AEM)、及び1wt%の2,2-ジエトキシアセトフェノンと混合される。前記モノマー溶液は、イソプロピルアルコールで希釈した(10X)前記モノマーの混合物をスプレーすることにより、前記モールドに塗布される。ポリエチレンシートが前記モールド上に配置され、残った気泡がローラーで押し出される。前記シートは、1インチ/分の速度で前記モールドからゆっくりと引き戻される(pulled back)。その後、前記モールドは10分間窒素バージに曝され、窒素バージされた中でUV光($\lambda = 365 \text{ nm}$)に照射される。取出しプロセスは、シアノアクリレートモノマーの薄層を、粒子が充填された前記PFPE-DMAモールドにスプレーすることにより開始する。前記PFPE-DMAモールドは直ちにガラススライド上に置かれ、前記シアノアクリレートがアニオン型(anionic fashion)で1分間重合させられる。前記モールドが除去され、前記粒子が前記可溶性接着層に埋め込まれ、それは前記可溶性接着ポリマー層をアセトン中に溶解することにより、単離し取出されたコロイド粒子分散液を与える。前記取出し層に埋め込まれ、又はアセトン中に分散した粒子は、SEMで観察することができる。溶解したポリ(シアノアクリレート)は溶液内で前記粒子と共に残っていてもよく、又は、遠心分離で除去されることもできる。その後、乾燥し精製された粒子は、トリエチルアミン及び4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、乾燥したジクロロメタン中の ^{14}C -無水酢酸に24時間曝される(図72参照)。未反応の試薬は遠心分離で除去される。反応効率は、シンチレーションバイアル(scintillation vial)中で放出された放射能を測定することで検出される。

30

40

【0560】

12.3 ペンダントガドリニウム(pendant gadolinium)PEG粒子の製造

3 x 3 x 11 μm の柱状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことによ

50

り、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 15 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール) (PEG) ジアクリレート (n=9) が、1wt%の光開始剤、2,2'-ジエトキシアセトフェノンと混合される。20 μ Lのクロロホルム、70 μ LのPEGジアクリレートモノマー及び30 μ LのDPTA-PEGアクリレートが混合される。2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) をシリコンウェハ上に注ぎ、その後窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 15 分間曝されることにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記非-湿潤表面とその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μ LのPEGジアクリレート溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 15 分間曝される。前記PFPEモールドを分離した後に粒子が観察される。前記粒子は犠牲接着層を用いて取出され、DIC顕微鏡を用いて確認された。続いて、これらの粒子は、 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$ の水溶液で処理された。その後、これらの粒子はアガロースゲル(agarose gel)に分散され、シーメンスアレグラ3Tヘッド (Siemens Allegra 3T head) 磁気共鳴装置を用い、T1強調 (weighted) 画像プロファイルが調査された (図73参照)。

【0561】

12.4 CDIリンカーを含む粒子の形成

200nm形状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 15 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール) (PEG) ジアクリレート (n=9) が、1wt%の光開始剤、2,2'-ジエトキシアセトフェノンと混合される。70 μ LのPEGジアクリレートモノマー及び30 μ LのCDI-PEGモノマーが混合された。特に、前記CDI-PEGモノマーは、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) を、クロロホルム中PEG (n=400) モノアクリル酸メチルの溶液に加えることで合成された。前記溶液は一晩攪拌された。その後、冷水による抽出により、前記溶液がさらに精製された。その後、得られたCDI-PEGモノメタクリレートは、真空により単離 (isolate) された。2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) をシリコンウェハ上に注ぎ、その後窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 15 分間曝されることにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記非-湿潤表面とその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μ LのPEGジアクリレート溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 15 分間曝される。前記PFPEモールドを分離した後に粒子が観察される。前記粒子は犠牲接着層を用いて取出され、DIC顕微鏡を用いて確認された。このリンカーは、標的を含むアミンを前記粒子に結合するのに利用することができる (図74参照)。

【0562】

12.5 CDIリンカーへのアビジンの結合

200nm形状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 15 分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール) (PEG) ジアクリレート (n=9) が、1wt%の光開始剤、2,2'-ジエトキシアセトフェノンと混合される。70 μ LのPEGジアクリレートモノマー及び30 μ LのCDI-PEGモノマーが混合された。特に、前記CDI-PEGモノマーは、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) を、クロロホルム中PEG (n=400) モノアクリル酸メチルの溶液に加えることで合成された。前記溶液は一晩攪拌された。その後、冷水による抽出により、前記溶液がさらに精製された。その後、得られたCDI-PEGモノメタクリレートは、真空により単離 (isolate) された。2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) をシリコンウェハ上に注ぎ、その後窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 15 分間曝されることにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記非-湿潤表面とその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μ LのPEGジアクリレート溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に 15 分間曝される。前記PFPEモールドを分離した後に粒子が観察される。前記粒子は犠牲接着層を用いて取出され、DIC顕微鏡を用いて確認された。このリンカーは、標的を含むアミンを前記粒子に結合するのに利用することができる (図74参照)。

晩攪拌された。その後、冷水による抽出により、前記溶液がさらに精製された。その後、得られたCDI-PEGモノメタクリレートは、真空により単離 (isolate) された。2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) をシリコンウェハ上に注ぎ、その後窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝されることにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記非-湿潤表面とその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μ LのPEGジアクリレート溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝される。前記PFPEモールドを分離した後に粒子が観察される。前記粒子は犠牲接着層を用いて取出され、DIC顕微鏡を用いて確認された。続いて、これらのCDIリンカー基を含む粒子は、蛍光標識されたアビジンの水溶液で処理された。これらの粒子は室温で4時間攪拌された。その後、これらの粒子は遠心分離によって単離され、脱イオン水で洗浄された。共焦点顕微鏡により、結合が確認された (図75参照)。

【0563】

12.6 HER2受容体を標的とするPEG粒子の製造

200nm形状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール) (PEG) ダククリレート (n=9) が、1wt%の光開始剤、2,2'-ジエトキシアセトフェノンと混合される。70 μ LのPEGジアクリレートモノマー及び30 μ LのCDI-PEGモノマーが混合された。特に、前記CDI-PEGモノマーは、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) を、クロロホルム中PEG (n=400) モノアクリル酸メチルの溶液に加えることで合成された。前記溶液は一晩攪拌された。その後、冷水による抽出により、前記溶液がさらに精製された。その後、得られたCDI-PEGモノメタクリレートは、真空により単離 (isolate) された。2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) をシリコンウェハ上に注ぎ、その後窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝されることにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記非-湿潤表面とその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μ LのPEGジアクリレート溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝される。前記PFPEモールドを分離した後に粒子が観察される。前記粒子は犠牲接着層を用いて取出され、DIC顕微鏡を用いて確認された。続いて、これらのCDIリンカー基を含む粒子は、蛍光標識されたアビジンの水溶液で処理された。これらの粒子は室温で4時間攪拌された。その後、これらの粒子は遠心分離によって単離され、脱イオン水で洗浄された。これらのアビジンで標識された粒子は、その後ビオチン化FABフラグメントで処理された。共焦点顕微鏡により、結合が確認された (図76参照)。

【0564】

12.7 非ホジキンリンパ腫を標的とするPEG粒子の製造

200nm形状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール) (PEG) ダククリレート (n=9) が、1wt%の光開始剤、2,2'-ジエトキシアセトフェノンと混合される。70 μ LのPEGジアクリレートモノマー及び30 μ LのCDI-PEGモノマーが混合された。特に、前記CDI-PEGモノメタクリレートは、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) を、クロロホルム中PEG (n=400) モノアクリル酸メチルの溶液に加えることで合成された。前記溶液は一晩攪拌された。その後、冷水による抽出により、前記溶液がさらに精製された

10

20

30

40

50

。その後、得られたCDI-PEGモノマーは、真空により単離 (isolate) された。2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) をシリコンウェハ上に注ぎ、その後窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝されることにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記非-湿潤表面とその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μ LのPEGジアクリレート溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝される。前記PFPEモールドを分離した後に粒子が観察される。前記粒子は犠牲接着層を用いて取出され、DIC顕微鏡を用いて確認された。続いて、これらのCDIリンカー基を含む粒子は、蛍光標識されたアビジンの水溶液で処理された。これらの粒子は室温で4時間攪拌された。その後、これらの粒子は遠心分離によって単離され、脱イオン水で洗浄された。これらのアビジンで標識された粒子は、その後、すべての患者の非腫瘍細胞のsIgと区別されるイディオタイプとして知られる、ビオチン化SUP-B8 (特定の表面免疫グロブリン (sIg) に対して特異性のペプチド) で処理された (図77参照)。

【0565】

12.8 制御されたメッシュ密度：ファントム研究 (phantom study) 及び細胞吸収 / MT検定

3 x 3 x 11 μ m柱状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル (PFPE DMA) を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル (PFPE) モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ (エチレンギリコール) (PEG) ディアクリレート (n=9) が、1wt%の光開始剤、2,2'-ジエトキシアセトフェノンと混合される。56 μ LのPEGジアクリレートモノマー、19 μ LのPEGモノメタクリレート、10 μ gの2-アクリロキシエチルトリメチルアンモニウムクロライド (AETMAC) 及び23 μ Lのドキソルビシン (26 mg/mL) が混合された。2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE (PFPE DMA) をシリコンウェハ上に注ぎ、その後窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝されることにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記非-湿潤表面とその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μ LのPEGジアクリレート溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光 ($\lambda = 365$ nm) に15分間曝される。前記PFPEモールドを分離した後に粒子が観察される。前記粒子は犠牲接着層を用いて取出され、DIC顕微鏡を用いて確認された。その後、これらの粒子は水溶液に分散され、さらに50 μ g/mLのナノ粒子濃度でNIH 3T3 マウス胚線維芽細胞株 (cell lines) に曝された。前記粒子及び細胞は、37 度5% CO₂に48時間培養された。その後、前記細胞は共焦点及びMT検定により特徴付けられた。

【0566】

12.9 浸漬法による粒子の製造

3x3x8ミクロンのパターン形成された凹部(5106) を有する、寸法0.5x3 cmのモールド(5104)が、98% PEG-ジアクリレート及び2%の光開始剤溶液を有するバイアル(5102)に浸漬された。30秒後、前記モールドは、約1mm毎秒の速度で引き上げられた。このプロセスは図51に図式的に示される。次に、前記モールドはUV炉に入れられ、15分間窒素でバージされた後、15分間硬化される。その後、シアノアクリレート接着剤を用いて前記粒子がガラススライド上に取出された。スカムは検出されず、又、図54の画像に示すように、光学顕微鏡を用いて前記粒子の単分散性が確認された。さらに、図54に明らかのように、前記凹部に含まれる物質は、参照番号5402に示されるように前記凹部の側面とメニスカスを形成する。このメニスカスが硬化されると、前記粒子の一部にレンズを形成した。

【0567】

12.10 液滴移動による粒子の製造

10

20

30

40

50

5x5x10ミクロンのパターン形成された凹部(5206)を有する、直径6インチのモールド(5200)が水平線と20度の角度を持つ傾斜面(5210)に配置された。次に一連の100 μ L液滴(5204)が前記モールドの表面の最も高い端に置かれた。各液滴は、充填された凹部(5208)を有する跡を残しながら前記モールドを滑り落ちた。このプロセスは図52に図式的に示される。

【0568】

すべての液滴が前記モールドの最も低い端に達した後、前記モールドはUV炉に入れられ、15分間窒素でバージされた後、15分間硬化される。その後、シアノアクリレート接着剤を用いて前記粒子がガラススライド上に取り出された。スカムは検出されず、又、前記粒子の単分散が最初に光学顕微鏡を用い(図55)、次に走査電子顕微鏡を用いて(図55)確認された。さらに、図55に明らかなように、前記凹部に含まれる物質は、参考番号5502に示されるように前記凹部の側面とメニスカスを形成する。このメニスカスが硬化されると、前記粒子の一部にレンズを形成した。

【実施例13】

【0569】

マウス研究の制御

200nm形状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。その後装置は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に15分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放される。別に、ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレート(n=9)が、1wt%の光開始剤、2,2'-ジエトキシアセトフェノンと混合される。70 μ LのPEGジアクリレートモノマー及び30 μ LのCDI-PEGモノマーが混合された。特に、前記CDI-PEGモノマーは、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)を、クロロホルム中PEG(n=400)モノアクリル酸メチルの溶液に加えることで合成された。前記溶液は一晩攪拌された。その後、冷水による抽出により、前記溶液がさらに精製された。その後、得られたCDI-PEGモノメタクリレートは、真空により単離(isolate)された。2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸PFPE(PFPE DMA)をシリコンウェハ上に注ぎ、その後窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に15分間曝されることにより、平坦、均一で非-湿潤表面が形成される。これに続き、前記非-湿潤表面とその頂上に配置された前記パターン化PFPEモールドに、50 μ LのPEGジアクリレート溶液が配置される。その後、鋳造装置内に前記基板が置かれ、過剰のPEG-ジアクリレート溶液を押し出すために微小の圧力が加えられる。その後装置全体は、窒素バージされた中で、UV光($\lambda = 365$ nm)に15分間曝される。前記PFPEモールドを分離した後に粒子が観察される。前記粒子は犠牲接着層を用いて取出され、DIC顕微鏡を用いて確認された。続いて、これらのCDIリンカー基を含む粒子は、蛍光標識されたアビジンの水溶液で処理された。これらの粒子は室温で4時間攪拌された。その後、これらの粒子は遠心分離によって単離され、脱イオン水で洗浄された。これらのアビジンで標識された粒子は、その後、ビオチンで処理された。200 μ L生理食塩水が14日毎に2サイクル(合計28日)投与された対照群4 Neu 遺伝子導入マウスに対し、溶液(2.5 mg アビジン/ビオチンナノ粒子/200 μ L生理食塩水)が40 Neu 遺伝子導入マウス(2.5 mg アビジン/ビオチンナノ粒子/200 μ L生理食塩水)に14日毎に2サイクル(合計28日)投与された。各組のマウスは、いずれの処理からも不利な(adverse)副作用を生じないように思われた。

【実施例14】

【0570】

粒子製造

14.1 薬物動態のための200nmカチオン性PEG粒子の合成

200nm形状にパターン形成されたシリコン基板上に、2,2'-ジエトキシアセトフェノンを含むジメタクリル酸ペルフルオロポリエーテル(PFPE DMA)を注ぐことにより、パターン形成されたペルフルオロポリエーテル(PFPE)モールドが形成される。その後装置は10

分間窒素でバージされた後、窒素バージされた中で、UV光(λ = 365 nm)に6分間曝される。その後、完全硬化したPFPE-DMAモールドがシリコンマスターから開放され、ほこりを除去するために空気が吹かれる(blow)。別に、84 mol%のPEGジアクリレート、5 mol%のPEGモノアクリレート、10 mol%のメタクリル酸アミノエチル塩酸塩(hydrochloride)、及び1mol%の光開始剤が調製された。前記モールドはドラフト(fume hood)に置かれ、ヒドロゲル-モノマー溶液がモールド上に噴霧された。その後、ポリエチレンシートが前記モールドを覆って配置され、ローラーを用いた指圧により気泡が除去された。粒子室(chamber)を充填するよう、前記ポリエチレンカバーがゆっくり除去された。前記モールド/溶液の組合せはUV硬化室に置かれ、10分間窒素でバージされ、さらに8分間UV硬化された。前記粒子/モールドの組合せはスピンドルに置かれ、前記スピンドルは約1000rpmで起動した。約20mlsのニトロセルロースが回転モールドの中心に入れられ、回転している間、硬化のため1分間放置された。その後、前記ニトロセルロースが粒子を接着しながら前記モールドから注意深く外され、バイアル内に配置される。その後、セルロースを溶解し、前記粒子を残すため、アセトンが加えられる。前記粒子は遠心分離により精製され、その後、100メッシュ篩を通して濾し取られた。残ったアセトンは注意深く吸引され、前記粒子は窒素下で乾燥させられる。

【0571】

14.2 200nmトリアクリレート(triacrylate)粒子の合成

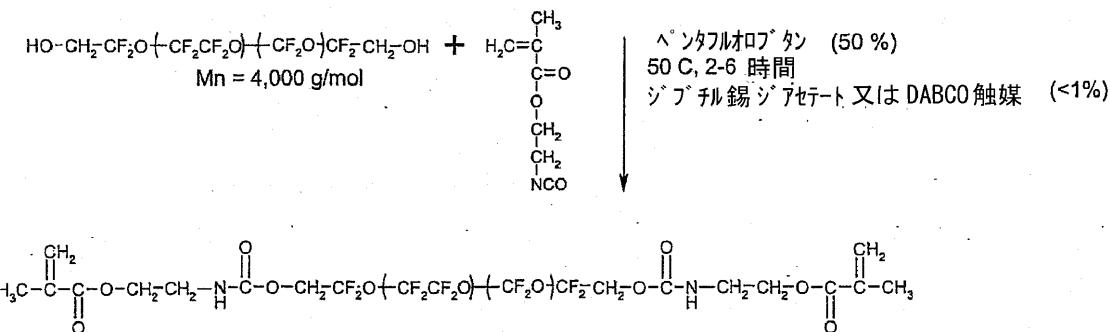
0.1%ジエトキシアセトフェノン(DEAP)光開始剤を含む末端官能化ジメタクリ酸PFPE前駆体を、200 × 200 × 200 nm柱を含むマスター鋳型に貯留することにより、200 × 200 × 200 nm粒子のPRINT製造に適したモールドが準備された。前記テレケリック(telechelic)PFPE前駆体は、窒素の覆いの下で架橋ゴム(前記"モールド")にUV重合された。その後、前記モールドは前記マスターから剥がされ、前記モールド内に200 × 200 × 200 nmのパターン形成された空洞が現れた。その後、10%DEAP("トリアクリレート樹脂")を含むトリメチロールプロパントリアクリレート1部がメタノール10部に溶解され、完全に被覆されるまで前記モールドのパターン形成された側にスプレー塗布された。薄いポリエチレンシートが、前記モールドのパターン形成された側を覆って配置され、さらに微小量の圧力を手で加えることにより前記モールドを密封した。その後、前記ポリエチレンシートが前記モールドからゆっくり剥がされ(~1 mm/sec)、前記モールド内の空洞を毛細管充填した。過剰のトリアクリレート樹脂がPFPE/ポリエチレン界面で集められ、ポリエチレンシートが剥がされるにつれて前記モールドから取り除かれた。前記ポリエチレンシートが前記モールドから完全に剥がされると、肉眼で見えるすべての残ったトリアクリレート樹脂の液滴が前記モールドから取り除かれた。その後、前記モールド内のパターン形成された空洞を充填する前記トリアクリレート樹脂は、窒素の覆いの下で約5分間UV重合された。その後、丈夫なニトロセルロースベースのフィルムを製造するため、コロジオン溶液(フィッシャーサイエンティフィック(Fisher Scientific))が前記モールドのパターン形成された側にスピンドルキャスト(spin-cast)された。前記ニトロセルロースフィルムへの粘着転写により粒子を除去するため、その後このフィルムが前記モールドから剥がされた。その後、前記ニトロセルロースフィルムはアセトン中に溶解された。前記粒子の沈殿、ニトロセルロース/アセトン溶液のデカンテーション(decanting)、及び清浄なアセトン中での前記粒子の再懸濁の繰返しプロセスにより、前記溶解されたニトロセルロースから前記粒子が精製された。すべての前記ニトロセルロースが前記粒子から分離されるまで、このプロセスが繰り返された。

【実施例15】

【0572】

ポリマー合成

【化16】



【0573】

15.1 PFPEジウレタンジメタクリレート (Diurethane Dimethacrylate) の合成

最初に、50mL (0.0125 moles)のZDOL 4000が計量され、オープンで完全に乾燥された250mL三つ口丸底フラスコに加えられる。これに50mLのソルカン (Solkane) (1,1,1-3,3-ペンタフルオロブタン)が加えられる。前記フラスコは、凝縮器、ゴム隔膜、マグネチック攪拌バーを備え、窒素パージして取り付けられる。一定の窒素パージ下、前記フラスコは10分間パージされる。透明な溶液に対し、3.879g (0.025 moles) (3.54mL)の2-メタクリル酸イソシアネートエチル (isocyanatoethyl methacrylate) (EIM)が注入される。これに続き、0.2 wt% (~0.1mL)のジブチル錫ジアセテート触媒が前記溶液に加えられる。その代わりに、1 wt%の典型的な濃度で、DABCO(トレードマーク)のような第3級アミン触媒が加えられることができる。前記溶液は50℃に加熱され、ゆっくりした一定の窒素パージ下、2-6時間還流される。前記フラスコは加熱を止められ、前記溶液をさらに希釈するため25mLのソルカンが前記フラスコに加えられる。

【0574】

次に、中性アルミナを用いてフラッシュカラム (flash column) が調製される (前記フラッシュカラムの目的は、残った触媒及びすべての未反応のEIMの除去である)。前記カラムは典型的に直径24mmであり、~15cmのアルミナで充填されている。ソルカンが前記カラムから滴り落ちるまで、前記アルミナは最初に~50mLのソルカンの流入で湿らされる。その後、微小の窒素圧力の下、前記希釈された反応溶液が前記カラムを通る。

【0575】

精製された溶液に対し、0.5g (ZDOLに対し0.1 - 1.0 wt%)の光開始剤 (特に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン、ジエトキシアセトフェノン、及びジメトキシフェニルアセトフェノン:を含む有用な光開始剤)が加えられ、完全に溶解するまで攪拌される。大部分のソルカンは、ロトバップ (rotovap)により前記溶液から除去される。残ったトレース量は、攪拌の間、前記フラスコを真空中に3時間置くことで除去される。前記透明な溶液は、混和しない光開始剤が碎けるにつれて濁った混合物に変わるであろう。この方法は、最大量の光開始剤がPFPE油に溶解するのを確実にする。

【0576】

最後に、前記濁った油は0.22 μmポリ (エーテルスルホン) フィルターを通過させられる。澄んだ、無色透明の粘性油が真空中に集められる。

【0577】

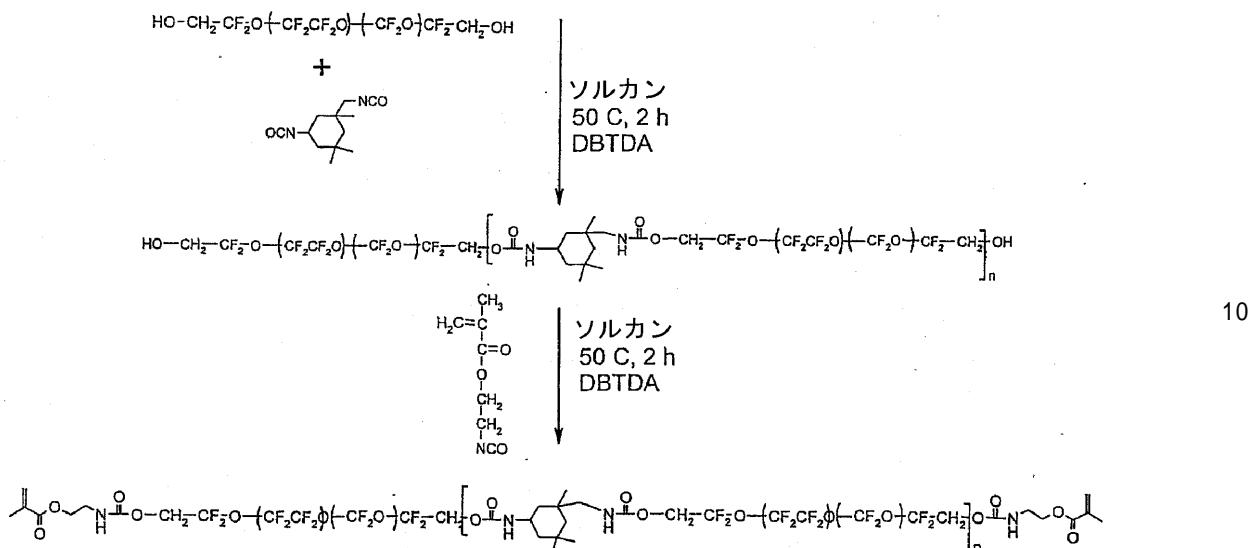
15.2 鎮状に延びた (Chain-Extended) PFPEジウレタンジメタクリレート (Diurethane Dimethacrylate) の合成

20

30

40

【化17】



最初に、50 g (0.0125 moles)のZDOL 4000が計量され、オーブンで完全に乾燥された25 0 mL三つ口丸底フラスコに加えられる。前記フラスコに50 mLのソルカン (Solkane) が加えられる。前記フラスコは、凝縮器、ゴム隔膜、マグネチック攪拌バーを備え、窒素パージして取り付けられる。一定の窒素パージ下、前記フラスコは10分間パージされる。透明な溶液に対し、1.389 g (0.00625 moles) (1.31 mL)のIPDIが注入される。これに続き、0.2 wt% (~0.1 mL)のジブチル錫ジアセテート触媒が前記溶液に加えられる。その代わりに、1 wt%の典型的な濃度で、DABCO(トレードマーク)のような第3級アミン触媒が加えられることができる。前記溶液は50 に加熱され、ゆっくりした一定の窒素パージ下(通気ビンにより毎秒1泡)、2時間還流される。澄んだ前記溶液に対し、1.9395 g (0.0125) (1.77 mL)のEIMが注入され、さらに前記溶液は50 でゆっくりした一定の窒素パージ下、さらに2時間還流される。

【0578】

前記反応は加熱を止められ、前記溶液をさらに希釈するため25 mLのソルカンが加えられる。

【0579】

中性アルミナを用いてフラッシュカラム (flash column) が調製される(前記フラッシュカラムの目的は、残った触媒及びすべての未反応のEIM又はIPDIの除去である)。前記カラムは典型的に直径24 mmであり、~15 cmのアルミナで充填されている。ソルカンが前記カラムから滴り落ちるまで、前記アルミナは最初に~50 mLのソルカンの流入で湿らされる。その後、微小の窒素圧力の下、前記希釈された反応溶液が前記カラムを通る。

【0580】

精製された溶液に対し、0.5g (ZDOL に対し0.1 - 1.0 wt%)の光開始剤(特に、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン、ジエトキシアセトフェノン、及びジメトキシフェニルアセトフェノン:を含む有用な光開始剤)が加えられ、完全に溶解するまで攪拌される。大部分のソルカンは、ロトバップ (rotate vapor)により前記溶液から除去される。残ったトレース量は、攪拌の間、前記フラスコを真空下に3時間置くことで除去される。前記透明な溶液は、混和しない光開始剤が碎けるにつれて濁った混合物に変わるであろう。この方法は、最大量の光開始剤がPFPE油に溶解するのを確実にする。

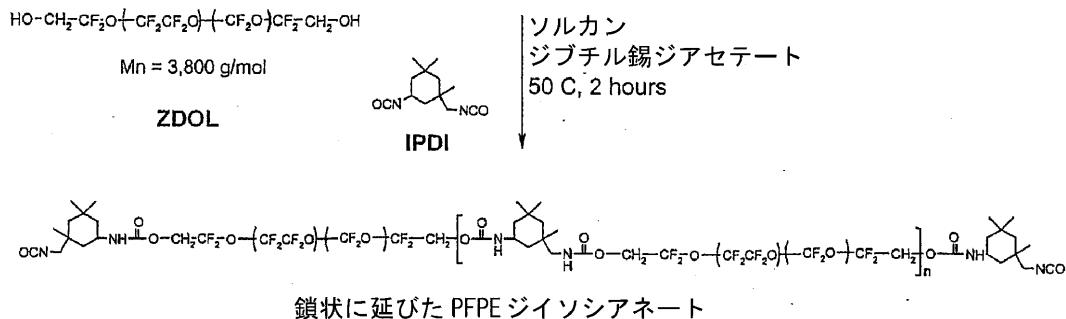
【0581】

最後に、前記濁った油は0.22 μmポリ(エーテルスルホン)フィルターを通過させられる。澄んだ、無色透明の粘性油が真空濾過容器の底に集められる。

【0582】

15.3 PFPEジイソシアネート (Diisocyanate) の合成

【化18】



10

最初に、50 g (0.0125 moles) の ZDOL 4000 が計量され、オープンで完全に乾燥された 250 mL 三つ口丸底フラスコに加えられる。前記フラスコに 50 mL のソルカン (Solkane) が加えられる。前記フラスコは、凝縮器、ゴム隔膜、マグネチック攪拌バーを備え、窒素パージして取り付けられる。一定の窒素パージ下、前記フラスコは 10 分間パージされる。透明な溶液に対し、4.167 g (0.01875 moles) (3.93 mL) の IPDI が注入される。これに続き、0.2 wt% (~0.1 mL) のジブチル錫ジアセテート触媒が前記溶液に加えられる。その代わりに、1 wt% の典型的な濃度で、DABCO (トレードマーク) のような第 3 級アミン触媒が加えられることができる。前記溶液は 50 に加熱され、ゆっくりした一定の窒素パージ下、2 時間還流される。前記反応は加熱を止められ、前記溶液をさらに希釈するため 25 mL のソルカンが注入される。

20

【0583】

中性アルミナを用いてフラッシュカラム (flash column) が調製される (前記フラッシュカラムの目的は、残った触媒及びすべての未反応の IPDI の除去である)。前記カラムは典型的に直径 24 mm であり、~15 cm のアルミナで充填されている。ソルカンが前記カラムから滴り落ちるまで、前記アルミナは最初に ~50 mL のソルカンの流入で湿らされる。その後、微小の窒素圧力の下、前記希釈された溶液が前記カラムを通る。すべての前記溶液が通過すると、50 mL のソルカンが前記カラムを通過して残った生成物を取出す。水分に曝されるのを防ぐため、回収フラスコはパラフィルムを用いて前記カラムとシールされる。

30

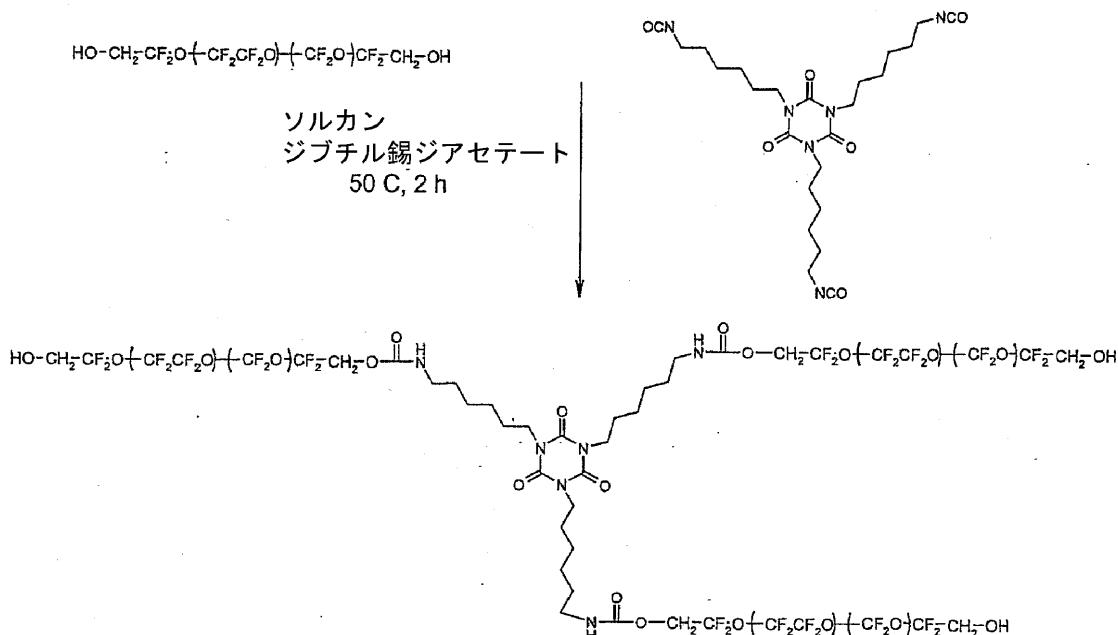
【0584】

大部分のソルカンは、ロトバップ (rotovap) により前記溶液から除去される。残ったトレース量は、攪拌の間、前記フラスコを真空下に 3 時間置くことで除去される。最終生成物は、澄んだ粘性油であり、真空下でデシケータ内に貯蔵される。

【0585】

15.4 PFPE トリオール (Triol) の合成

【化19】



最初に、50 g (0.033 moles)のフルオロリンク-D (Fluorolink-D) (ソルベイ ソレクシス (Solvay Solexis)) が計量され、オーブンで完全に乾燥された250 mL三つ口丸底フラスコに加えられる。前記フラスコに50 mLのソルカン (Solkane) が加えられる。前記フラスコは、凝縮器、ゴム隔膜、マグネチック攪拌バーを備え、窒素パージして取り付けられる。一定の窒素パージ下、前記フラスコは10分間パージされる。透明な溶液に対し、10 mLのソルカンに溶解した5.6 g (0.0112 moles)のデスマジュール (Desmodur) (登録商標) N3600 (バイエル) が注入される。これに続き、0.2 wt% (~0.1 mL)のジブチル錫ジアセテート触媒が前記溶液に加えられる。その代わりに、1 wt%の典型的な濃度で、DABCO(トレードマーク)のような第3級アミン触媒が加えられることができる。前記溶液は50 に加熱され、ゆっくりした一定の窒素パージ下、2時間還流される。前記反応は加熱を止められ、前記溶液をさらに希釈するため25 mLのソルカンが注入される。

【0586】

中性アルミナを用いてフラッシュカラム (flash column) が調製される (前記フラッシュカラムの目的は、残った触媒及びすべての未反応のデスマジュールの除去である)。前記カラムは典型的に直径24 mmであり、~15 cmのアルミナで充填されている。ソルカンが前記カラムから滴り落ちるまで、前記アルミナは最初に~50 mLのソルカンの流入で湿らされる。その後、微小の窒素圧力の下、前記希釈された溶液が前記カラムを通る。すべての前記溶液が通過すると、50 mLのソルカンが前記カラムを通して残った生成物を取出す。

【0587】

大部分のソルカンは、ロトバップ (rotovap) により前記溶液から除去される。残ったトレース量は、攪拌の間、前記フラスコを真空下に3時間置くことで除去される。最終生成物は、澄んだ、無色透明の粘性油である。

【実施例16】

【0588】

実施例15.2、15.3、及び15.4で合成された物質からのデバイス製造

この実施例は、本書で合成されたポリマーからのマイクロ流体チップの製造を記述する。

【0589】

20 mLシリングに以下の：実施例15.2 (物質2)で合成された20gの物質、実施例15.4 (物質4)で合成された2gの物質、及び実施例15.3 (物質3)で合成された18.0 gの物質が添加さ

20

30

40

50

れた。前記物質は完全に混合され、真空炉で脱ガスされた。前記混合物は、パターン化マスター鋳型に厚み5 mmになるまで堆積された。別に、前記混合された液体の液滴が1000 R PMでスピン塗布された。窒素下、両方の層がUV 室内で365 mW/cm²で10分間硬化させられた。前記5 mm厚の層が前記マスター鋳型から剥がされ、そこに入口 / 出口孔が穿孔された。前記の層は、前記硬化した平坦層までシールされ、130 °で2時間焼成され、層間に接着ボンドが形成された。上記したように、新しい材料をパターン形成されたウェハにスピン塗布し、UV硬化することにより、多層チップが形成されることができる。新しい層の頂上に厚い層を並べ、接着ボンドを形成するため加熱することができる。その後、前記層は一緒に剥がされて次の層に再配置されることができる。このプロセスは、極めて強い接着力で各連続した層に対して繰り返される。

10

【0590】

本書で開示される主題の種々の詳細は、本書で開示される主題の範囲を逸脱しない限り変更可能なことは理解されるであろう。さらに、前述の記述は例示のみを目的とし、限定を目的とするものではない。

【図面の簡単な説明】

【0591】

【図1A】パターン化鋳型を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

20

【図1B】パターン化鋳型を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

【図1C】パターン化鋳型を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

【図1D】パターン化鋳型を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

【図2A】本書で開示される1又はそれ以上のマイクロ-及び / 又はナノスケール粒子の形成方法の略図である。

【図2B】本書で開示される1又はそれ以上のマイクロ-及び / 又はナノスケール粒子の形成方法の略図である。

30

【図2C】本書で開示される1又はそれ以上のマイクロ-及び / 又はナノスケール粒子の形成方法の略図である。

【図2D】本書で開示される1又はそれ以上のマイクロ-及び / 又はナノスケール粒子の形成方法の略図である。

【図2E】本書で開示される1又はそれ以上のマイクロ-及び / 又はナノスケール粒子の形成方法の略図である。

【図2F】本書で開示される1又はそれ以上のマイクロ-及び / 又はナノスケール粒子の形成方法の略図である。

【図3A】本書で開示される1又はそれ以上の球形粒子の作成方法の略図である。

【図3B】本書で開示される1又はそれ以上の球形粒子の作成方法の略図である。

【図3C】本書で開示される1又はそれ以上の球形粒子の作成方法の略図である。

【図3D】本書で開示される1又はそれ以上の球形粒子の作成方法の略図である。

40

【図3E】本書で開示される1又はそれ以上の球形粒子の作成方法の略図である。

【図3F】本書で開示される1又はそれ以上の球形粒子の作成方法の略図である。

【図4A】重合又は結晶化の間に鋳造された粒子の静電荷を表す、本書で開示される荷電ポリマー粒子の製造方法の略図である。

【図4B】荷電ナノ-ディスクを表す、本書で開示される荷電ポリマー粒子の製造方法の略図である。

【図4C】非荷電ナノ-ディスクの典型的なランダム並列を表す、本書で開示される荷電ポリマー粒子の製造方法の略図である。

【図4D】荷電ナノ-ディスクの鎖状構造への自発的凝集を表す、本書で開示される荷電ポリマー粒子の製造方法の略図である。

50

【図 5 A】本書で開示されるソフトリソグラフィー法を用いて形成可能な多層粒子の略図である。

【図 5 B】本書で開示されるソフトリソグラフィー法を用いて形成可能な多層粒子の略図である。

【図 5 C】本書で開示されるソフトリソグラフィー法を用いて形成可能な多層粒子の略図である。

【図 6 A】ソフトリソグラフィー技術を用いた本書で開示される3次元ナノ構造の形成方法の略図である。

【図 6 B】ソフトリソグラフィー技術を用いた本書で開示される3次元ナノ構造の形成方法の略図である。

10

【図 6 C】ソフトリソグラフィー技術を用いた本書で開示される3次元ナノ構造の形成方法の略図である。

【図 7 A】多次元複雑構造を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

【図 7 B】多次元複雑構造を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

【図 7 C】多次元複雑構造を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

【図 7 D】多次元複雑構造を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

20

【図 7 E】多次元複雑構造を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

【図 7 F】多次元複雑構造を作成するための本書で開示される方法の実施形態の略図である。

【図 8 A】"スカム層"を生じる本書で開示されるインプリントリソグラフィープロセスの略図である。

【図 8 B】"スカム層"を生じる本書で開示されるインプリントリソグラフィープロセスの略図である。

【図 8 C】"スカム層"を生じる本書で開示されるインプリントリソグラフィープロセスの略図である。

30

【図 8 D】"スカム層"を生じる本書で開示されるインプリントリソグラフィープロセスの略図である。

【図 8 E】"スカム層"を生じる本書で開示されるインプリントリソグラフィープロセスの略図である。

【図 9 A】機能化された非湿潤パターン化鋳型及び非湿潤基材を用いることで"スカム層"を解消した、本書で開示されるインプリントリソグラフィー法の略図である。

【図 9 B】機能化された非湿潤パターン化鋳型及び非湿潤基材を用いることで"スカム層"を解消した、本書で開示されるインプリントリソグラフィー法の略図である。

【図 9 C】機能化された非湿潤パターン化鋳型及び非湿潤基材を用いることで"スカム層"を解消した、本書で開示されるインプリントリソグラフィー法の略図である。

40

【図 9 D】機能化された非湿潤パターン化鋳型及び非湿潤基材を用いることで"スカム層"を解消した、本書で開示されるインプリントリソグラフィー法の略図である。

【図 9 E】機能化された非湿潤パターン化鋳型及び非湿潤基材を用いることで"スカム層"を解消した、本書で開示されるインプリントリソグラフィー法の略図である。

【図 10 A】基材上にパターンを形成するための本書で開示される溶媒補助マイクロ鋳造(SAMIM)法の略図である。

【図 10 B】基材上にパターンを形成するための本書で開示される溶媒補助マイクロ鋳造(SAMIM)法の略図である。

【図 10 C】基材上にパターンを形成するための本書で開示される溶媒補助マイクロ鋳造(SAMIM)法の略図である。

50

【図 10 D】基材上にパターンを形成するための本書で開示される溶媒補助マイクロ铸造(SAMIM)法の略図である。

【図 10 E】基材上にパターンを形成するための本書で開示される溶媒補助マイクロ铸造(SAMIM)法の略図である。

【図 11】3- μ m矢印パターンを有するシリコンマスターの走査電子顕微鏡写真である。

【図 12】先端で<50 nm である500 nm 円錐パターンを有するシリコンマスターの走査電子顕微鏡写真である。

【図 13】200 nm 台形パターンを有するシリコンマスターの走査電子顕微鏡写真である。

【図 14】ポリ(エチレングリコール)(PEG)ジアクリレートの単離した200 -nm 台形粒子の走査電子顕微鏡写真である。 10

【図 15】PEGジアクリレートの単離した500 -nm 円錐形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 16】PEGジアクリレートの単離した3- μ m矢印形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 17】PEGジアクリレートの200-nm x 750-nm x 250-nm三角形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 18】トリメチロールプロパントリアクリレート(TMPTA)の単離した200-nm 台形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 19】TMPTAの単離した500 -nm 円錐形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 20】本書で開示される非湿潤インプリントリソグラフィー法を用いてプリントされ、ドクターブレードを用いて機械的に取出された、TMPTAの単離した500 -nm 円錐形粒子の走査電子顕微鏡写真である。 20

【図 21】ポリ(乳酸)(PLA)の単離した200 -nm 台形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 22】本書で開示される非湿潤インプリントリソグラフィー法を用いてプリントされ、ドクターブレードを用いて機械的に取出された、ポリ(乳酸)(PLA)の単離した200 -nm 台形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 23】PLAの単離した3- μ m矢印形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 24】PLAの単離した500 -nm 円錐形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 25】ポリ(ピロール)(Ppy)の単離した200 -nm 台形粒子の走査電子顕微鏡写真である。 30

【図 26】Ppyの単離した3- μ m矢印形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 27】Ppyの単離した500 -nm 円錐形粒子の走査電子顕微鏡写真である。

【図 28 A】CY-3で蛍光標識された24-merのDNAストランドを含むPEGジアクリレートの単離した200 -nm 台形粒子の共焦点蛍光顕微鏡写真である。

【図 28 B】蛍光標識されたDNAを含むPEGジアクリレートの単離した200 -nm 台形粒子の光学顕微鏡写真である。

【図 28 C】すべての粒子がDNAを含むことを示す、図 28 A 及び 28 B のオーバーレイである。

【図 29】"二重スタンプ(double stamping)"を用いた200 -nm PEGジアクリレート粒子の製造の走査電子顕微鏡写真である。 40

【図 30】PFPE モールドを用いて製造され70nmの距離で隔てられたTMPTA の140-nm線の原子間力顕微鏡写真である。

【図 31 A】電子ビームリソグラフィーで形成されたマスターから製造されたモールドの走査電子顕微鏡写真であり、3- μ m矢印のシリコン/シリコン酸化物のマスターの走査電子顕微鏡写真である。

【図 31 B】電子ビームリソグラフィーで形成されたマスターから製造されたモールドの走査電子顕微鏡写真であり、200-nm x 800-nm棒状のシリコン/シリコン酸化物のマスターの走査電子顕微鏡写真である。

【図 32 A】フォトレジストマスターから製造されたモールドの光学顕微鏡写真であり、

10

20

30

40

50

SU-8マスターの光学顕微鏡写真である。

【図32B】フォトレジストマスターから製造されたモールドの光学顕微鏡写真であり、フォトリソグラフィマスターから鋳造されたPFPE-DMAモールドの光学顕微鏡写真である。

【図33A】タバコモザイクウィルス鋳型から製造されたモールドの原子間力顕微鏡写真であり、マスターの原子間力顕微鏡写真である。

【図33B】タバコモザイクウィルス鋳型から製造されたモールドの原子間力顕微鏡写真であり、ウィルスマスターから鋳造されたPFPE-DMAモールドの原子間力顕微鏡写真である。

【図34A】ブロック共重合体ミセルマスターから形成されたモールドの原子間力顕微鏡写真であり、ポリスチレン-ポリイソプレンブロック共重合体ミセルの原子間力顕微鏡写真である。

【図34B】ブロック共重合体ミセルマスターから形成されたモールドの原子間力顕微鏡写真であり、ミセルマスターから鋳造されたPFPE-DMAモールドの原子間力顕微鏡写真である。

【図35A】ポリマーブラシマスターから製造されたモールドの原子間力顕微鏡写真であり、ポリマーブラシマスターの原子間力顕微鏡写真である。

【図35B】ポリマーブラシマスターから製造されたモールドの原子間力顕微鏡写真であり、ポリマーブラシマスターから鋳造されたPFPE-DMAモールドの原子間力顕微鏡写真である。

【図36A】本書で開示される主題の粒子を機能化する方法の一実施形態の略図である。

20

【図36B】本書で開示される主題の粒子を機能化する方法の一実施形態の略図である。

【図36C】本書で開示される主題の粒子を機能化する方法の一実施形態の略図である。

【図36D】本書で開示される主題の粒子を機能化する方法の一実施形態の略図である。

【図37A】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図37B】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図37C】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図37D】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

30

【図37E】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図37F】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図38A】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図38B】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図38C】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

40

【図38D】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図38E】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図38F】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図38G】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題の方法の一実施形態の略図である。

【図39A】3次元形体がパターン形成されるインプリントリソグラフィーのための本書

50

で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。

【図39B】3次元形体がパターン形成されるインプリントリソグラフィーのための本書で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。

【図39C】3次元形体がパターン形成されるインプリントリソグラフィーのための本書で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。

【図39D】3次元形体がパターン形成されるインプリントリソグラフィーのための本書で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。

【図39E】3次元形体がパターン形成されるインプリントリソグラフィーのための本書で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。

【図39F】3次元形体がパターン形成されるインプリントリソグラフィーのための本書で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。 10

【図40A】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。

【図40B】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。

【図40C】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。

【図40D】物品から粒子を取出すための本書で開示される主題のプロセスの一実施形態の略図である。 20

【図41A】本書で開示される主題の一実施形態に従う蒸発による小粒子の形成の一連を示す。

【図41B】本書で開示される主題の一実施形態に従う蒸発による小粒子の形成の一連を示す。

【図41C】本書で開示される主題の一実施形態に従う蒸発による小粒子の形成の一連を示す。

【図41D】本書で開示される主題の一実施形態に従う蒸発による小粒子の形成の一連を示す。

【図41E】本書で開示される主題の一実施形態に従う蒸発による小粒子の形成の一連を示す。 30

【図42】本書で開示される主題の一実施形態に従って鋳型から除去された後の粒子を含むドキソルビシンを示す。

【図43】本書で開示される主題の一実施形態に従ってナノ円柱形状にパターン形成された構造を示す。

【図44】本書で開示される主題の一実施形態に従う分子インプリントングの一連を示す。

【図45】本書で開示される主題の一実施形態に従う細胞に結合した標識粒子を示す。

【図46】本書で開示される主題の一実施形態に従う細胞に結合した標識粒子を示す。

【図47】本発明のいくつかの実施形態に従う開放鋳造により製造された粒子を示す。

【図48】本発明のいくつかの実施形態に従うプロセスから被覆されたシード（seed）及びシードを被覆するプロセスを示す。 40

【図49】識別特徴を有する本発明の実施形態に従う追跡用添加物を示す。

【図50】本発明の実施形態に従い、パターン化鋳型に受動的に物質を導入する方法を示す。

【図51】本発明の実施形態に従ってパターン化鋳型の凹部に物質を導入するため、パターン化鋳型を浸漬する方法を示す。

【図52】本発明の実施形態に従ってパターン化鋳型の凹部に物質を導入するため、パターン化鋳型表面を横切って物質を流す方法を示す。

【図53】本発明の実施形態に従う電圧補助凹部充填を示す。

【図54】本書で記述される方法から形成され、及び本発明の実施形態に従ってモールドから解放される粒子を示す。 50

【図55】本書で記述される方法から形成され、及び本発明の実施形態に従ってモールドから解放される他の粒子を示す。

【図56】本発明の実施形態に従う液滴転がりによる、パターン化鋳型への鋳造される物質の導入を示す。

【図57】本発明の実施形態に従う濡れ角及びモールド充填を示す。

【図58】本発明の実施形態に従う粒子の取出しを示す。

【図59】本発明の実施形態に従うモールドと物質の間の浸透性平衡を示す。

【図60】本発明の実施形態に従って犠牲層を有する粒子を取出す方法を示す。

【図61A】本発明の実施形態に従う浸漬法により製造された立方体形状のPEG粒子を示す。

10

【図61B】本発明の実施形態に従う浸漬法により製造された立方体形状のPEG粒子を示す。

【図62】本発明の実施形態に従う、プラスに帯電した $2 \times 2 \times 1 \mu\text{m}$ DEDSMA粒子のSEM顕微鏡写真を示す。

【図63】本発明の実施形態に従う、プラスに帯電した $2 \times 2 \times 1 \mu\text{m}$ DEDSMA粒子の蛍光顕微鏡写真を示す。

【図64】本発明の実施形態に従う、 $2 \mu\text{m}$ DEDSMA粒子に組み込まれたカルセイン積荷 (calcein) の蛍光顕微鏡写真を示す。

【図65】本発明の実施形態に従う、プラスに帯電したDEDSMA粒子を含む $2 \times 2 \times 1 \mu\text{m}$ pDNAを示し、左上隅: SEM、右上隅: DIC、左下隅: 粒子が結合したポリフラワー-570蛍光、右下隅: フルオレッセインで標識されたコントロール (control) プラスミド蛍光である。

20

【図66】本発明の実施形態に従う、プラスに帯電したPEG粒子を含む $2 \times 2 \times 1 \mu\text{m}$ pDNAを示し、左上隅: SEM、右上隅: DIC、左下隅: 粒子が結合したポリフラワー-570蛍光、右下隅: フルオレッセインで標識されたコントロール (control) プラスミド蛍光である。

【図67】本発明の実施形態に従うアスペクト比を変えた200 nm円柱形状を含むマスター鋳型を示す。

【図68】本発明の実施形態に従うポリ(シアノアクリレート)取出し層から取出された中性PEG-複合200nm(アスペクト比=1:1)粒子の走査電子顕微鏡写真(45度の角度で)を示す。

30

【図69】本発明の実施形態に従ってNIH 3T3細胞に導入された精製PRINT PEG-複合粒子の細胞吸収の共焦点顕微鏡写真-カチオン電荷の量の傾向を示す。

【図70】本発明の実施形態に従い、粒子濃度の影響に加えて粒子マトリクスに含まれるカチオン電荷の量の変更による細胞吸収においてMTT検定で得られた毒性の結果を示す。

【図71】本発明の実施形態に従ってNIH 3T3細胞に導入されたPRINT PEG-複合粒子の細胞吸収の共焦点顕微鏡写真を示し、挿絵は細胞処理に先立って医用粘着層に取出された粒子を示す。

【図72】本発明の実施形態に従ってPRINT粒子へ放射標識された部分を結合する反応機構を示す。

【図73】本発明の実施形態に従うペンダントガドリニウムPEG粒子の製造を示す。

40

【図74】本発明の実施形態に従うCDIリンカーを含む粒子の形成を示す。

【図75】本発明の実施形態に従うCDIリンカーへのアビシンの結合を示す。

【図76】本発明の実施形態に従うHER2受容体を標的とするPEG粒子の製造を示す。

【図77】本発明の実施形態に従う非ホジキンリンパ腫を標的とするPEG粒子の製造を示す。

【図78】本発明の実施形態に従い、36時間透析後に100%及び70% dPEG DOXを仕込まれた粒子の制御された放出のファントム研究を示す。

【図79A】本発明の実施形態に従い、蒸発プロセスによって製造された粒子を示す。

【図79B】本発明の実施形態に従い、蒸発プロセスによって製造された粒子を示す。

【図79C】本発明の実施形態に従い、蒸発プロセスによって製造された粒子を示す。

50

【図 1 A】

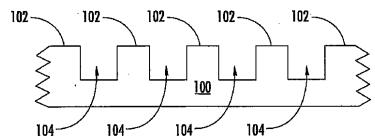


FIG. 1A

【図 1 B】

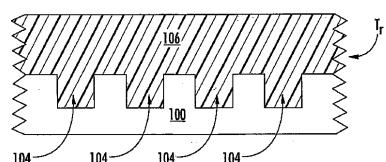


FIG. 1B

【図 1 C】

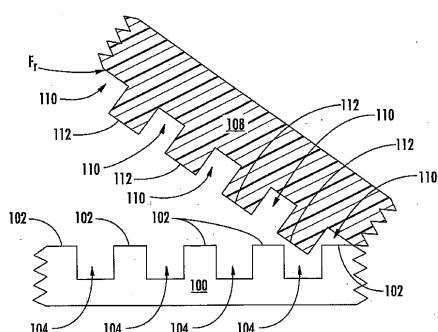


FIG. 1C

【図 1 D】

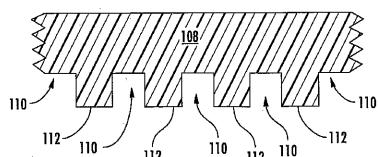


FIG. 1D

【図 2 A】

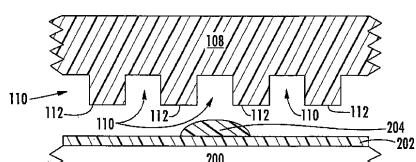


FIG. 2A

【図 2 B】

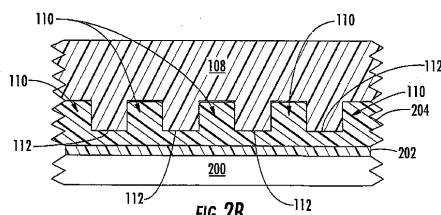


FIG. 2B

【図 2 C】

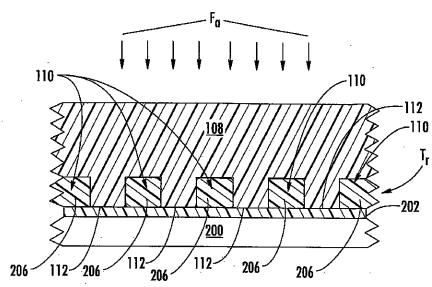


FIG. 2C

【図 2 D】

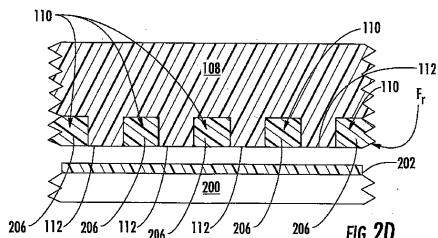


FIG. 2D

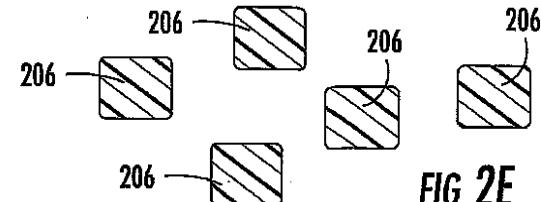


FIG. 2E

【図 2 F】

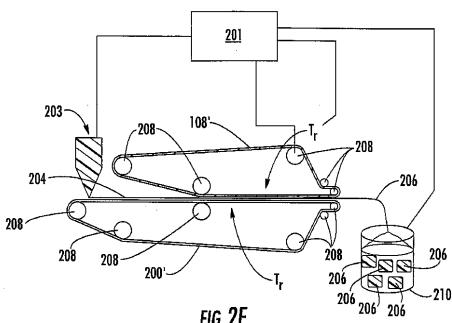


FIG. 2F

【図3A】

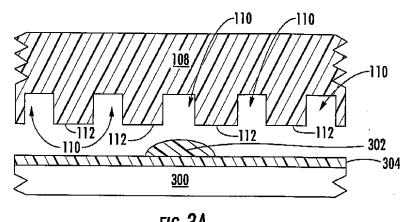


FIG. 3A

【図3D】

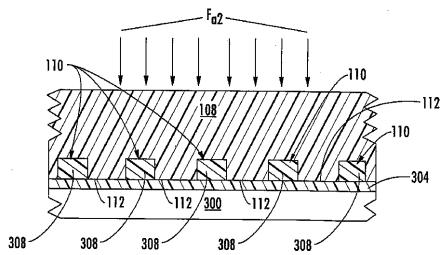


FIG. 3D

【図3B】

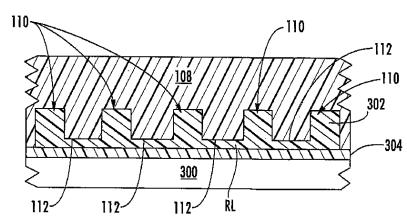


FIG. 3B

【図3E】

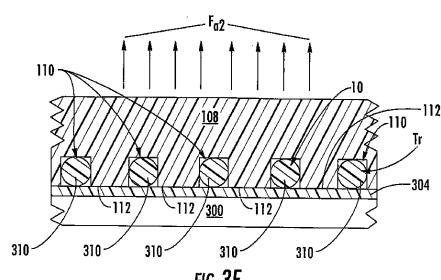


FIG. 3E

【図3C】

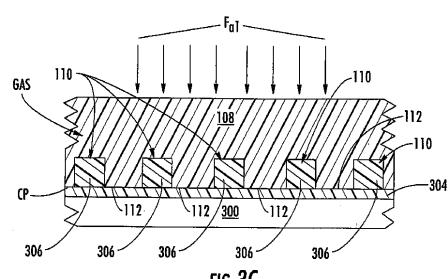


FIG. 3C

【図3F】

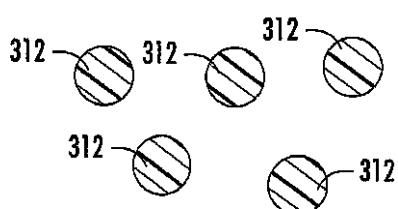


FIG. 3F

【図4C】

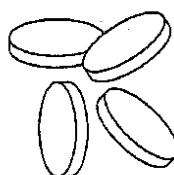


FIG. 4C

【図4A】

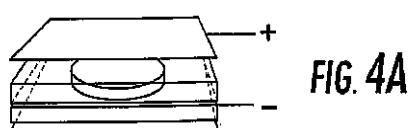


FIG. 4A

【図4D】

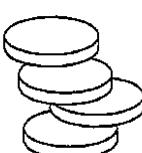


FIG. 4D

【図4B】



FIG. 4B

【図5A】

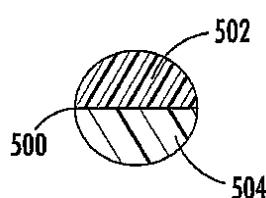


FIG. 5A

【図 5 B】

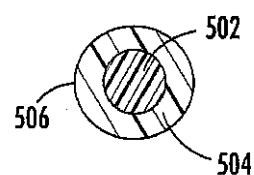


FIG. 5B

【図 5 C】

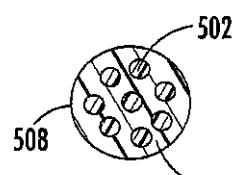


FIG. 5C

【図 6 A】

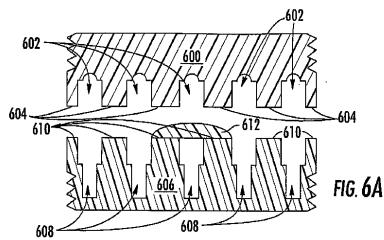


FIG. 6A

【図 6 B】

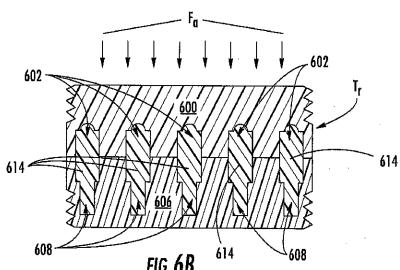


FIG. 6B

【図 6 C】

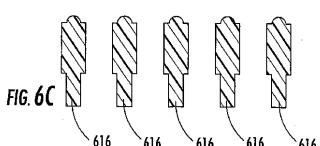


FIG. 6C

【図 7 A】

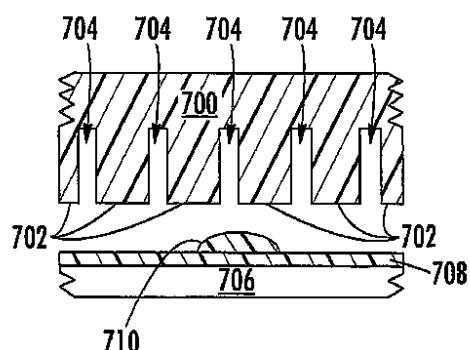


FIG. 7A

【図 7 B】

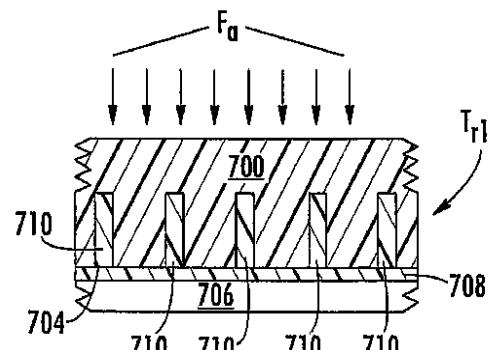


FIG. 7B

【図 7 C】

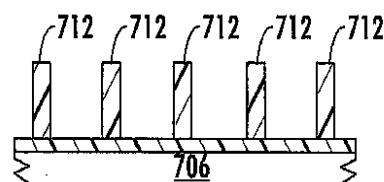


FIG. 7C

【図 7 D】

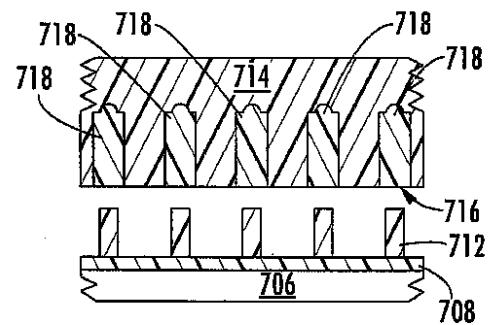


FIG. 7D

【図 7 E】

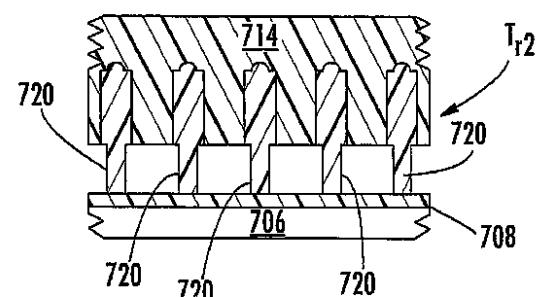


FIG. 7E

【図 7 F】

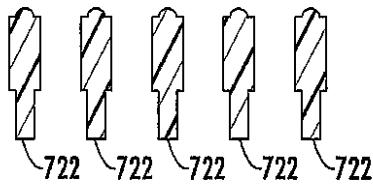


FIG. 7F

【図 8 A】

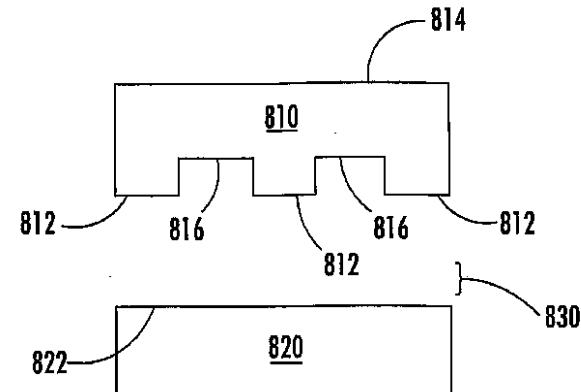


FIG. 8A

【図 8 B】

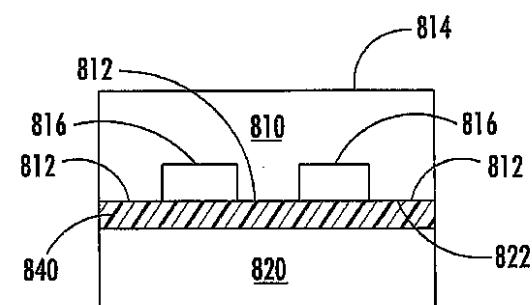


FIG. 8B

【図 8 C】

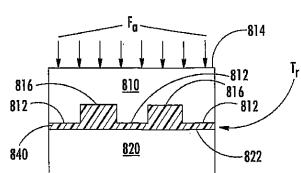


FIG. 8C

【図 8 D】

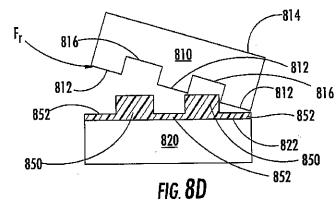


FIG. 8D

【図 8 E】

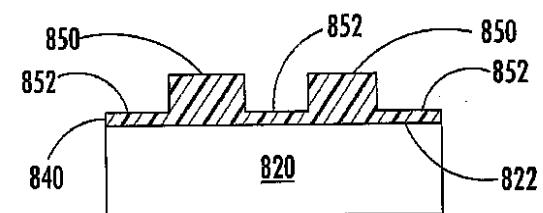


FIG. 8E

【図 9 A】

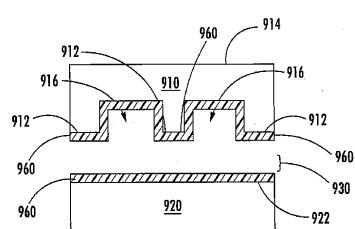


FIG. 9A

【図 9 B】

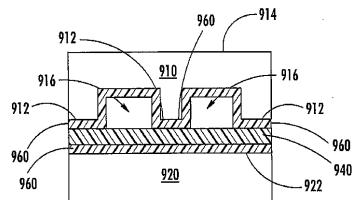


FIG. 9B

【図 9 E】

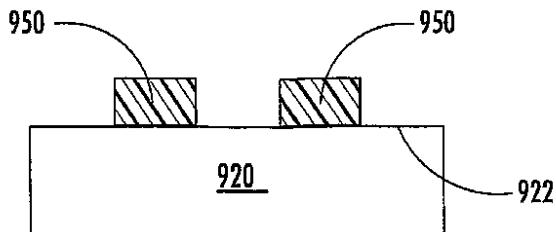


FIG. 9E

【図 9 C】

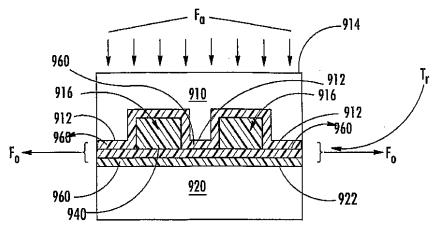


FIG. 9C

【図 9 D】

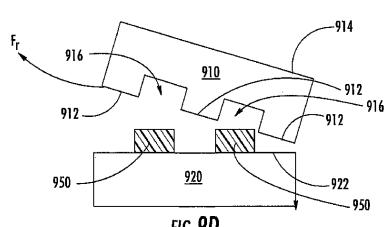


FIG. 9D

【図 10 A】

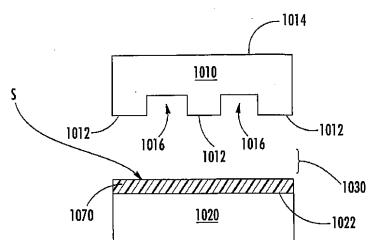


FIG. 10A

【図 10 B】

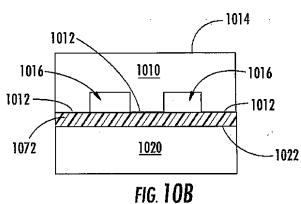


FIG. 10B

【図 10 E】

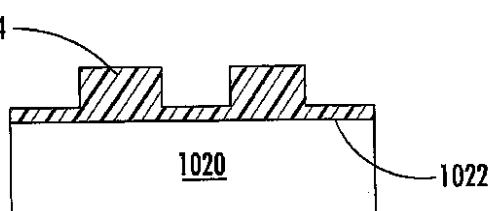


FIG. 10E

【図 10 C】

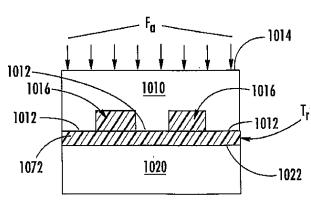


FIG. 10C

【図 10 D】

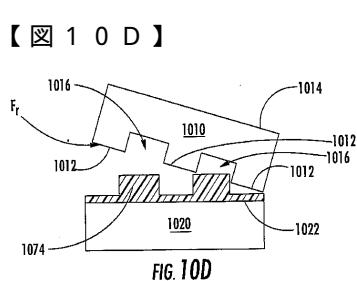
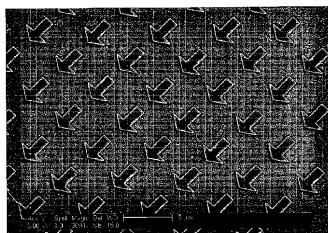


Fig. 11



【図12】

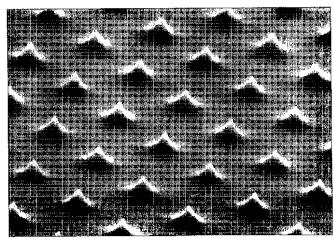


Fig. 12

【図14】

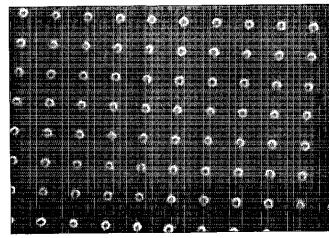


Fig. 14

【図13】

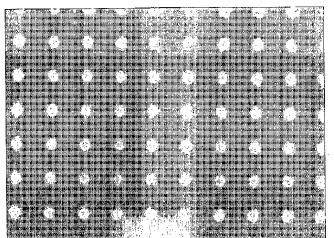


Fig. 13

【図15】

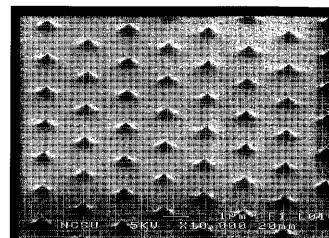


Fig. 15

【図16】

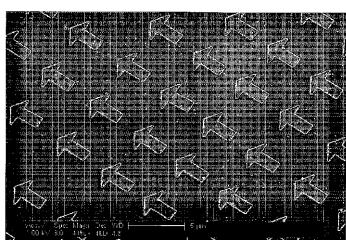


Fig. 16

【図17】

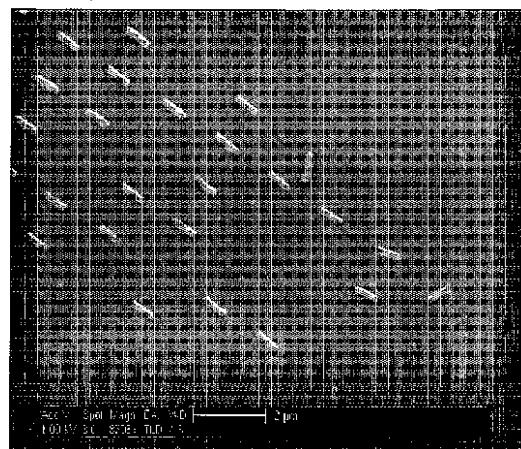
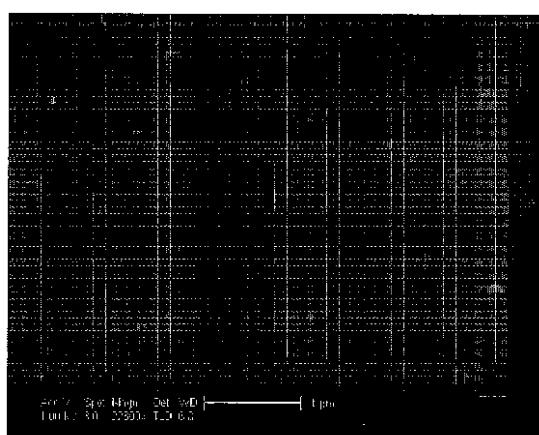


Fig. 17

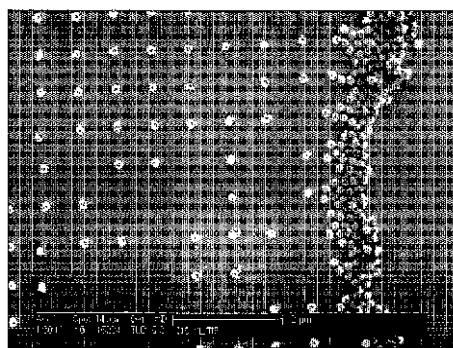
【図18】

*Fig. 18*

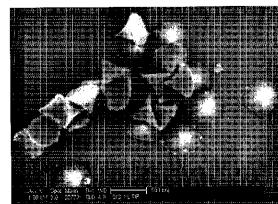
【図19】

*Fig. 19*

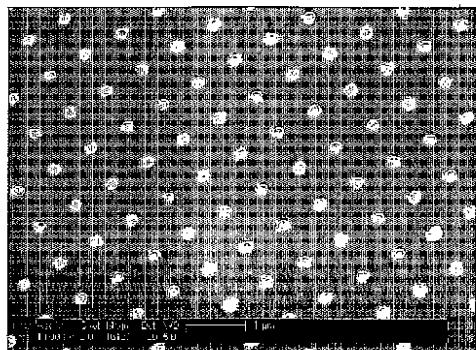
【図22】

*Fig. 22*

【図20】

*Fig. 20*

【図21】

*Fig. 21*

【図23】

*Fig. 23*

【図24】

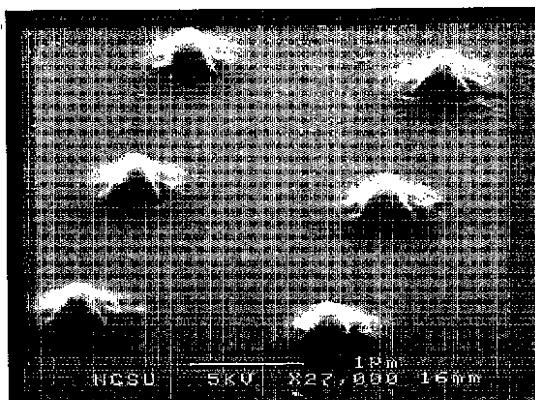


Fig. 24

【図25】

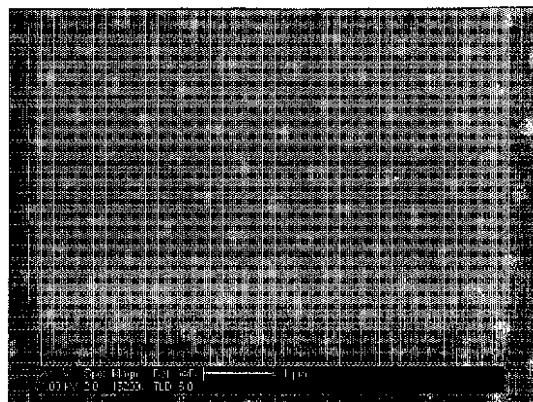


Fig. 25

【図26】

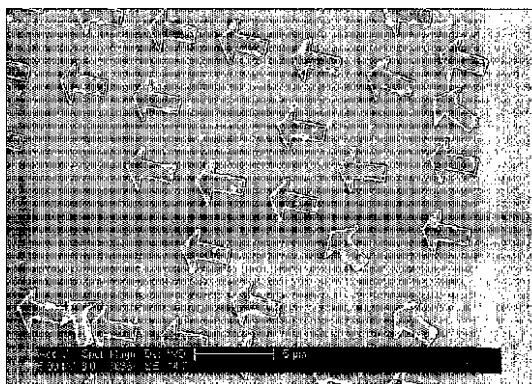


Fig. 26

【図27】

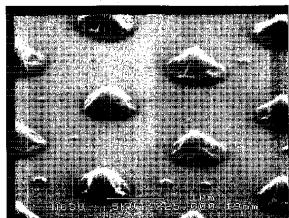


Fig. 27

【図28A】

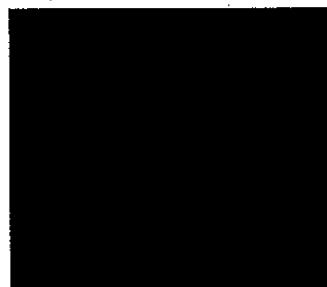


Fig. 28A

【図28B】

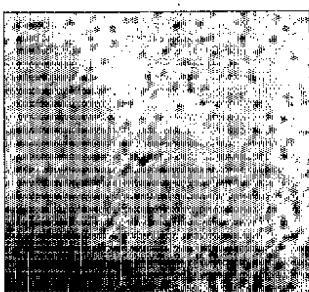


Fig. 28B

【図 28C】

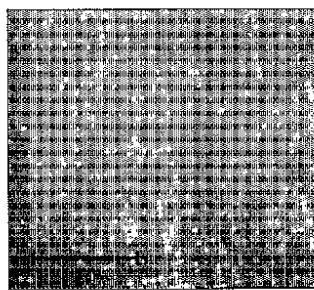


Fig. 28C

【図 29】

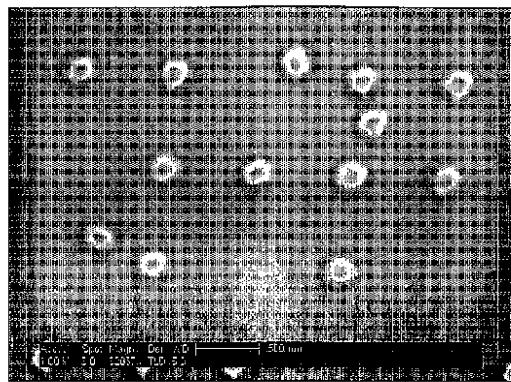


Fig. 29

【図 30】

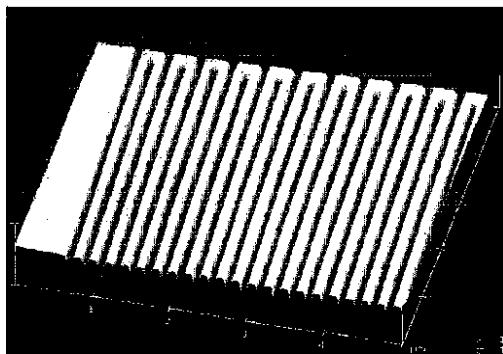


Fig. 30

【図 31A】

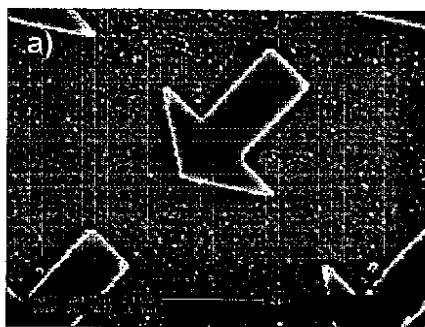
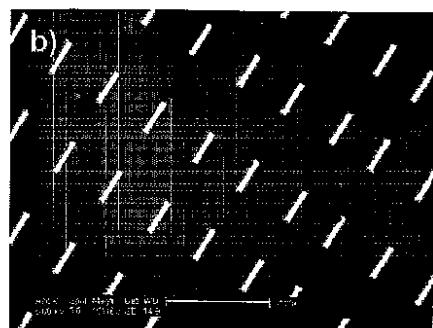
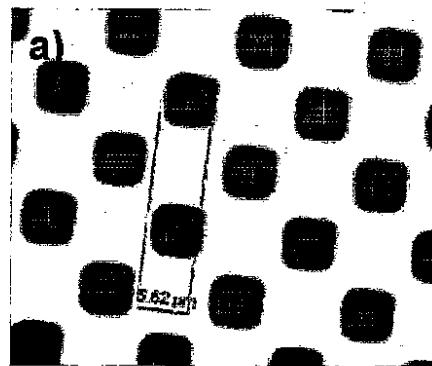


Fig. 31A

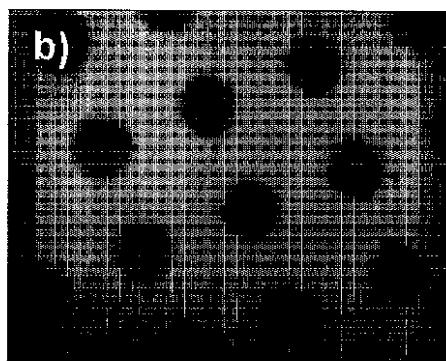
【図 3 1 B】

**Fig. 31B**

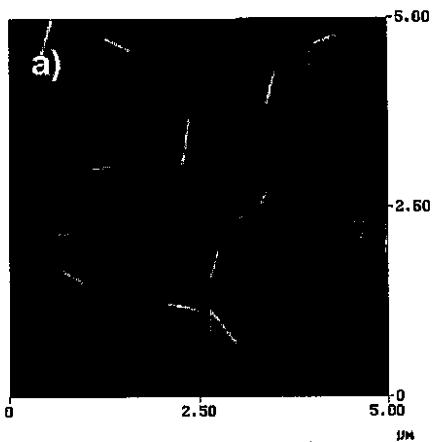
【図 3 2 A】

**Fig. 32A**

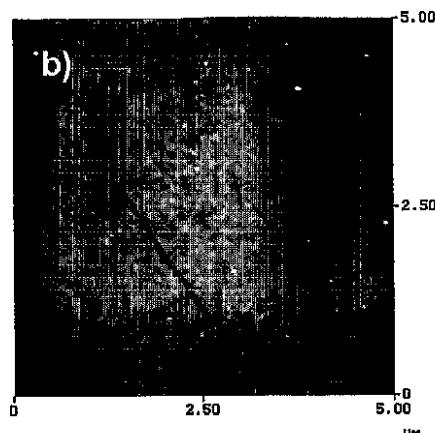
【図 3 2 B】

**Fig. 32B**

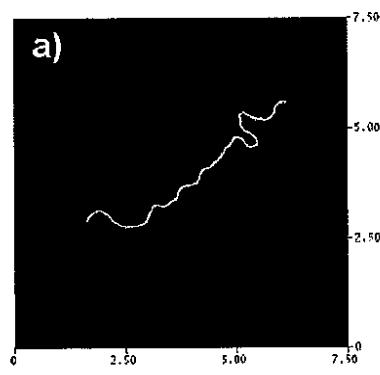
【図 3 3 A】

**Fig. 33A**

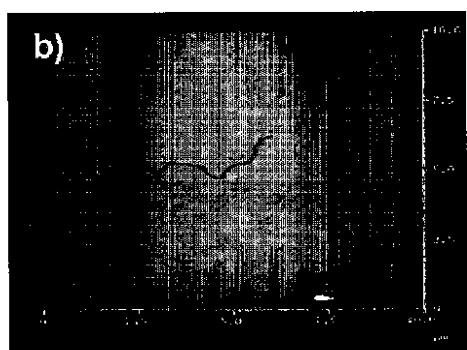
【図 3 3 B】

*Fig. 33B*

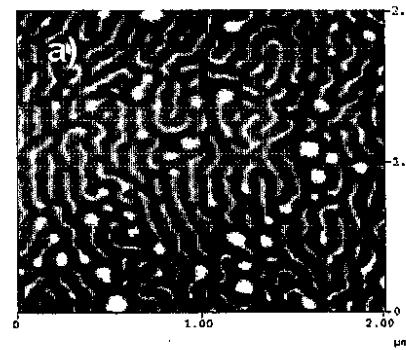
【図 3 4 A】

*Fig. 34A*

【図 3 4 B】

*Fig. 34B*

【図 3 5 A】

*Fig. 35A*

【図 35 B】

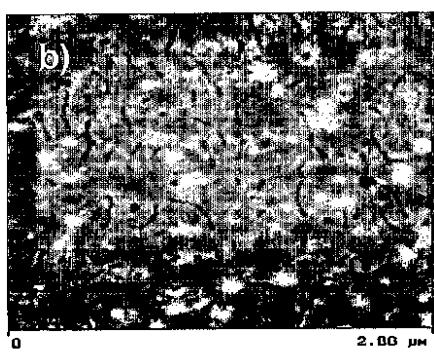
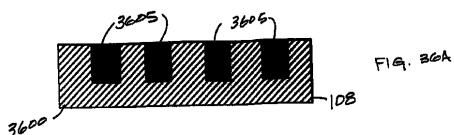
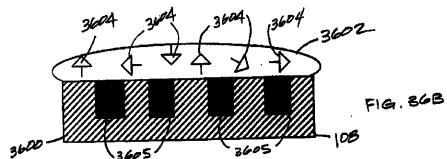


Fig. 35B

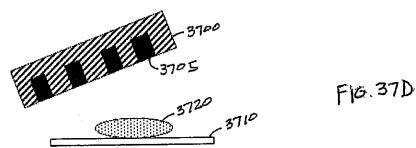
【図 36 A】



【図 36 B】



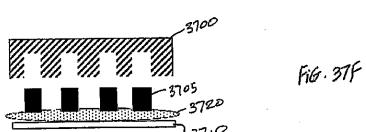
【図 37 D】



【図 37 E】



【図 37 F】



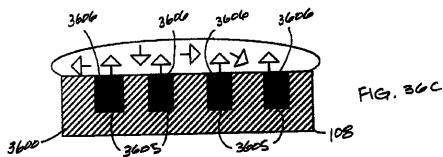
【図 38 A】



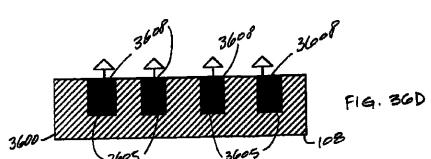
【図 38 B】



【図 36 C】



【図 36 D】



【図 37 A】



【図 37 B】



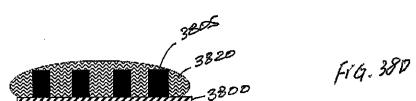
【図 37 C】



【図 38 C】



【図 38 D】



【図 38 E】



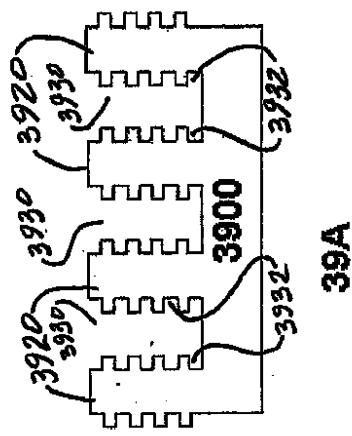
【図 38 F】



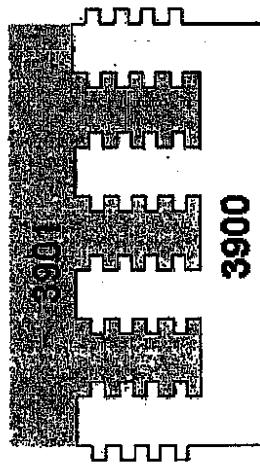
【図 38 G】



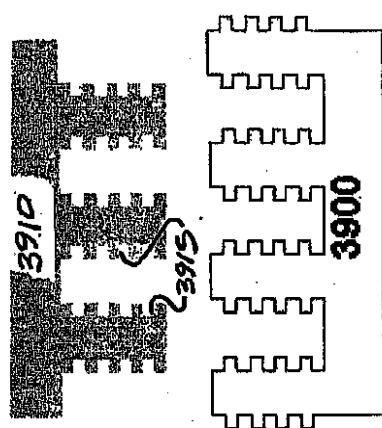
【図39A】



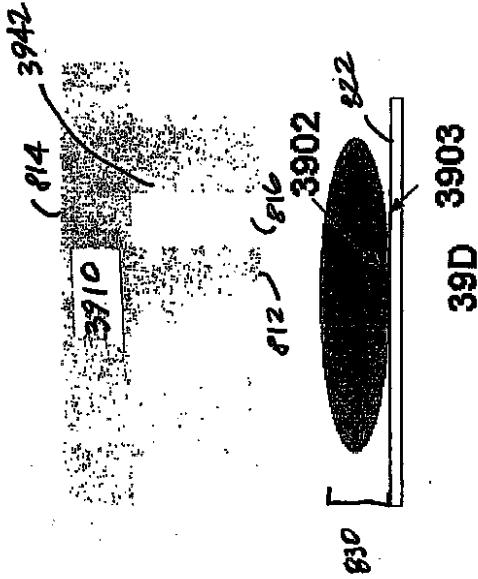
【図39B】



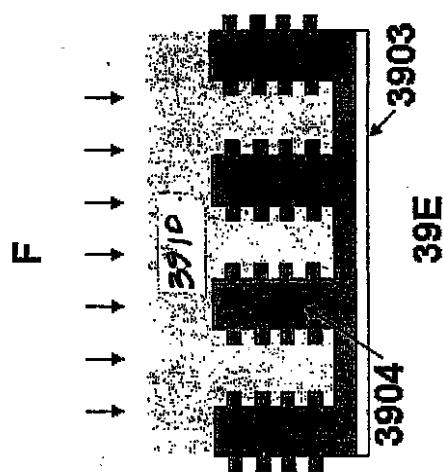
【図39C】



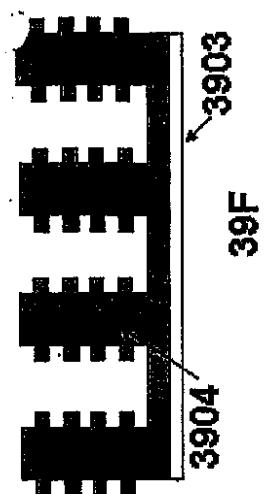
【図39D】



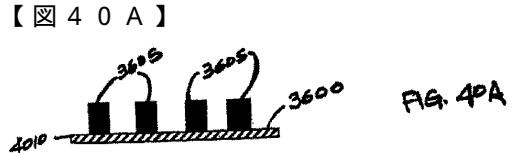
【図 39 E】



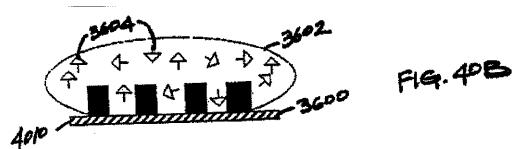
【図 39 F】



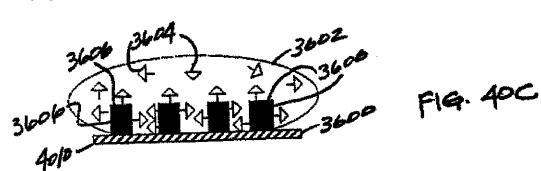
【図 40 A】



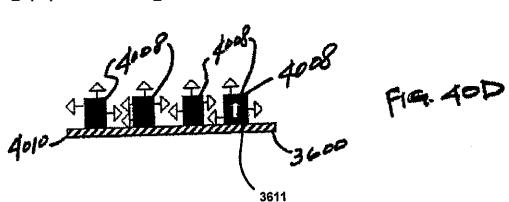
【図 40 B】



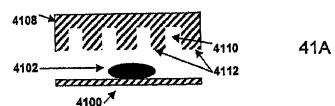
【図 40 C】



【図 40 D】



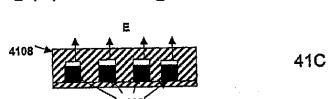
【図 41 A】



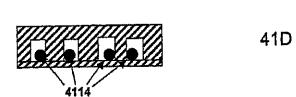
【図 41 B】



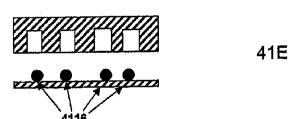
【図 41 C】



【図 41 D】

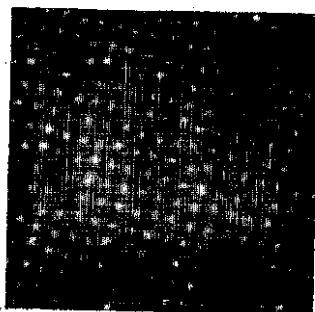


【図 41 E】



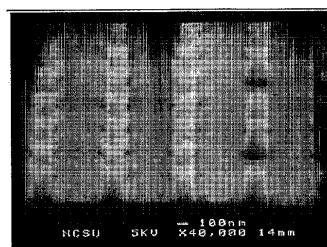
【図42】

Figure 42

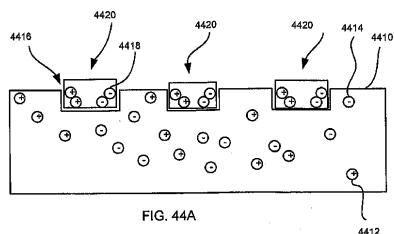


【図43】

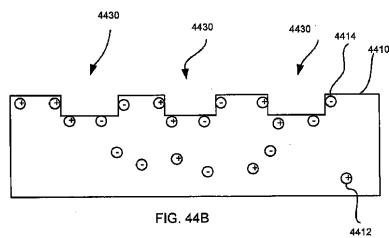
Figure 43



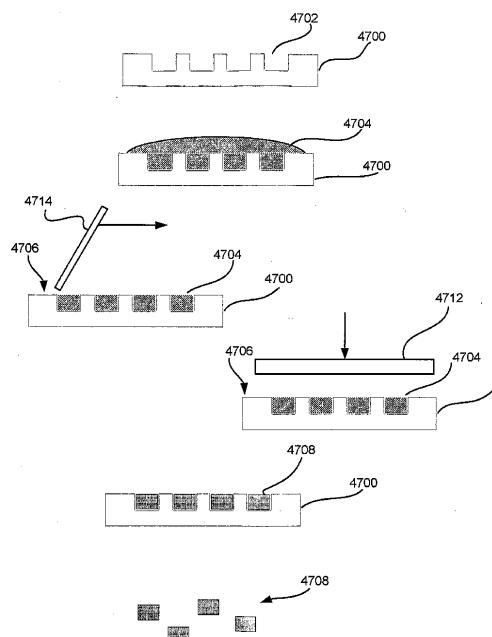
【図44A】



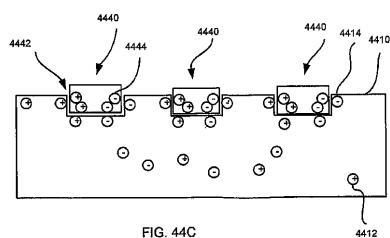
【図44B】



【図47】



【図44C】



【図48】

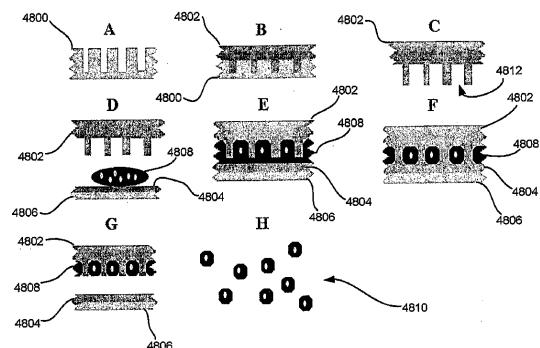


FIG. 48

【図49】

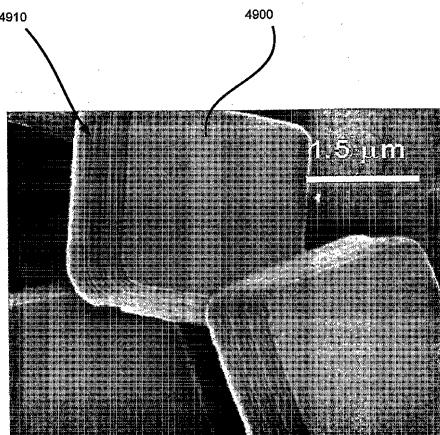


FIG. 49

【図50】

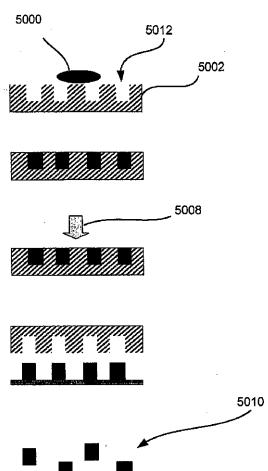


FIG. 50

【図54】

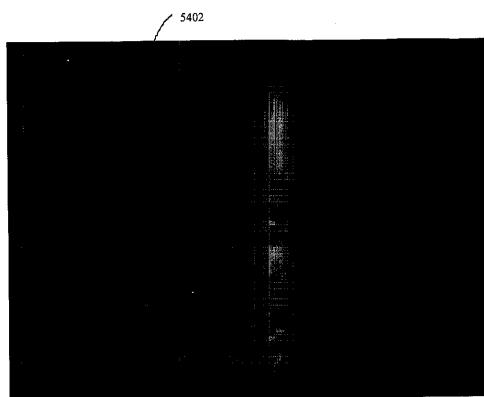


FIG. 54

20 μm

【図 5 5】

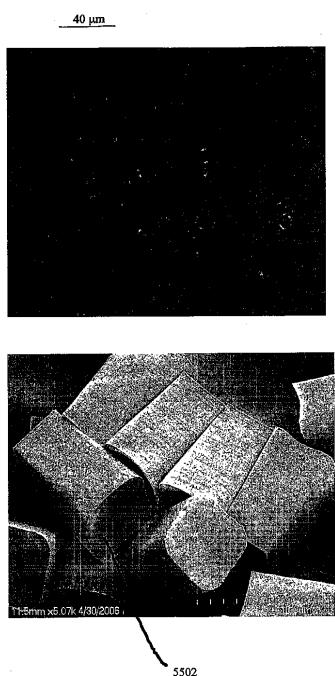


FIG. 55

【図 5 6】

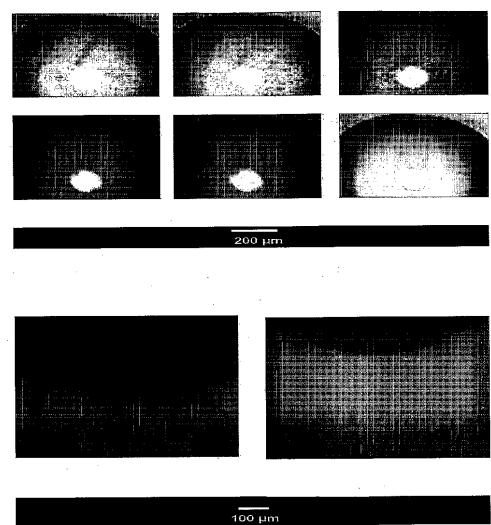


FIG. 56

【図 6 0】

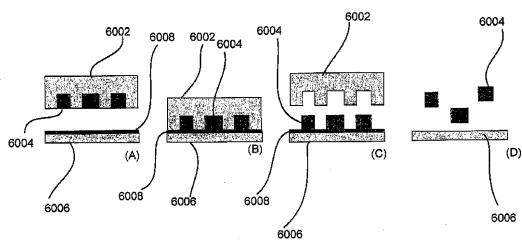


FIG. 60

【図 6 1 A】

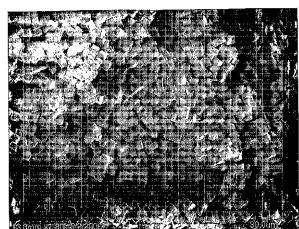


FIG. 61A

【図 6 1 B】

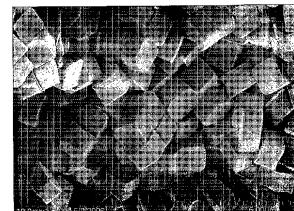


FIG. 61B

【図 6 2】

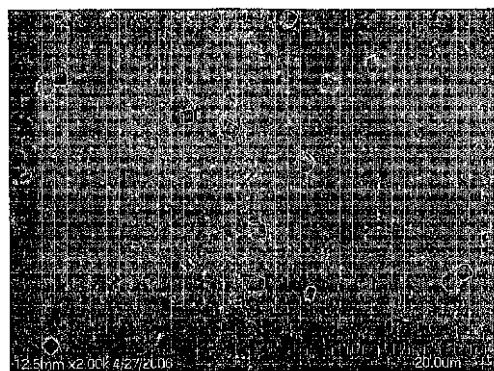


FIG. 62

【図 6 3】

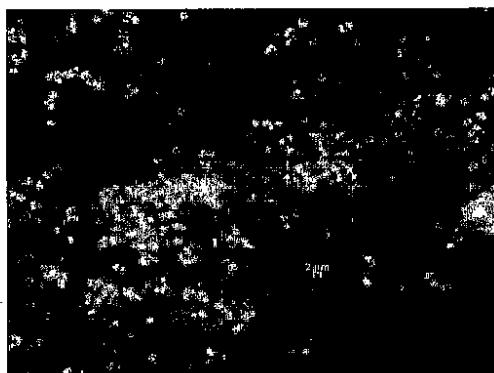


FIG. 63

【図 6 4】

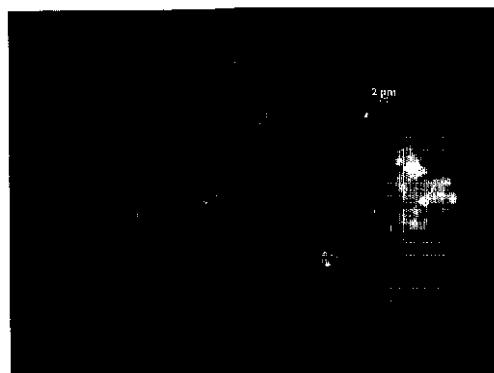


FIG. 64

【図 6 5】

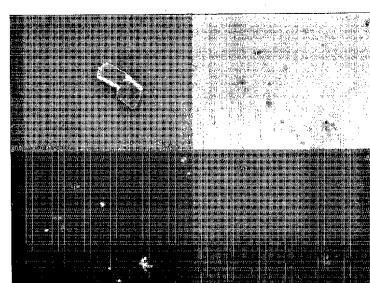


FIG. 65

【図 6 6】

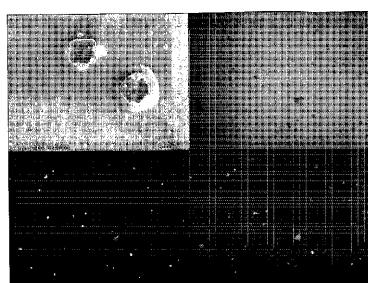


FIG. 66

【図 6 8】

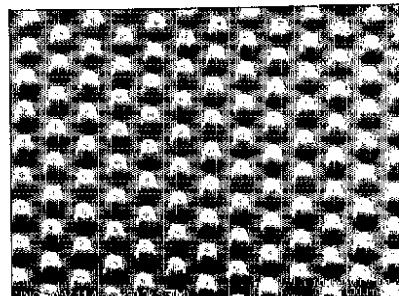


FIG. 68

【図 6 7】



FIG. 67

【図 7 1】

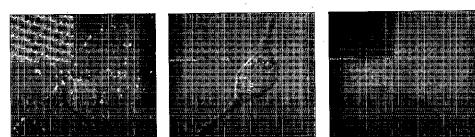


FIG. 71

【図 7 2】

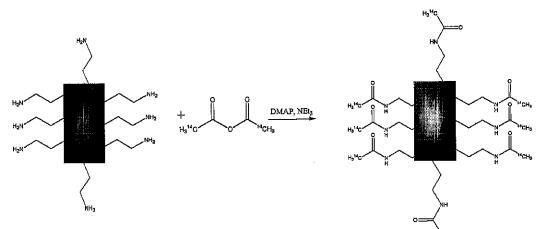


FIG. 72

【図 7 9 A】

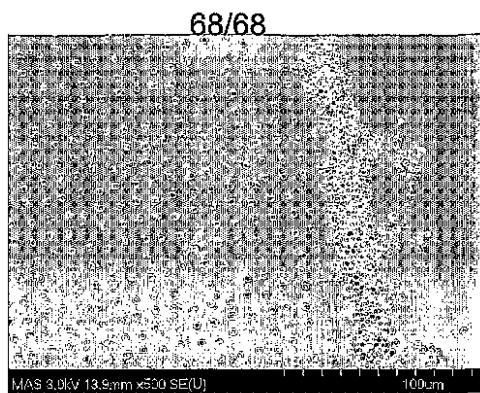


FIG. 79A

【図 7 9 B】

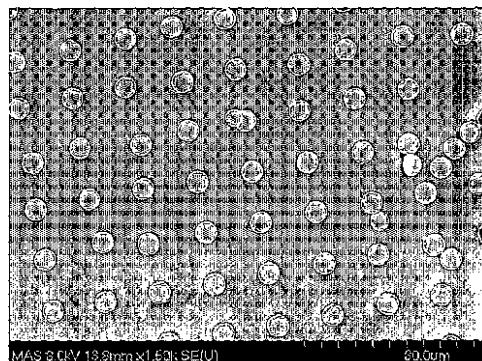


FIG. 79B

【図 7 9 C】

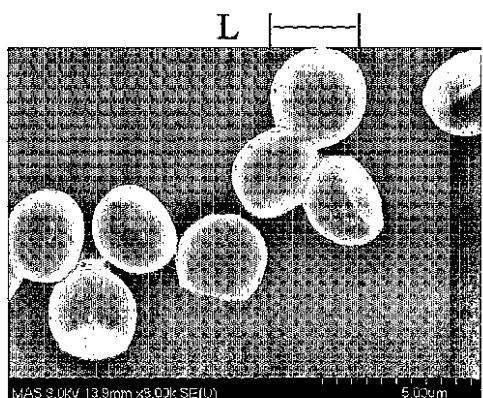
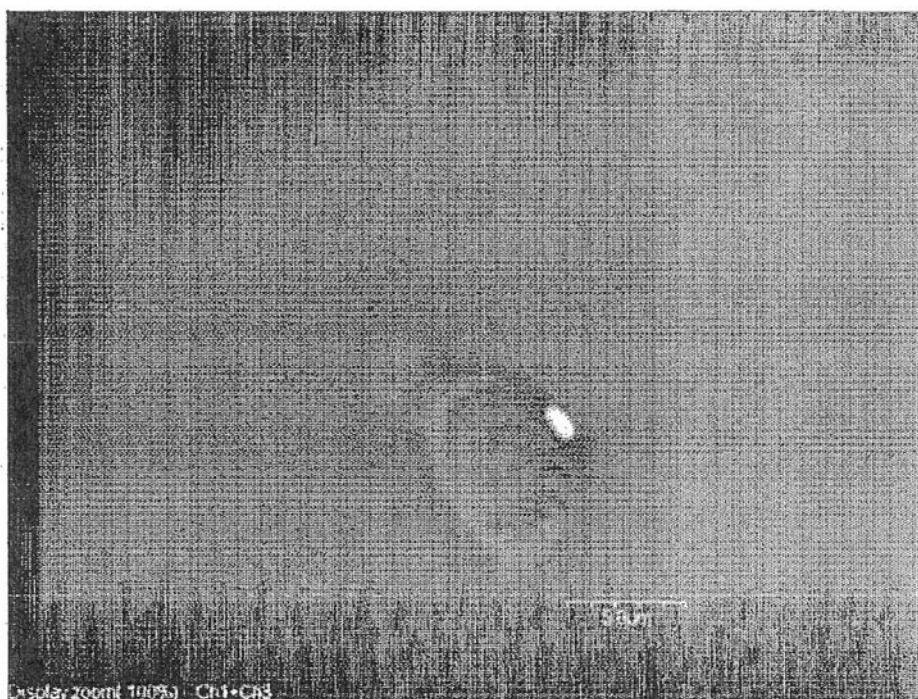


FIG. 79C

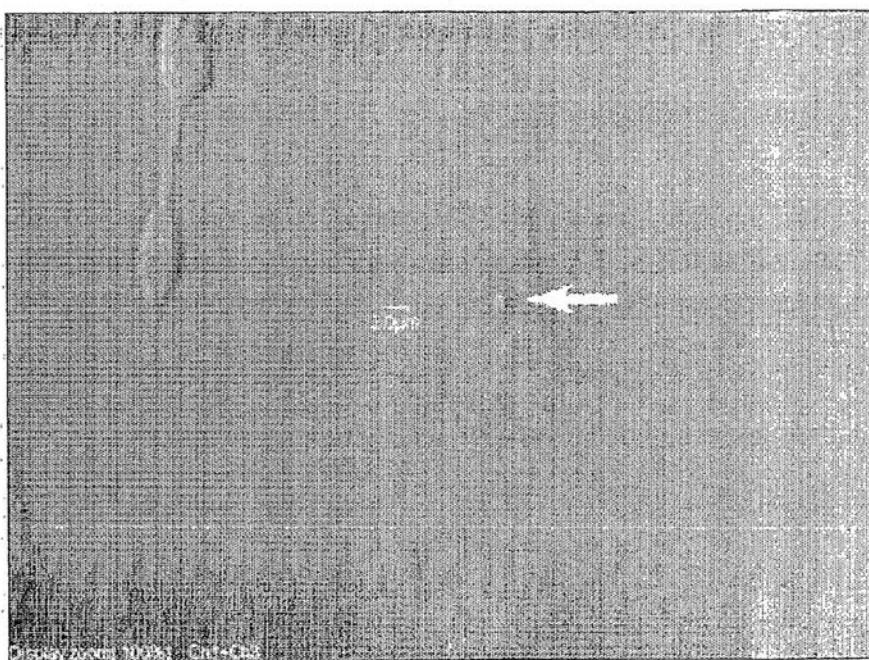
【図45】

細胞に結合した粒子の蛍光／DICオーバーレイ画像

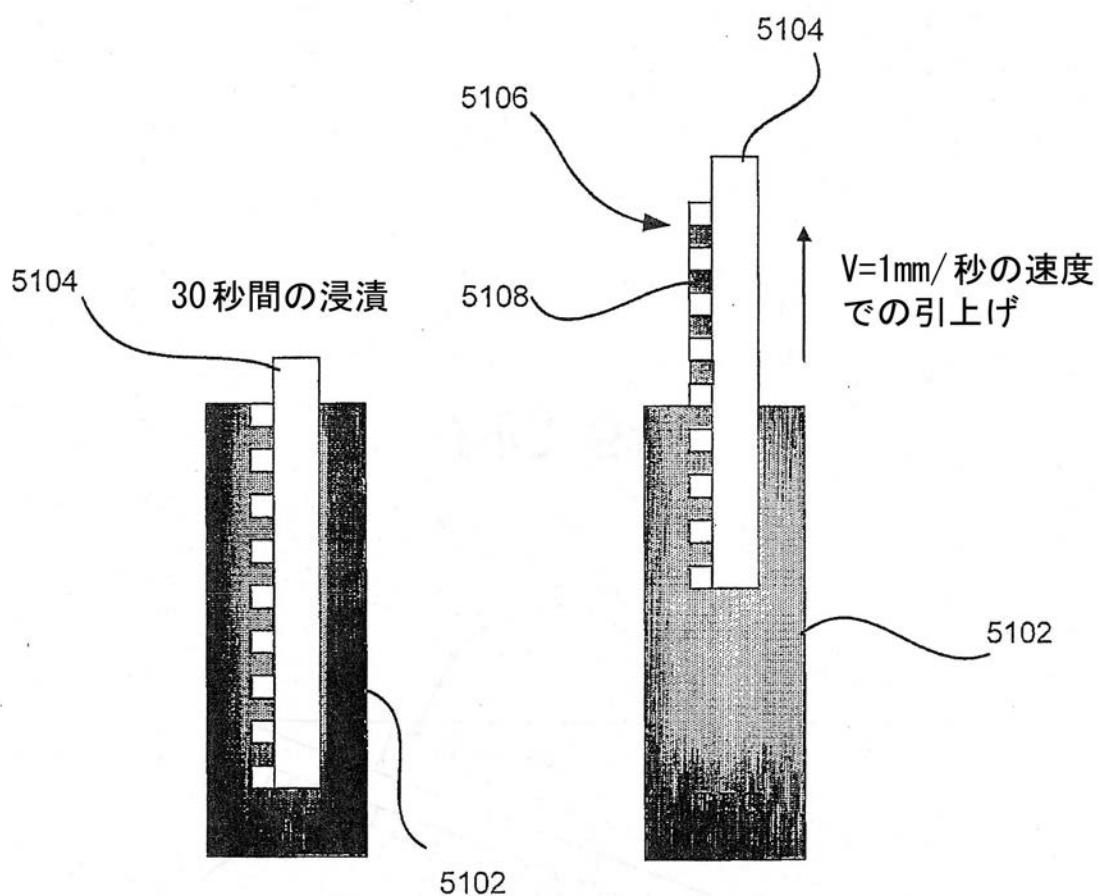


【図46】

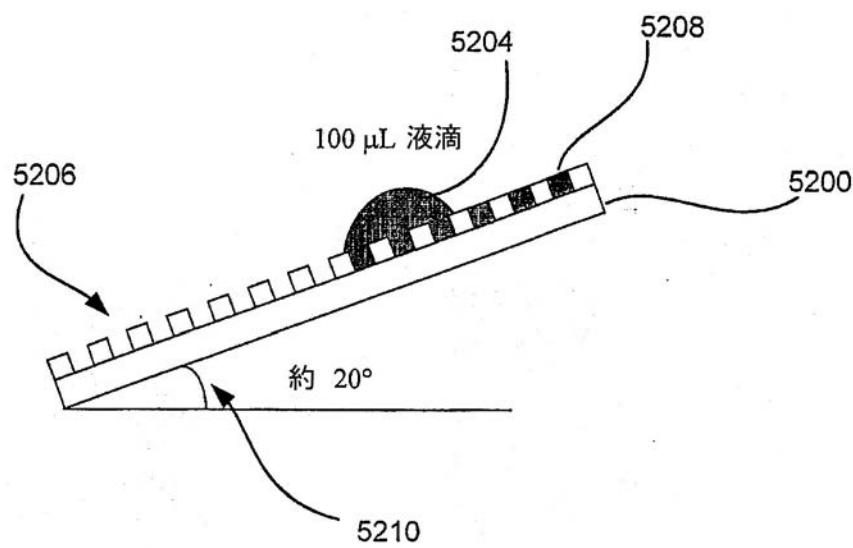
細胞内の粒子の蛍光／DICオーバーレイ画像



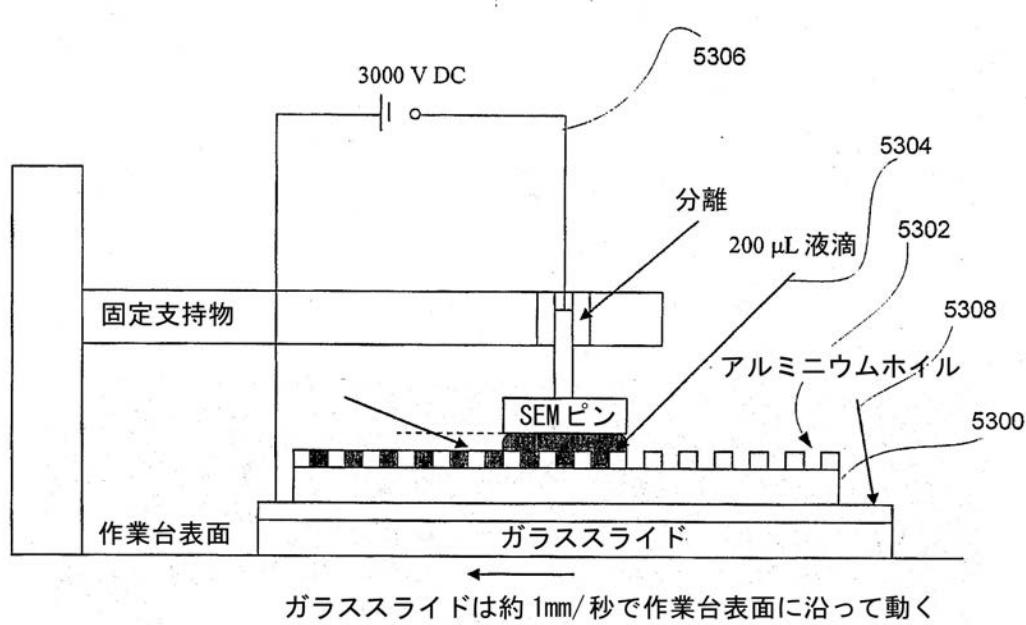
【図 5 1】



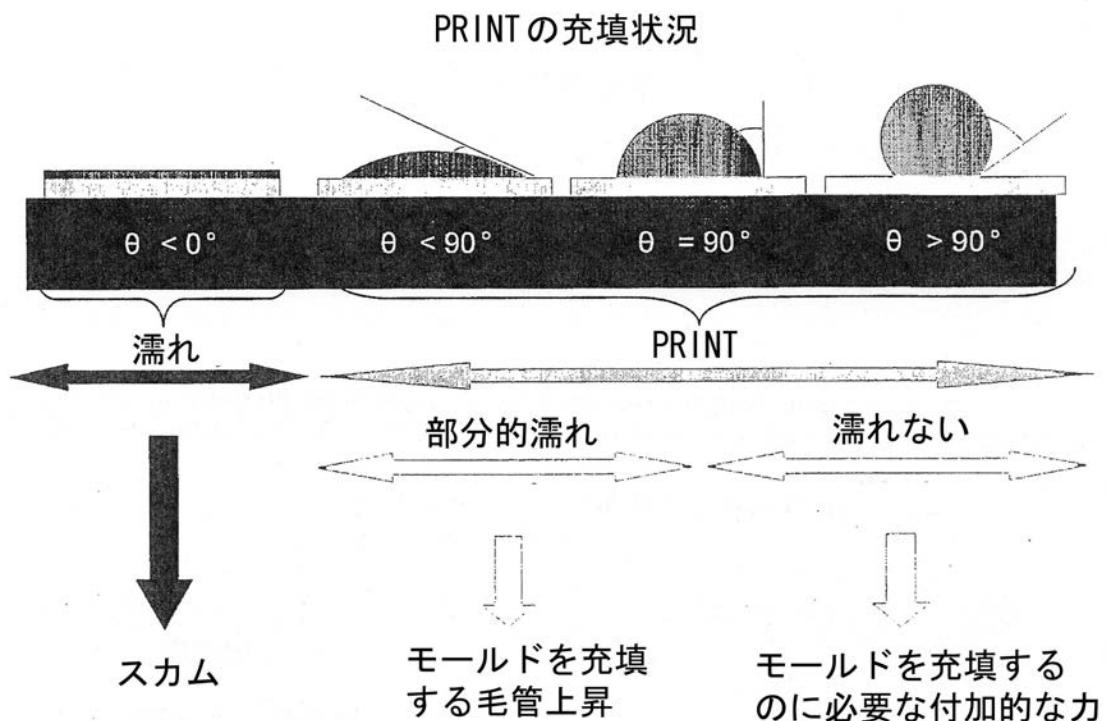
【図 5 2】



【図 5 3】

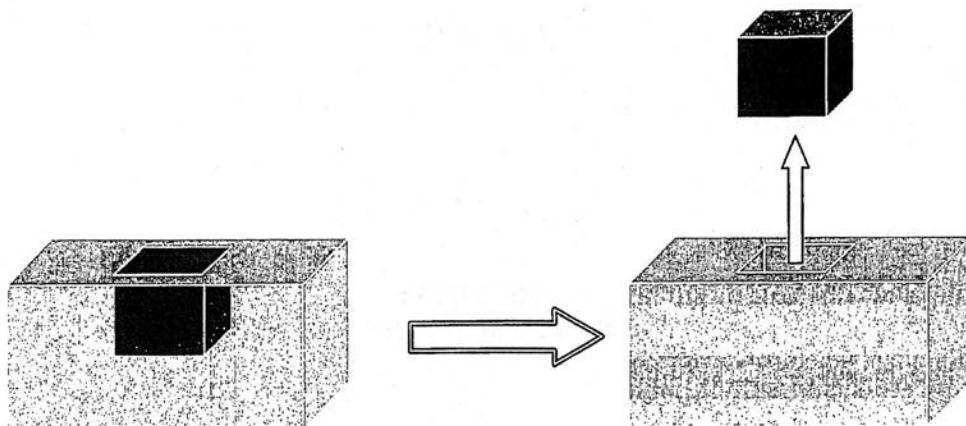


【図 5 7】



【図 5 8】

PRINTの成果の取出し

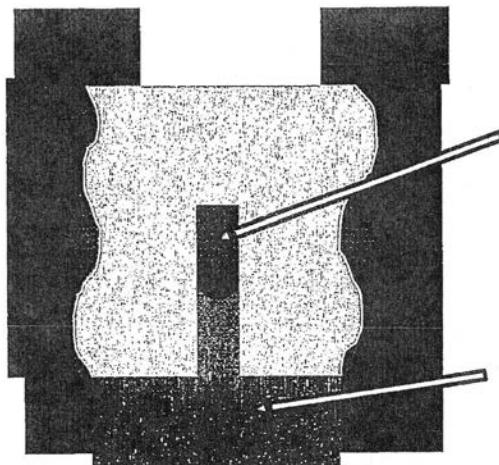


取出しのための粘着の手間を抑制する必要

(モールドの表面エネルギーをできるだけ低減し、鋳造される液体をモールドへ分配させないことによって促進される)

【図 5 9】

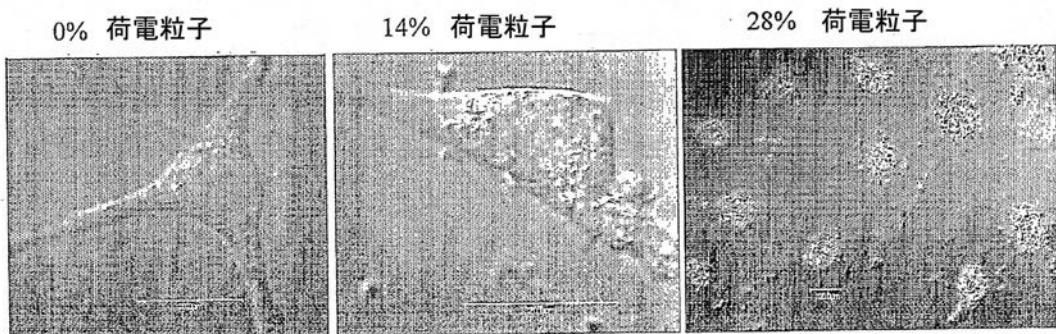
PRINTの浸透性平衡



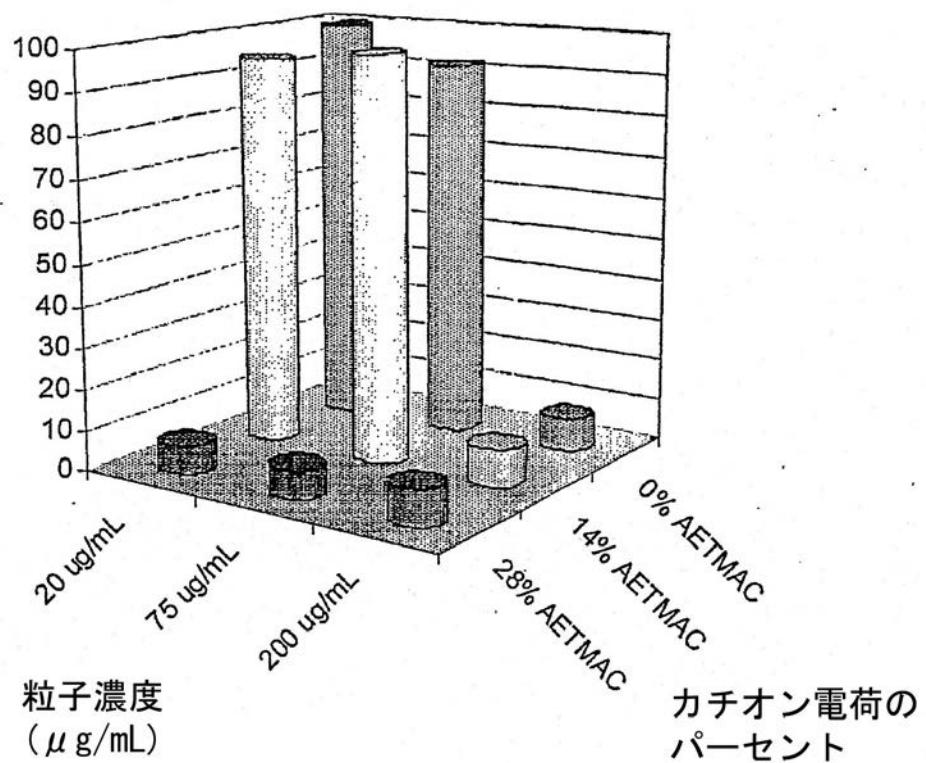
空洞は、空気に対するモールドと鋳造される液体との浸透性平衡に依存する毛管上昇に対抗し - 作用する。

PRINTを効果的にするため、モールドが鋳造される液体に対して高い浸透性を持たないことが重要である

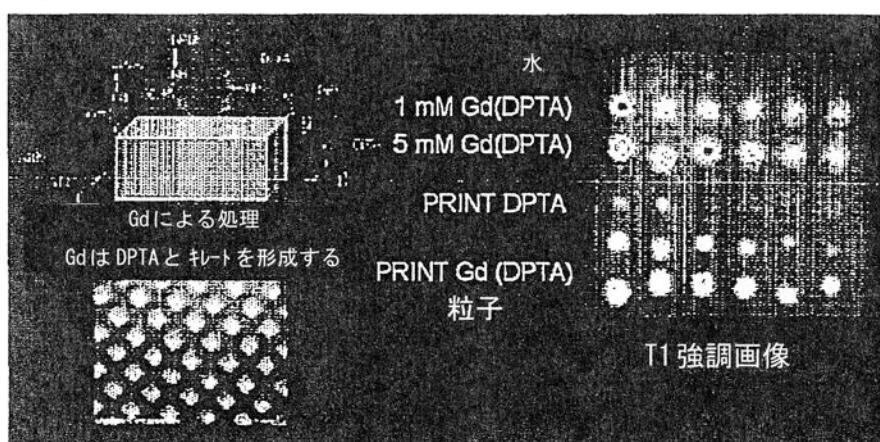
【図 6 9】



【図 7 0】



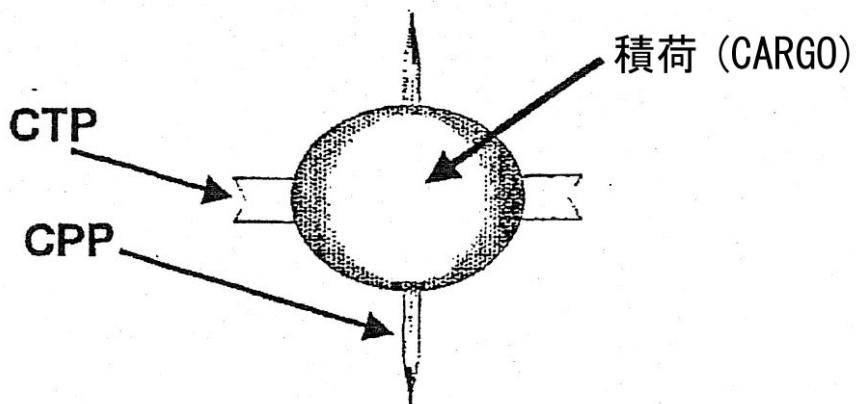
【図 7 3】



【図 7 4】

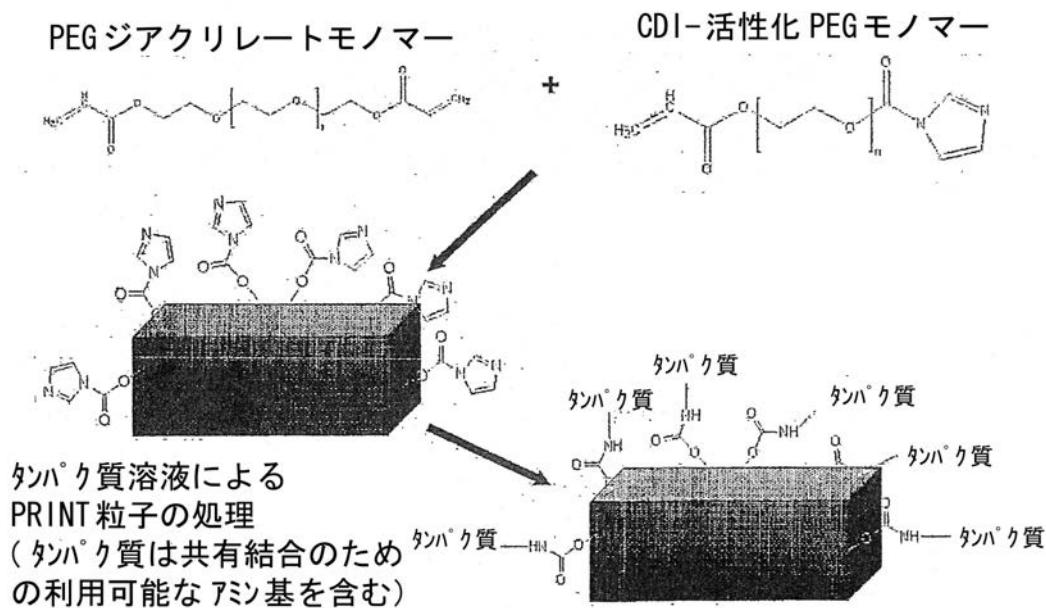
賢い粒子

(50-200 nm)

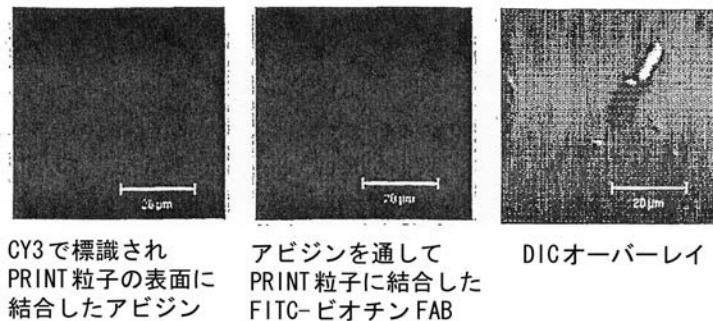


【図 7 5】

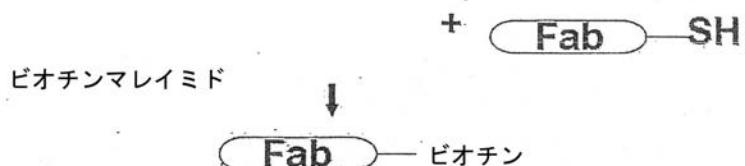
リガンド結合のための CDI-活性化 PRINT 粒子



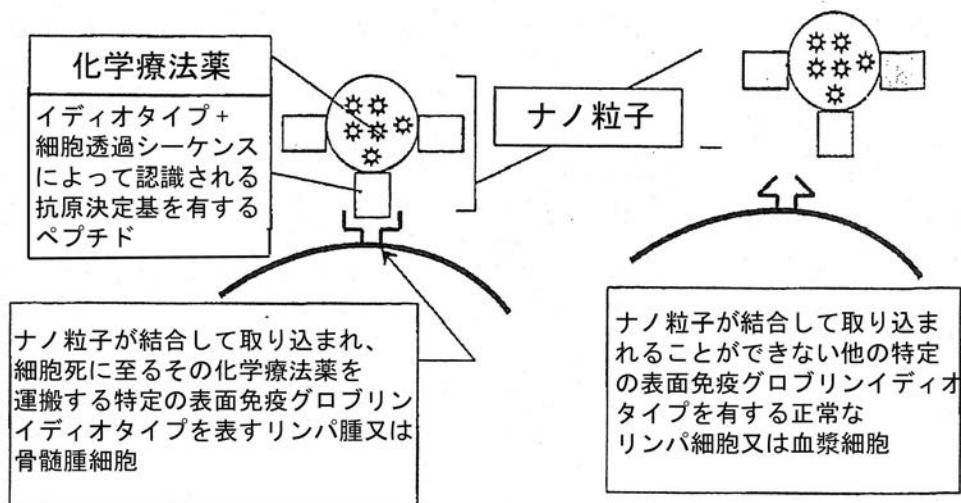
【図 7 6】



FAB抗体の活性試薬へのビオチン結合



【図 7 7】



【図78】

制御された放出のファントム研究

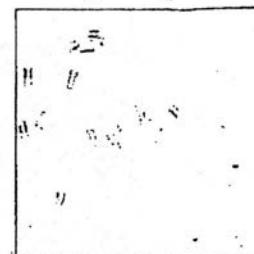
36時間透析後に 100%dPEG DOX を仕込まれた粒子 (pH7)



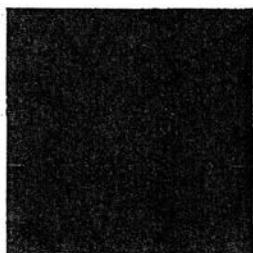
蛍光画像



DIC画像



蛍光-DICオーバーレイ



36時間透析後に 70%dPEG:30%mPEGDOX を仕込まれた粒子 (pH7)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/32	(2006.01) A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/42	(2006.01) A 6 1 K 47/42
A 6 1 K	31/337	(2006.01) A 6 1 K 31/337
A 6 1 K	39/395	(2006.01) A 6 1 K 39/395
A 6 1 K	31/7088	(2006.01) A 6 1 K 31/7088
A 6 1 K	38/00	(2006.01) A 6 1 K 37/02
A 6 1 K	48/00	(2006.01) A 6 1 K 48/00
A 6 1 K	49/00	(2006.01) A 6 1 K 49/00 A
A 6 1 K	49/04	(2006.01) A 6 1 K 49/04 A
A 6 1 K	51/00	(2006.01) A 6 1 K 49/00 C
		A 6 1 K 49/02 A
		A 6 1 K 43/00

(31)優先権主張番号 60/734,228

(32)優先日 平成17年11月7日(2005.11.7)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/762,802

(32)優先日 平成18年1月27日(2006.1.27)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/799,876

(32)優先日 平成18年5月12日(2006.5.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100113022

弁理士 赤尾 謙一郎

(74)代理人 100110249

弁理士 下田 昭

(72)発明者 ジョセフ エム デジモーン

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27516、チャペル ヒル、クレセント リッジ ドラ
イブ 7315

(72)発明者 ジェーソン ピー ローランド

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27713、ダーラム、ホロー オーク ドライブ 10
2

(72)発明者 アンスリー イー エクスナー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27707、ダーラム、クーパー リッジ ドライブ 5
126

(72)発明者 エドワード ティー サマルスキ

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27514、チャペル ヒル、デミング ロード 413

(72)発明者 アール ジュード サマルスキ

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27514、チャペル ヒル、ダーリン サークル 10
2

(72)発明者 ベンジャミン ダブリュ メイナー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27517、ダーラム、ユニバーシティ ドライブ 27
23

(72)発明者 ラーケン イー オイリス

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27517、チャペル ヒル、スプリング メドウ ドラ
イブ 8104

(72)発明者 ジンジャー デニソン ロスロック
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27707、ダーラム、ミーティングハウス レーン 5

(72)発明者 ステファニー グラットン
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27517、チャペル ヒル、スプリング メドウ ドラ
イブ 8107

(72)発明者 アレックス エルモシュ
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27516、チャペル ヒル、ロビン ロード 440

(72)発明者 アンドリュー ジェームス マーフィ
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27510、カルボロ、エム-10 イーピーダブリュ
クラブ ロード 180

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開2004-226400 (JP, A)
国際公開第2005/030822 (WO, A1)
国際公開第2005/101466 (WO, A1)
特開2002-283354 (JP, A)
特開2004-161832 (JP, A)
特開2005-095733 (JP, A)
国武豊喜、外1名、ナノコピー法による3次元ナノ構造の作成、未来材料、株式会社エヌ・ティ
ー・エス、2003年 8月10日、第3巻、第8号、p.20-27

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 337
A 61 K 31 / 7088
A 61 K 38 / 00
A 61 K 39 / 395
A 61 K 9 / 00 - 9 / 72
A 61 K 47 / 00 - 47 / 48
A 61 K 48 / 00
A 61 K 49 / 00
A 61 K 49 / 04
A 61 K 51 / 00