

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-515505
(P2025-515505A)

(43)公表日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 8 F	2/32 (2006.01)	C 0 8 F	2/32	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	9/113(2006.01)	A 6 1 K	9/113	4 J 0 1 1	
A 6 1 K	9/107(2006.01)	A 6 1 K	9/107	4 J 0 2 6	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	4 J 1 0 0	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全71頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-563727(P2024-563727)	(71)出願人	507371168	ユニバーシティ オブ フロリダ リサーチ ファンデーション インコーポレーティ ッド アメリカ合衆国 フロリダ州 ゲーンズビ ル グリンター ホール 2 2 3	
(86)(22)出願日	令和5年4月28日(2023.4.28)	(74)代理人	100106518		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月26日(2024.12.26)	(74)代理人	弁理士 松谷 道子		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/066335	(74)代理人	100221501		
(87)国際公開番号	WO2023/212672	(74)代理人	弁理士 式見 真行	デイビッドソン, カレン リー ギャレット アメリカ合衆国 3 2 6 1 1 フロリダ州ゲ インズビル、グリンター・ホール 2 2 3	
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)	(74)代理人	100187584		
(31)優先権主張番号	63/336,733	(72)発明者	弁理士 村石 桂一		
(32)優先日	令和4年4月29日(2022.4.29)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			最終頁に続く	
(31)優先権主張番号	63/368,404				
(32)優先日	令和4年7月14日(2022.7.14)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ			最終頁に続く	
	最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 超高分子量ポリマーおよびその製造方法と使用方法

(57)【要約】
本開示は、分子量が約10kDa~10,000kDaの少なくとも1種類の水溶性ポリマーを含む組成物、水溶性ポリマーの製造方法、水溶性ポリマーが配置された構造、およびその使用方法を提供する。本開示は、分岐および超分岐水溶性ポリマー、ならびに分岐および超分岐水溶性ポリマーの製造方法を提供する。

【選択図】 図 1

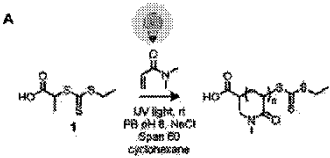


FIG. 1.1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

逆ミニエマルジョン条件下でフォトイニフーター重合を用い、第 1 水溶性ポリマーを形成するために、バックボーンユニットと少なくとも 1 つのムチン結合ユニットとを重合することを含む、第 1 水溶性ポリマーを製造する合成方法。

【請求項 2】

前記方法は、低強度紫外線照射を用いて媒介される無触媒不均一プロセスである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記方法は連続プロセスである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記方法は、バッチフロープロセスである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

不均一逆ミニエマルジョンプロセスは、

(1) 低粘度、高固形分の形態で高分子量の水相溶性ポリマーを調製する能力；(2) 不活性炭化水素液体有機分散媒体中のビニルモノマーの水溶液の油中水型エマルジョンの形成；(3) 50～500nm の範囲の粒子サイズでの液滴の形成；または、(4) ポリマー液滴を形成するため、前記分散媒体中の前記モノマーをラジカル重合すること、のいずれか 1 つの特徴を含む、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 6】

第 1 水溶性ポリマーの分子量が約 10kDa～10,000kDa である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

第 1 水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットと、少なくとも 1 つの第 1 タイプのムチン結合ユニットと、を含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて 50% より多くの第 1 水溶性ポリマーを含み、第 1 タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第 1 水溶性ポリマーの最大 50% に対して 1 ユニットを構成し、第 1 タイプのムチン結合ユニットは、水溶性ポリマーがムチンポリマー、第 2 水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化され、水和、レオロジー、またはその両方を変更することは、粘膜接着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 8】

バックボーンユニットはモノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、アクリルアミドモノマー、メタクリルアミドモノマー、アクリレートモノマー、メタクリレートモノマー、スチレンモノマー、ビニルピリジンモノマー、マレイミドモノマー、無水マレイン酸誘導モノマー、ビニルエステルモノマー、ビニルエーテルモノマー、ビニルアミドモノマー、ビニルアミンモノマー、ビニルハライドモノマー、置換アクリルアミド、置換メタクリルアミド、またはこれらのいずれかの誘導体から選択される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 9】

バックボーンユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、アクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、N,N-ジアルキルアクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド、N,N-ジアルキルメタクリルアミド、N-アルキルメタクリルアミド、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、ポリ（エチレングリコール）アクリルアミド、およびポリ（エチレングリコール）メタクリルアミドからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

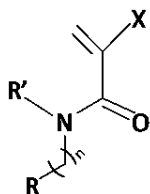
【請求項 10】

バックボーンユニットが N,N-ジメチルアクリルアミドである、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 1 1】

バックボーンユニットが、以下の構造を有するN-ヒドロキシエチルアクリルアミドであり、



10

nは1～10であり、Rはヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、またはスルホネート基であり、R'はC1～C18の直鎖または分岐アルキル基である、請求項1に記載の方法。

【請求項 1 2】

第1水溶性ポリマーは、星状、分岐状、超分岐状、環状、グラフコポリマー、またはボトルブラシ状からなる群から選択される線状または非線状の構造を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項 1 3】

第1水溶性ポリマーは、分岐または超分岐からなる群から選択される非線形の構造を有する、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 1 4】

ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、アクリル酸、メタクリル酸、4-ビニル安息香酸、4-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、3-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、2-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、4-ビニルフェニルボロン酸、3-ビニルフェニルボロン酸、2-ビニルフェニルボロン酸、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、ピリジジスルフィドエチルアクリレート、ピリジジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリレート、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、または2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-クロロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-フルオロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ブromoフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ヨードフェニル）ボロン酸）、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体を含む、請求項1に記載の方法。

30

【請求項 1 5】

ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、1,2-ジオール基、1,3-ジオール基、ジスルフィド結合を形成可能な基、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される官能基を含む、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 1 6】

第1水溶性ポリマーが第2タイプのムチン結合ユニットを含み、第2タイプのムチン結合ユニットがモノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットが、アクリル酸、メタクリル酸、4-ビニル安息香酸、4-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、3-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、2-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、4-ビニルフェニルボロン酸、3-ビニルフェニルボロン酸、2-ビニルフェニルボロン酸、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、ピリジ

50

ルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリレート、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、または2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-クロロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-フルオロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ブromoフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ヨードフェニル）ボロン酸）、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体を含み、第1タイプのムチン結合ユニットは、第2タイプのムチン結合ユニットとは異なる、請求項1に記載の方法。

10

【請求項17】

第1水溶性ポリマーが第3タイプのムチン結合ユニットを含み、第3タイプのムチン結合ユニットがモノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットが、アクリル酸、メタクリル酸、4-ビニル安息香酸、4-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、3-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、2-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、4-ビニルフェニルボロン酸、3-ビニルフェニルボロン酸、2-ビニルフェニルボロン酸、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキルメタクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリレート、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、または2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-クロロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-フルオロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ブromoフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ヨードフェニル）ボロン酸）、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体を含み、第1タイプのムチン結合ユニットは第2タイプのムチン結合ユニットとは異なり、第2タイプのムチン結合ユニットは、1つ以上のピリジルジスルフィド基を含む第3タイプのムチン結合ユニットモノマー、またはこれらいずれかの誘導体とは異なる、請求項16に記載の方法。

20

30

【請求項18】

第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて約5%の第1水溶性ポリマーに対して1つの官能ユニットを含み、第2タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて約5%の第1水溶性ポリマーに対して1つの官能ユニットを含み、第3タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて約5%の第1水溶性ポリマーに対して1つの官能ユニットを含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

第1タイプのムチン結合ユニットが、第1水溶性ポリマーの一方または両方の末端にのみ位置している、請求項1に記載の方法。

40

【請求項20】

第1水溶性ポリマーはブロックコポリマーである、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

第1水溶性ポリマーはランダムコポリマーである、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

第1水溶性ポリマーは統計的コポリマーである、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

第1水溶性ポリマーが代替コポリマーである、請求項1に記載の方法。

50

【請求項 2 4】

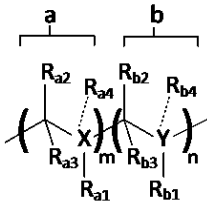
第 1 水溶性ポリマーが勾配コポリマーである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

ブロックコポリマーが AB ジブロックコポリマーまたは ABA トリブロックコポリマーであり、任意選択でムチン結合ユニットが AB ジブロックコポリマーの A ブロックまたは AB A トリブロックコポリマーの A ブロック上に分離されている、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 6】

第 1 水溶性ポリマーは以下に示す化学構造を有し、



10

ユニット a はバックボーンユニットであり、m は分子量に基づいて第 1 水溶性ポリマーの 50% より大きくなる値であり、ユニット b は第 1 タイプのムチン結合ユニットであり、n は分子量に基づいて第 1 水溶性ポリマーの約 50% に対して 1 ユニットであり、

ユニット a およびユニット b は互いに異なり、

R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} および R_{b4} は、互いに独立して、H, $-OR_1$, $-NR_1R_2$, $-N^+(R_1)_3$, $-N^+(R_1)_2(R_2)$, $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2R_2$, $-NR_1C(O)R_2$, $-C(O)R_1$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)NR_1R_2$, $-NR_1C(O)OR_2$, $-NR_1C(O)NR_1R_2$, $-OC(O)NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$, $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$, カテコール、ボロン酸基、ピリジルジスルフィド基、にすることができ、 R_1 , R_2 および R_3 は、それぞれ独立して H または直鎖または分岐状の C_{1-18} アルキル、並びに、 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$, $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^{--}$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$, $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$, $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$, および $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$, $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$, であり、

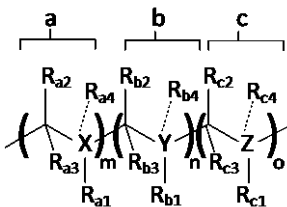
20

X は C、Y は C である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 7】

第 1 水溶性ポリマーは以下に示す化学構造を有し、



ユニット a はバックボーンユニットであり、m は分子量に基づいて第 1 水溶性ポリマーの 50% より大きくなる値であり、ユニット b は第 1 タイプのムチン結合ユニットであり、n は分子量に基づいて第 1 水溶性ポリマーの約 50% に対して 1 ユニットであり、ユニット c は第 2 タイプのムチン結合ユニットであり、o は分子量に基づいて第 1 水溶性ポリマーの約 50% に対して 1 ユニットであり、ユニット a とユニット b 互いに異なり、

40

R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} および R_{b4} は、互いに独立して、H, $-OR_1$, $-NR_1R_2$, $-N^+(R_1)_3$, $-N^+(R_1)_2(R_2)$, $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2R_2$, $-NR_1C(O)R_2$, $-C(O)R_1$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)NR_1R_2$, $-NR_1C(O)OR_2$, $-NR_1C(O)NR_1R_2$, $-OC(O)NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$, $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$, カテコール、ボロン酸基、ピリジルジスルフィド基、にすることができ、 R_1 , R_2 および R_3 は、それぞれ独立して H または直鎖または分岐状の C_{1-18} アルキ

50

ル、並びに、 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^{--}$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、および $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ 、であり、

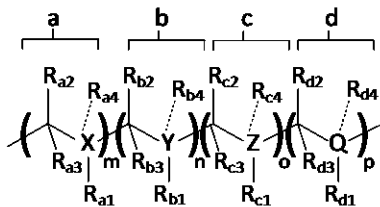
XはC、YはC、ZはCである、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

ユニットa、ユニットb、及びユニットcは互いに異なる、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

第1水溶性ポリマーは以下に示す化学構造を有し、



ユニットaはバックボーンユニットであり、mは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの50%より大きくなる値であり、ユニットbは第1タイプのムチン結合ユニットであり、nは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約50%に対して1ユニットであり、ユニットcは第2タイプのムチン結合ユニットであり、oは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約50%に対して1ユニットであり、ユニットdは第2タイプのムチン結合ユニットであり、oは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約50%に対して1ユニットであり、ユニットaとユニットb互いに異なり、

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} および R_{b4} は、互いに独立して、H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、カテコール、ボロン酸基、ピリジルジスルフィド基、にすることができ、 R_1 、 R_2 および R_3 は、それぞれ独立してHまたは直鎖または分岐状の C_{1-18} アルキル、並びに、 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^{--}$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、および $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ 、であり、

XはC、YはC、ZはC、QはCである、請求項1に記載の方法。

【請求項30】

ユニットa、ユニットb、ユニットc、およびユニットdは互いに異なる、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

第1水溶性ポリマーの分子量は約100kDa~10,000kDaである、請求項1に記載の方法。

【請求項32】

分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーを形成するため、バックボーンユニットと少なくとも1つのムチン結合ユニットとを重合することを含み、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーは、約10kDa~10,000kDaの分子量を有し、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットおよび少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて50%よりも多い第1水溶性ポリマーを備え、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて最大50%の第1水溶性ポリマーを1ユニットで構成し、第1タイプのムチン結合ユニットは、水溶性ポリマーがムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化されており、水和、

10

20

30

40

50

レオロジー、またはその両方の変更は、粘膜接着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーを製造する合成方法。

【請求項33】

重合はカチオン重合、アニオン重合、開環重合、または配位重合である、請求項32に記載の合成方法。

【請求項34】

重合は、ラジカル重合、従来のラジカル重合、自己縮合ビニル重合（SCVP）、可逆的不活性化ラジカル重合、可逆的付加開裂連鎖移動（RAFT）重合、キサントゲン酸の交換による高分子設計（MADIX）重合、イニフーター重合、原子移動ラジカル重合（ATRP）、または安定なフリーラジカル重合（SFRP）である、請求項32に記載の合成方法。

10

【請求項35】

分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーが形成されるとき、バックボーンユニットは多官能水溶性モノマーと水溶性単官能ユニットとの反応生成物であり、多官能水溶性モノマーのモル％は単官能水溶性モノマーのモル％に対して1％未満である、請求項32に記載の合成方法。

【請求項36】

単官能水溶性モノマーは、1つのビニル基または線状重合が可能な官能基を含み、多官能水溶性モノマーは、2つ以上のビニル基またはラジカル重合が可能な官能基を含む、請求項35に記載の合成方法。

20

【請求項37】

単官能水溶性モノマーは、N,N-ジメチルアクリルアミド（DMA）、N-ヒドロキシエチルアクリルアミド（HEAm）、または2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）から選択される、請求項36に記載の合成方法。

【請求項38】

単官能水溶性モノマーは、N,N'-メチレンビスアクリルアミドである、請求項37に記載の合成方法。

【請求項39】

重合は自己縮合ビニル重合（SCVP）であり超分岐の第1水溶性ポリマーを形成し、バックボーンユニットは第1イニマーと第2イニマーとの反応生成物であり、第1イニマーと第2イニマーはビニル基と、重合を開始することができる基または重合を開始することができる基に変換することができる基を含む、請求項32に記載の合成方法。

30

【請求項40】

第1イニマーおよび第2イニマーは、独立して以下の構造から選択され、



XはCH₃である、請求項39に記載の合成方法。

【請求項41】

超分岐第1水溶性ポリマーは、分岐度（DB）が0.4より大きく1未満であるか、または、分岐第1水溶性ポリマーは、分岐度（DB）が0より大きく0.4未満である、請求項32に記載の合成方法。

40

【請求項42】

ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットには、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、1,2-ジオール基、1,3-ジオール基、ジスルフィド結合を形成可能な基、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される官能基が含まれる、請求項32に記載の合成方法。

【請求項43】

50

ムチン結合ユニットは、アクリル酸、メタクリル酸、4-ビニル安息香酸、4-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、3-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、2-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、4-ビニルフェニルボロン酸、3-ビニルフェニルボロン酸、2-ビニルフェニルボロン酸、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリレート、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、または2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-クロロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-フルオロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ブromoフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ヨードフェニル）ボロン酸）、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体を含む、請求項32に記載の合成方法。

10

【請求項44】

ムチン結合ユニットは、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、1,2-ジオール基、1,3-ジオール基、およびジスルフィド結合を形成し得る基からなる群より選択される官能基を含む、請求項32に記載の合成方法。

20

【請求項45】

分子量が約10kDa～10,000kDaの第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを含み、第1分岐または超分岐水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットと少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて50%より多くの第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを備え、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーが形成される場合、バックボーンユニットは、多官能性水溶性モノマーと水溶性単官能性ユニットとの反応生成物であり、多官能性水溶性モノマーのモル%は、単官能性水溶性モノマーのモル%に対して1%未満であり、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて最大50%の第1分岐または超分岐水溶性ポリマーで1ユニットを構成し、第1タイプのムチン結合ユニットは、第1分岐または超分岐水溶性ポリマーがムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化されており、水和、レオロジー、またはその両方を変更することは、粘膜接着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される、組成物。

30

【請求項46】

単官能水溶性モノマーは、1つのビニル基または線状重合が可能な官能基を含み、多官能水溶性モノマーは、2つ以上のビニル基またはラジカル重合が可能な官能基を含む、請求項45に記載の組成物。

【請求項47】

単官能水溶性モノマーは、N,N-ジメチルアクリルアミド（DMA）、N-ヒドロキシエチルアクリルアミド（HEAm）、または2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）から選択される、請求項46に記載の組成物。

40

【請求項48】

単官能性水溶性モノマーは、N,N'-メチレンビスアクリルアミドである、請求項47に記載の組成物。

【請求項49】

超分岐第1水溶性ポリマーは、分岐度（DB）が0.4より大きく1未満であるか、または分岐第1水溶性ポリマーは、分岐度（DB）が0より大きく0.4未満である、請求項45に記載の組成物。

【請求項50】

第1タイプのムチン結合ユニットは、第1水溶性ポリマーの一方または両方の末端にの

50

み配置される、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 51】

第 1 水溶性ポリマーはブロックコポリマーである、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 52】

第 1 水溶性ポリマーはランダムコポリマーである、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 53】

第 1 水溶性ポリマーは統計コポリマーである、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 54】

第 1 水溶性ポリマーは、代替コポリマーである、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 55】

第 1 水溶性ポリマーは、勾配コポリマーである、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 56】

ブロックコポリマーは、ABジブロックコポリマーまたはABAトリブロックコポリマーであり、任意選択で、ムチン結合ユニットは、ABジブロックコポリマーのAブロックまたはABAトリブロックコポリマーのAブロック上に分離されている、請求項 55 に記載の組成物。

【請求項 57】

第 1 水溶性ポリマーの分子量は約 100kDa～10,000kDa である、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 58】

分子量が約 10kDa～10,000kDa の第 1 分岐または超分岐水溶性ポリマーを含み、第 1 分岐または超分岐水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットと少なくとも 1 つの第 1 タイプのムチン結合ユニットを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて 50% より多くの第 1 分岐または超分岐水溶性ポリマーを備え、バックボーンユニットは、第 1 イニマーと第 2 イニマーの反応生成物であり、第 1 イニマーと第 2 イニマーは、ビニル基と、重合を開始できる基または重合を開始できる基に変換できる基とを含み、第 1 タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて最大 50% の第 1 分岐または超分岐水溶性ポリマーで 1 ユニットを構成し、第 1 タイプのムチン結合ユニットは、第 1 分岐または超分岐水溶性ポリマーが、ムチンポリマー、第 2 水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化され、水

和、レオロジー、またはその両方の変更は、粘膜接着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される、組成物。

【請求項 59】

第 1 イニマーおよび第 2 イニマーは、独立して以下の構造から選択され、



X は CH₃ である、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 60】

超分岐第 1 水溶性ポリマーは、分岐度 (DB) が 0.4 より大きく 1 未満であるか、または、分岐第 1 水溶性ポリマーは、分岐度 (DB) が 0 より大きく 0.4 未満である、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 61】

第 1 タイプのムチン結合ユニットは、第 1 水溶性ポリマーの一方または両方の末端にのみ配置される、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 62】

第 1 水溶性ポリマーはブロックコポリマーである、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 63】

第 1 水溶性ポリマーはランダムコポリマーである、請求項 58 に記載の組成物。

【請求項 6 4】

第 1 水溶性ポリマーは統計コポリマーである、請求項 5 8 に記載の組成物。

【請求項 6 5】

第 1 水溶性ポリマーは、代替コポリマーである、請求項 5 8 に記載の組成物。

【請求項 6 6】

第 1 水溶性ポリマーは、勾配コポリマーである、請求項 5 8 に記載の組成物。

【請求項 6 7】

ブロックコポリマーは、ABジブロックコポリマーまたはABAトリブロックコポリマーであり、任意選択で、ムチン結合ユニットは、ABジブロックコポリマーのAブロックまたはABAトリブロックコポリマーのAブロック上に分離されている、請求項 6 6 に記載の組成物。

10

【請求項 6 8】

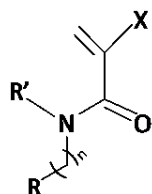
第 1 水溶性ポリマーの分子量は約 100kDa～10,000kDa である、請求項 5 8 に記載の組成物。

【請求項 6 9】

分子量が約 10kDa～10,000kDa の第 1 水溶性ポリマーを含み、第 1 水溶性ポリマーには、複数のバックボーンユニットと、少なくとも 1 つの第 1 タイプのムチン結合ユニットを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて 50% より多くの第 1 水溶性ポリマーを含み、第 1 タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第 1 水溶性ポリマーの最大 50% に対して 1 ユニットを構成し、第 1 タイプのムチン結合ユニットは、第 1 水溶性ポリマーがムチンポリマー、第 2 水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化されており、水和、レオロジー、またはその両方を変更することは、粘膜接着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成され、バックボーンユニットは、モノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、置換アクリルアミドまたは置換メタクリルアミドからなる群から選択され、または、ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、(4-((2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-クロロフェニル)ボロン酸)、(4-((2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-フルオロフェニル)ボロン酸)、(4-((2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-ブromoフェニル)ボロン酸)、(4-((2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-ヨードフェニル)ボロン酸)、1 つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1 つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択され、バックボーンユニットが、以下の構造を有する N-ヒドロキシエチルアクリルアミドであり、

20

30



40

n は 1～10 であり、R はヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、またはスルホネート基であり、R' は C1～C18 の直鎖または分岐アルキル基である、組成物。

【請求項 7 0】

バックボーンユニットはモノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは置換アクリルアミドまたは置換メタクリルアミドからなる群から選択され、

ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、(4-((2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-クロロフェニル)ボロン酸)、(4-((2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-フルオ

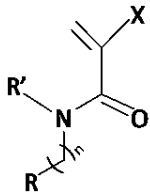
50

ロフェニル) ボロン酸)、(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-ブロモフェニル) ボロン酸)、(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-ヨードフェニル) ボロン酸)、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される、請求項69に記載の組成物。

【請求項71】

バックボーンユニットはモノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、置換アクリルアミドまたは置換メタクリルアミドからなる群から選択され、

バックボーンユニットが、以下の構造を有するN-ヒドロキシエチルアクリルアミドであり、



nは1～10であり、Rはヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、またはスルホネート基であり、R'はC1～C18の直鎖または分岐アルキル基である、請求項69に記載の組成物。

【請求項72】

第1水溶性ポリマーは、星状、分岐状、超分岐状、環状、グラフコポリマー、またはボトルブラシ状からなる群から選択される線状または非線状の構造を有する、請求項69に記載の組成物。

【請求項73】

第1タイプのムチン結合ユニットは、第1水溶性ポリマーの一方または両方の末端にのみ配置される、請求項69に記載の組成物。

【請求項74】

第1水溶性ポリマーはブロックコポリマーである、請求項69に記載の組成物。

【請求項75】

第1水溶性ポリマーはランダムコポリマーである、請求項69に記載の組成物。

【請求項76】

第1水溶性ポリマーは統計コポリマーである、請求項69に記載の組成物。

【請求項77】

第1水溶性ポリマーは、代替コポリマーである、請求項69に記載の組成物。

【請求項78】

第1水溶性ポリマーは、勾配コポリマーである、請求項69に記載の組成物。

【請求項79】

ブロックコポリマーは、ABジブロックコポリマーまたはABAトリブロックコポリマーであり、任意選択で、ムチン結合ユニットは、ABジブロックコポリマーのAブロックまたはABAトリブロックコポリマーのAブロック上に分離されている、請求項78に記載の組成物。

【請求項80】

第1水溶性ポリマーの分子量が約100kDa～10,000kDaである、請求項69に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願に対する優先権の主張>

本出願は、2022年4月29日に出願され、シリアル番号63/336,733を有する「超高分子量ポリマーおよびその製造方法および使用方法」と題する同時係属中の米国仮出願に対する優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。さらに、本出願は、2022年7月14日に出願され、シリアル番号63/368,404を有する「超高分子量ポリマーおよびその製造方法および使用方法」と題する同時係属中の米国仮出願に対して優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

外部環境に対する目の第一防御線は、角膜表面の湿潤上皮細胞の薄い重層層であり、水性および粘液性の涙液膜によって保護されている。眼の健康、耐久性、快適さは、ムチン

10

【0003】

角膜と結膜は、低分子量の膜貫通ムチン（MUC1、MUC4、MUC16、およびMUC20）を発現し、結膜上皮にある杯細胞によって生成される分泌型およびゲル形成型ムチン（MUC2、MUC5AC）を固定している。涙液膜中に存在するムチン（MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC、およびMUC16）は一緒になってゲル層を形成し、眼表面の水分補給と透明性を維持し、潤滑を提供し、まばたき中に角膜と結膜上皮間の癒着を防ぐ役割を果たしている。

20

【0004】

これらのムチンは、グリコカリックスと呼ばれるゲルにまたがるハイドロゲルネットワークを形成し、涙液膜を安定させて涙液の脱水を防いでいる。このゲルネットワークは、化学架橋ではなく、主に物理架橋によって架橋されている。重要なのは、ムチンゲルの弱い物理的架橋と大きなメッシュサイズにより、滑り中の剪断応力が本質的に低く、降伏応力が低い表面が得られることである。物理的な架橋は、降伏応力が超過した状況（例えば、まばたき中）で動的に破壊および修復される。ゲルにまたがるムチンネットワークは、機械的なヒューズのように機能し、下にある上皮細胞に伝達される可能性のある損傷レベルの応力を制限する。

30

【0005】

表1は眼環境中に存在するムチンのリストを示す。この幅広いムチンは、有限の降伏応力と剪断減粘性を備えたゲルスパニングネットワークを作成し、光学インターフェース全体で滑らかで均一な膜厚を維持するシステムとして機能する。ゲル形成性ムチンと可溶性ムチンは角膜上皮細胞によって形成されない。

【0006】

40

50

HGNC ID		シンボル	膜関連	上皮：位置	
23282	MUC20			結膜	角膜
7508	MUC1			結膜	角膜
7514	MUC4			結膜	角膜
15582	MUC16			結膜	角膜
7512	MUC2		ゲル形成	結膜	
7515	MUC5AC		ゲル形成	結膜	
7516	MUC5B		ゲル形成	涙腺	
7518	MUC7		可溶性	涙腺	

分泌性

10

20

30

40

50

【0007】

起きている時間中、目はほとんど休んでおらず、1日に約20,000回まばたきをする。まばたきの間、まぶたのワイパーは最大速度約100mm/sまで加速し、下まぶたに近づき、その後引っ込む。このプロセス全体は、約100ミリ秒で実行される。この動作中にまぶたが角膜に及ぼす接触圧力は直接測定されていないが、1~5kPaのオーダーであると考えられている。

【0008】

角膜上皮、涙液膜、細胞間で分泌されるムチンMUC20を含む眼表面に関連するムチン、およびワックス状脂質層の概略図が、図1 (Fig.1) の挿入図に概略的に示されている。涙液膜（厚さ約5 μ m）は眼表面の角膜上皮細胞（厚さ約55 μ m）を覆っている。脂質ラフト（厚さ50~100nm）は、まぶたの縁にあるマイボーム腺によって生成され、涙液膜の蒸発を妨げ、微細なほこりやゴミが眼の環境に入るのを防ぐと考えられている。挿入図では、分泌型およびゲル形成型ムチン、ならびに可溶性涙液膜ムチンの大きな分子量と複雑な構造も示されている。角膜上皮の超微細構造と重層扁平上皮表面の微絨毛の詳細により、膜結合ムチンMUC1、MUC4、およびMUC16を分泌する表面積が増加する。ドライアイの不快感には、十分許容できる生理学的レベルを超える摩擦剪断応力が関与する根本的な病因がある可能性がある。涙液膜の品質は、これら両方の用途において極めて重要である。

【発明の概要】

【0009】

本開示は、分子量が約10kDa~10,000kDaである少なくとも1種類の水溶性ポリマーを含む組成物、水溶性ポリマーの製造方法、水溶性ポリマーが配置された構造、およびその使用方法を提供する。本開示は、分岐および超分岐水溶性ポリマー、ならびに分岐および超分岐水溶性ポリマーの製造方法を提供する。

【0010】

本発明は、第1水溶性ポリマーを製造する合成方法を提供し、その方法は、逆ミニエマルジョン条件下でフォトイニフター重合を用い、第1水溶性ポリマーを製造するために、バックボーンユニットと少なくとも1つのムチン結合ユニットとを重合することを備える。一態様では、この方法は、低強度の紫外線照射を用いて媒介される無触媒の不均一プロセスである。

【0011】

本開示は、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーを製造する合成方法を提供し、この方法は、バックボーンユニットおよび少なくとも1つのムチン結合ユニットを重合して分

岐または超分岐の第1水溶性ポリマーを形成することを含み、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーは、約10kDa～10,000kDaの分子量を有し、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットおよび少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいての50%より多くの第1水溶性ポリマーを含み、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの最大50%に対して1ユニットを構成し、第1タイプのムチン結合ユニットは、水溶性ポリマーが、ムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの両方の水和、レオロジー、またはそれらの両方を変更する特性を有するように官能化される。またはそれらの組み合わせであり、水和、レオロジー、またはその両方の変更は、粘膜付着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される。

10

【0012】

本開示は、分子量が約10kDa～10,000kDaである第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを含む組成物を提供し、第1分岐または超分岐水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットと少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットとを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて50%より多くの第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを含み、分岐または超分岐第1水溶性ポリマーが形成される場合、バックボーンユニットは、多官能性水溶性モノマーと水溶性単官能性ユニットとの反応生成物であり、多官能性水溶性モノマーのモル%は、単官能性水溶性モノマーのモル%に対して1%未満であり、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1分岐または超分岐水溶性ポリマーの最大50%に対して1ユニットを構成し、第1タイプのムチン結合ユニットは、第1分岐または超分岐水溶性ポリマーが、ムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化されており、水和、レオロジー、またはその両方の変更は、粘膜付着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される。

20

【0013】

本開示は、分子量が約10kDa～10,000kDaである第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを含む組成物を提供し、第1分岐または超分岐水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットおよび少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて50%より多くの第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを含み、バックボーンユニットは、第1イニマーと第2イニマーとの反応生成物であり、第1イニマーと第2イニマーは、ビニル基および重合を開始できる基または重合を開始できる基に変換できる基を含み、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1分岐または超分岐水溶性ポリマーの最大50%に対して1ユニットを構成し、第1タイプのムチン結合ユニットは、第1分岐または超分岐水溶性ポリマーが、ムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有し、水和、レオロジー、またはその両方の変更は、粘膜付着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される。

30

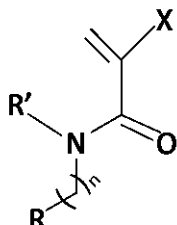
【0014】

本開示は、分子量が約10kDa～10,000kDaの第1水溶性ポリマーを含む組成物を提供し、第1水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットと少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットとを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて50%より多くの第1水溶性ポリマーを含み、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの最大50%に対して1ユニットを構成し、第1タイプのムチン結合ユニットは、第1水溶性ポリマーがムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化され、水和、レオロジー、またはその両方を変更することは、粘膜付着、粘液形成性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成され、バックボーンユニットは、モノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、置換アクリルアミドまたは置換メタクリルアミドからなる群から選択されるか、またはムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み

40

50

、モノマーユニットは、（４－（（２－アクリルアミドエチル）カルバモイル）－３－クロロフェニル）ボロン酸）、（４－（（２－アクリルアミドエチル）カルバモイル）－３－フルオロフェニル）ボロン酸）、（４－（（２－アクリルアミドエチル）カルバモイル）－３－ブromoフェニル）ボロン酸）、（４－（（２－アクリルアミドエチル）カルバモイル）－３－ヨードフェニル）ボロン酸）、１つ以上のボロン酸基を含むモノマー、１つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択され、バックボーンユニットが、以下の構造を有するN-ヒドロキシエチルアクリルアミドであり、



10

nは1～10であり、Rはヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、またはスルホネート基であり、R'はC1～C18の直鎖または分岐アルキル基である。

【図面の簡単な説明】

【0015】

20

本開示は、以下の図面を参照することにより、より良く理解され得る。

【0016】

【図1】FIG 1.1Aは、逆ミニエマルジョン条件下でイニファーター1を使用したDMAのフォトイニファーター重合スキームを示している。FIG 1.1Bは逆ミニエマルジョン重合成分の表現を示している。FIG 1.1CはスキームAとBを示している。スキームAは、一般的なフォトイニファーター(ZC(=S)SR)の光分解による結合切断を示している。スキームBは、2-（エチルチオカルボノチオイルチオ）プロパン酸（イニファーター1）を使用してN,N-ジメチルアクリルアミド（DMA）のフォトイニファーター重合によりポリN,N-ジメチルアクリルアミド（PDMA）を生成することを示している。

【図2】FIG 1.2Aは、表1の説明に従って配合されたエマルジョンを超音波処理後、重合前に撮影した写真である。FIG 1.2Bは、架橋剤としてMBAを使用して重合した後の粒子の数平均（ d_N ）、強度平均（ d_I ）、およびz平均（ d_z ）の流体力学的直径を示すDLSサイズ分布を示している。FIG 1.2CはTEM画像から得られた架橋PDMA粒子（ $n=133$ ）のサイズ分布を示している。FIG 1.2Dは、MBA架橋剤を含むPDMA粒子のTEM画像である。

30

【図3】FIG 1.3Aは、逆ミニエマルジョンフォトイニファーター重合によって調製された分子量が119,000～1,210,000DaのPDMAのSECトレースを示している。重合温度を10℃に下げることによって、分子量1,210,000Da（赤いトレース）に達するポリマーが得られた。FIG 1.3Bは、10-mLシュレンクフラスコ内の重合後のDMAミニエマルジョンシステムの写真を示している。反転すると、溶液は容易に流れる。FIG 1.3Cは、10-mLシュレンクフラスコ内の均一水性媒体（PB中の5M DMA）での重合後DMA重合の写真を示している。反転すると、高粘度溶液は非常にゆっくりと流れる。

40

【図4】FIG 1.4Aは、表1に挙げた条件でイニファーター1によって媒介されたDMA重合のSECトレースを示しており、重合時間が長くなるにつれて溶出時間が短くなることを示している。FIG 1.4Bは、モノマー変換の関数として、実験値と理論値による数平均分子量（ M_n ）とモル質量分散度を示している。FIG 1.4Cは、システム内のラジカルフラックスが一定であることを示す線形擬似一次速度論プロットを示している。FIG 1.4Dは、重合時間の関数としてプロットされた粒子径（ d_z ）を示している。

【図5】FIG 1.5Aは、イニファーター1～4の構造を示している。FIG 1.5Bは、イニファーター1～4のUV-vis吸光度スペクトルと λ_{max} 吸光度を示している。FIG 1.5C

50

は、紫外線なしでシクロヘキサンを添加する前後のPB中のイニファーター1～4のUV吸光度の変化を示している。FIG 1.5Dは、UV照射後のPB中のイニファーター1～4のUV吸光度の変化を示している。FIG 1.5Eは、擬似一次速度論プロットを示し、FIG 1.5Fは、イニファーター1～4を使用して行われた重合のモノマー変換の関数としてプロットされた実験的分子量 (M_n) を示している。

【図6】FIG 1.6Aは、表1に示す条件下でイニファーター3によって媒介されたPDMAおよびPDMA-b-PNMOのSECトレースを示している。逆ミニエマルジョン重合によって調製されたPDMA ($M_{n,exp}=808,000Da$ 、 $M_{n,theo}=880,000Da$ 、 $D=1.44$) は、NMOで鎖延長され、4時間で最終変換率約～99%になった ($M_{n,exp}=2,080,000$ 、 $M_{n,theo}=2,480,000$ 、 $D=1.29$)。FIG 1.6Bは、初期重合前、DMA重合後、NMO/PB溶液をPDMAミニエマルジョンに添加した後、およびPDMA-b-NMO合成後のZ平均粒子径 (d_z) を示している。

【図7】FIG 1.7A-Dは、表1の逆ミニエマルジョン条件下でイニファーター1を使用したDMA重合の時間的制御研究を示している。FIG 1.7Aは、オン-オフ ライト サイクル中の擬似一次速度論プロットとモノマー変換率を時間とともに示している。FIG 1.7Bは、モノマー変換率の増加とともに分子量が増加することを示すSECトレースを示している。FIG 1.7Cは、モノマー変換率の関数としてプロットされた実験的分子量と分散度を示している。 $M_{n,exp}$ は、モノマー変換率とともに直線的に増加し、分散度は重合全体を通じて妥当なままである。FIG 1.7Dは、オン-オフ ライトサイクル中の重合時間の関数としてプロットされた粒子サイズを示している。

【図8】FIG 2.1Aは、連続フローでのN,N-ジメチルアクリルアミド (DMA) の逆ミニエマルジョン光イニファーター重合を示している。FIG 2.1Bは、[DMA]:[光イニファーター]=10,000:1 (モノマー濃度5M、照射時間1時間) のDMAのバッチおよびフロー光イニファーター重合のゲル浸透クロマトグラフィートレースを示している。FIG 2.1Cは、バッチおよびフロー重合の擬似一次速度プロットを示している。フローで行われた重合では、見かけの伝播速度定数 ($k_{p,app}$) が向上している。

【図9】FIG 2.2A-Bは、連続フローでのN,N-ジメチルアクリルアミド (DMA) の逆ミニエマルジョン光イニファーター重合を示している。FIG 2.2Aは、線形擬一次速度論を示し、FIG 2.2Bは、PI1を使用したDMAの連続フロー逆ミニエマルジョン光イニファーター重合からの数平均分子量 (M_n) と、完全変換時の $M_n=1,000,000g/mol$ を目標とする変換率の関数を示している。速度プロットの直線性、変換による分子量の増加、および比較的低いD値は、制御された重合を示している。

【図10】FIG 2.3A-Bは、動的光散乱の結果を示している。FIG 2.3Aは、UV照射なしのさまざまなバッチおよびフローリアクターでのインキュベーション (1時間) 前後の粒子サイズを示し、FIG 2.3Bは、重合前の粒子サイズと、2回および4回の保持時間 (1時間) 後に収集されたサンプルを示している。最終的なポリマー粒子サイズは同等である。

【図11】FIG 2.4は、PI2を介したPDMAおよびPDMA-b-PDMAのGPCトレースを示している。PDMAは、連続フローであって逆ミニエマルジョン条件で調製され、DMAで鎖延長されてPDMA-b-PDMAが生成された。このGPCシステムの空隙容量は10mLであった。

【発明を実施するための形態】

【0017】

定義

便宜上、本発明をさらに説明する前に、本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲で使用される特定の用語をここに集める。本開示は、記載された特定の実施形態に限定されるものではなく、当然ながら変化する可能性があることを理解されたい。また、本明細書で使用されている用語は、特定の実施形態を説明するためだけのものであり、限定するものではないことも理解されるべきである、なぜなら、本開示の範囲は、添付の請求項によってのみ限定されるからである。これらの定義は、開示の残りの部分を考慮して読み取

られ、当業者によって理解されるべきである。別途定義されていない限り、ここで使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者が一般的に理解する意味と同じ意味を持つ。この仕様全体で使用される用語は、特定の場合に特に制限されない限り、以下のように定義される。

【0018】

値の範囲が提示されている場合、その範囲の上限と下限の間にある各介在値（文脈により明らかに別段の定めがない限り、下限のユニットの10分の1まで）、およびその提示された範囲内にあるその他の提示値または介在値は、開示内容に含まれるものと理解される。これらのより小さい範囲の上限と下限は、より小さい範囲に独立して含まれる場合があり、記載された範囲内で特に除外される制限を条件として、開示の範囲内に含まれる。記載された範囲に限界値の1つまたは両方が含まれる場合、含まれる限界値の1つまたは両方を除外する範囲も開示に含まれる。

10

【0019】

本開示を読めば当業者には明らかであるように、本明細書で説明および図示されている個々の実施形態のそれぞれは、本開示の範囲または精神から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から容易に分離したり、組み合わせたりできる個別のコンポーネントおよび特徴を有する。列挙された方法はいずれも、列挙されたイベントの順序で、または論理的に可能な他の順序で実行できる。

【0020】

本開示の実施形態は、特に断りのない限り、当該技術分野の技術範囲内にある化学、生化学、分子生物学、遺伝学などの技術を採用する。このような技術は文献で詳しく説明されている。

20

【0021】

以下の実施例は、当業者に、本明細書に開示され請求されている組成物および化合物を、どのように実行し使用するかについての完全な開示および説明を提供するために提示されている。数値（量、温度など）に関しては正確性を確保するよう努めているが、多少の誤差や偏差が生じる可能性がある。別途記載がない限り、部数は重量部、温度は℃、圧力は大気圧または大気圧付近である。標準温度と標準圧力は20℃と1気圧と定義される。

【0022】

本開示の実施形態を詳細に説明する前に、特に明記しない限り、本開示は特定の材料、試薬、反応材料、製造プロセスなどに限定されるものではなく、変更可能であることを理解されたい。また、ここで使用される用語は、特定の実施形態を説明するためだけのものであり、限定することを意図したものではないことも理解される。本開示では、論理的に可能な場合には、ステップを異なる順序で実行することもできる。

30

【0023】

冠詞「a」、「an」、および「the」は、冠詞の文法上の目的語の1つまたは複数（つまり、少なくとも1つ）を指すために使用される。

【0024】

本明細書において、「約」、「およそ」などは、数値変数に関連して使用される場合、一般に、変数の値、および実験誤差内（例えば、平均値の95%信頼区間内）または示された値の $\pm 10\%$ 以内のいずれか大きい方にある変数のすべての値を指す。

40

【0025】

「comprise」（備える）、「comprising」（含む）、「containing」（含有する）、「characterized by」（特徴とする）という用語、およびそれらの文法的同義語は、包括的かつオープンな意味で使用され、追加の要素が含まれる可能性があることを意味する。「consists of only」（のみで構成される）と解釈されることを意図したものではない。

【0026】

本明細書において、「対象」とは、少なくとも1つの細胞から構成されるあらゆる生物を指す。生物は、例えば、単一の単離された真核細胞や培養された細胞または細胞株のよ

50

うに単純なものから、人間や動物（例えば、脊椎動物、両生類、魚類、哺乳類、例えば、猫、犬、馬、豚、牛、羊、げっ歯類、ウサギ、リス、クマ、霊長類（例えば、チンパンジー、ゴリラ、および人間））などの哺乳類のように複雑なものまで有る。

【0027】

本明細書で使用される「treating」（治療する）および「treatment」（治療）という用語は、一般的に、所望の薬理学的および／または生理学的効果を得ることを指すことができる。この効果は、疾病、症状、または状態を予防または部分的に予防するという点で予防的であってもよいが、必ずしもそうである必要はない。この効果は、疾患、病状、症状、または疾患、障害、または病状に起因する悪影響の部分的または完全な治療という点で治療的である可能性がある。本明細書で使用される「treatment」（治療）という用語には、(a) 疾患にかかりやすい可能性があるが、まだ疾患があると診断されていない対象において疾患が発生するのを防ぐこと、(b) 疾患を阻害すること、すなわち、疾患の進行を止めること、および(c) 疾患を緩和すること、すなわち、疾患および／またはその症状または状態を緩和または改善すること、のいずれか1つ以上が含まれる。本明細書で使用される「treatment」（治療）という用語は、治療的治療のみ、予防的治療のみ、または治療的治療と予防的治療の両方を指す場合がある。治療を必要とする人（治療を必要とする対象者）には、すでに障害を患っている人や、障害を予防する必要がある人が含まれる。本明細書において使用される用語「treating」（治療する）には、疾患、障害または状態を阻害すること、例えばその進行を阻止すること、および疾患、障害または状態を軽減すること、例えば疾患、障害および／または状態の退行を引き起こすことが含まれる。疾患、障害、または状態を治療することは、基礎にある病態生理が影響を受けない場合でも、特定の疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状を改善することを含み得、例えば、鎮痛剤の投与によって対象の痛みを治療するが、そのような薬剤は痛みの原因を治療しない。

【0028】

本明細書において、「preventative」（予防的）および「prevent」（防止する）とは、たとえ診断されていない場合でも、または疾患または状態がまだ臨床段階にない場合でも、疾患または状態が発生する前にそれを阻止または停止することを指す。

【0029】

「ポリマー」には、ホモポリマー、コポリマー（例えば、ブロック、グラフト、ランダムおよび交互コポリマー、ターポリマーなど）、およびそれらのブレンドおよび改変物が含まれるものと理解されるが、これらに限定されない。

【0030】

本明細書において使用される「disease」（疾患）という用語は、身体機能、システム、または臓器の中断、停止、または障害を指す。

【0031】

本明細書において、「derivative」（誘導体）とは1つ以上の化学反応によって親化合物から作られた化合物または分子を指す。

【0032】

議論

本開示は、分子量が約10kDa～10,000kDaである少なくとも1種類の水溶性ポリマーを含む組成物、水溶性ポリマーの製造方法、水溶性ポリマーが配置された構造、およびその使用方法を提供する。本開示は、分岐および超分岐水溶性ポリマー、ならびに分岐および超分岐水溶性ポリマーの製造方法を提供する。

【0033】

一態様では、本開示は、本明細書に提供されるような1つ以上のタイプの水溶性ポリマーを合成するための方法を提供する。水溶性ポリマーは、分子量が約10kDa～10,000kDaのものを調製できる。これらの方法は、不均一逆ミニエマルジョンシステム、エマルジョンの調製および分散の方法、ならびにバッチおよびフローリアクター条件での重合方法によって調製できる。エマルジョン連続相、分散相、界面活性剤、安定剤、モノマー、

10

20

30

40

50

開始剤構造、および結果として得られる水溶性ポリマーの化学的同一性は本明細書に提供され、および／または決定できる。

【0034】

一態様では、不均一逆ミニエマルジョンプロセスは、(1) 低粘度、高固形分の形態で高分子量の水溶性ポリマーを調製する能力；(2) 不活性炭化水素液体有機分散媒体中のビニルモノマーの水溶液の油中水型エマルジョンの形成；(3) 50～500nmの範囲の液滴粒子サイズの形成；(4) ポリマー液滴を形成するため、前記分散媒体中の前記モノマーをラジカル重合すること、の特性の1つ以上を有する。

【0035】

本発明は、高分子量の水溶性ポリマー、ならびに粘液化ネットワークおよび表面のゲル化および機能的生物学的特性の回復のための水溶性ポリマーの応用を提供する。水溶性ポリマーの実施形態は、(1) 粘膜接着：天然ムチンと共有結合または非共有結合相互作用（例えば、非共有結合相互作用は、水素結合、イオン結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、および高分子鎖の絡み合いを含むがこれらに限定されない超分子相互作用として説明できる）を形成できる。(2) 粘液性：水溶性ポリマーとムチンとの相互作用は、通常、可逆的であるべきであり、これらの相互作用は、機械的な力、バックグラウンド加水分解、酸化還元反応、または他の相互作用との交換によって逆転する。(3) 粘液統合：天然ムチンと相互作用する能力と、天然ムチンと同程度の親水性のため、水溶性ポリマーは、ムチンネットワークに統合でき、および／または膜結合ムチンと相互作用できる、との特性の1つ以上を有する。これら3つの特性の組み合わせにより、本発明で説明する材料は、生体内で粘液化表面の水和およびレオロジーを増強できる。本開示の水溶性ポリマーは、急速に可逆的な相互作用を介して、またはムチンとの最小限の数の相互作用のみを形成することによって、ムチンと弱く相互作用するように設計されている。

【0036】

本発明の水溶性ポリマーは、親水性モノマーの重合により合成でき、高水溶性ポリマーが得られる。ある態様において、水溶性ポリマーは、約10kDa～10,000kDa、または約100kDa～10,000kDaの全分子量を有し得る。これらのポリマーの分子量の大部分（例えば、50%より多いまたは約75～99.9重量%）は、バックボーン（例：N,N-ジメチルアクリルアミド）内の不活性な親水性官能基に由来する。モノマーおよび／またはモノマー上の官能基の機能性および／または構造（例：線形または非線形）は、ムチンおよび他のモノマーとの弱い、一時的な、可逆的な相互作用を形成することによって、ムチンゲルの剪断減粘挙動を回復する能力に基づいて選択できる。これらの一時的な相互作用は共有結合（例えば、ボロン酸エステル形成、ジスルフィド形成）または非共有結合（例えば、水素結合、カルボキシレートを経たカルシウム架橋）になる。言い換えれば、ポリマーのユニットの一部はムチン結合ユニットである。一例では、これらの相互作用は、それぞれN,N-ジメチルアクリルアミド、アクリル酸、3-(アクリルアミド)フェニルボロン酸、およびピリジルジスルフィドアクリルアミドからなるポリマーを介して実現できる。さらに、本開示の水溶性ポリマーは、ポリマー全体が水溶性である限り、疎水性モノマーと親水性モノマーの混合物（例えば、アクリレートまたはスチレンとマレイミドの重合による）から構成することもできる。ある態様において、ムチンとの、または本開示の水溶性ポリマー間の一時的な相互作用を担う官能基（例えば、モノマーおよび／または官能基などのムチン結合ユニット）は、典型的には、バックボーン全体にまばらに分布しており、水溶性ポリマーの全分子量の0.1%～25%を構成する。ある態様では、モノマー／官能基の低含有量はポリマーの特定の領域に分離でき、結合官能基はポリマーバックボーンに沿って勾配型で存在するか、またはポリマーの一方または両方の末端（例えば、末端に位置する）の領域に主に分離されるか、またはポリマーの中間領域（例えば、中央に位置する）にのみ分離される。このようにして、ムチン結合ユニットの重量パーセントは、非常に低い（例えば、0.1～1重量パーセント）から、水溶性ポリマーの全体的な分子量の0.1～25重量パーセントの範囲内の任意の値にできる。

【0037】

「water-soluble polymer」（水溶性ポリマー）の「water soluble」（水溶性）という用語は、室温で水に溶けるポリマーを指す。通常、水溶性ポリマーの溶液は、フィルタリング後に同じ溶液によって透過される光の少なくとも約75%、より好ましくは少なくとも約95%を透過する。重量基準で、水溶性ポリマーは、好ましくは少なくとも約35%（重量）が水に溶解し、より好ましくは少なくとも約50%（重量）が水に溶解し、さらに好ましくは約70%（重量）が水に溶解し、さらに好ましくは約85%（重量）が水に溶解する。最も好ましくは、水溶性ポリマーは、約95%（重量）が水に溶解するか、または完全に水に溶解する。

【0038】

一態様において、本開示は、水溶性ポリマーを含む点眼液を提供する。一態様では、本開示は、本明細書に開示される点眼液の治療有効量を眼に投与することを含み、それにより水溶性ポリマーがムチンまたはムチン結合タンパク質と非共有結合相互作用または可逆的共有結合を形成する、対象の眼の状態を治療または予防する方法を提供する。別の態様では、水溶性ポリマーは、構造またはデバイス上に層を形成でき、そのデバイスはムチン環境で使用される。

【0039】

一態様では、組成物は、分子量が約100kDa～10,000kDaである水溶性ポリマー（例えば、線状または非線状）を含む。ある態様において、組成物は他のタイプの水溶性ポリマーを含むことができる。ここでの議論の多くでは「第1水溶性ポリマー」について言及されているが、2種類以上の水溶性ポリマーを含む組成物においては、ここでの「第1水溶性ポリマー」についての説明は、2種類の水溶性ポリマーが化学的に異なる他の種類の水溶性ポリマーにも同様に当てはまることに留意すべきである。

【0040】

第1水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニット（例えば、線状または非線状）と、少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットとを含む。バックボーンユニットは、分子量に基づいて、第1水溶性ポリマーの50%超、または約75～99.9%を構成する。第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて、第1水溶性ポリマーの最大50%または約0.1～25%の1ユニットで構成される。他の態様では、第1水溶性ポリマーは、第2タイプまたは第3タイプのムチン結合ユニットを含むことができる。各タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて、第1水溶性ポリマーの最大25%に対して1ユニット、最大約5%、約0.1～25%、約0.1～20%、約0.1～15%、約0.1～10%、約0.1～5%、または約0.1～1%に対して1官能ユニットであり得る。

【0041】

一実施形態では、第1水溶性ポリマーは、星状、分岐状、超分岐状、
状／ブラシ状、グラフコポリマー、ボトルブラシ状、または環状などの線状または非線状であってもよい。一態様では、第1水溶性ポリマーは、第1分岐水溶性ポリマーまたは超分岐第1水溶性ポリマーであり得る。一実施形態では、第1水溶性ポリマーは、ポリ電解質、ポリ両性電解質、またはポリ両性イオンであり得る。

【0042】

線状ポリマーは、モノマーユニットが連続的かつ一方向に共有結合して単一の連続鎖を形成する高分子構造として定義できる。この構造には、ポリマー鎖間の接続から生じる架橋、側鎖、ネットワーク構造がない。

【0043】

分岐ポリマーは、主要な線状バックボーンから1つ以上の側鎖が伸びた高分子構造として定義できる。例えば、この構造は、重合プロセス中に複数の反応部位を持つモノマーを組み込むことによって生じる。これらの側鎖は、長さ、規則性、密度が変化する可能性があり、線状ポリマーと比較して、より複雑な不均一なトポロジーを形成する。分岐度（DB）は次の式で計算できる。

$$DB = \frac{2D}{2D + L}$$

10

20

30

40

50

ここで、Dは樹状または分岐ユニットのモル当量を表し、Lは線状ユニットのモル当量を表す。ここで、分岐ポリマーは、DBが0より大きく0.4未満であると定義される。

【0044】

超分岐ポリマーは、従来の分岐ポリマーとは異なる樹木のようなトポロジーを特徴とする高分子構造として定義できる。超分岐ポリマーの特徴は、0.4より大きく1未満の高いDBである。

【0045】

ある態様において、バックボーンユニットは、モノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含むことができる。一態様では、第1水溶性ポリマーは、ブロックコポリマー、ランダムコポリマー、統計コポリマー、交互コポリマー、または勾配コポリマーであり得る。ある態様において、第1水溶性ポリマーは、ABジブロックコポリマーまたはABAトリブロックコポリマーなどのブロックコポリマーである。任意に、ムチン結合ユニットは、ABジブロックコポリマーのAブロックまたはABAトリブロックコポリマーのAブロック上で分離される。ある態様では、ABまたはABAブロックコポリマーのAブロックおよびBブロックには、コモノマーユニットの混合物が含まれている。ある態様では、AブロックまたはBブロック内の共単量体ユニットは、交互、ランダム、統計的、または勾配形式で配置できる。別の態様では、コポリマー全体が水溶性である限り、コポリマーの1つ以上のブロックは水不溶性であってもよい。例えば、ABジブロックコポリマーまたはABAトリブロックコポリマーのAブロックまたはBブロックの1つは水不溶性であるが、コポリマー自体は水溶性である。

【0046】

勾配コポリマーは、1つ以上の種類のモノマーユニットを持つポリマーであり、少なくとも1つのモノマーユニットの出現頻度がポリマー鎖に沿って徐々に変化する。統計的コポリマーは、モノマーユニットの連続分布が既知の統計法則に従い、相対的な反応性に基づいたコポリマーである。

【0047】

ある態様において、モノマーユニットは、アクリルアミドモノマー、メタクリルアミドモノマー、アクリレートモノマー、メタクリレートモノマー、スチレンモノマー、ビニルピリジンモノマー、マレイミドモノマー、無水マレイン酸誘導モノマー、ビニルエステルモノマー、ビニルアミドモノマー、ビニルハライドモノマー、またはこれらのいずれかの誘導體から選択できる。特定の態様では、バックボーンユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含むことができ、モノマーユニットは、アクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、N,N-ジアルキルアクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド、N,N-ジアルキルメタクリルアミド、N-アルキルメタクリルアミド、アルキルメタクリレート、アルキルアクリレート、オリゴ（エチレングリコール）アクリレート、オリゴ（エチレングリコール）メタクリレート、オリゴ（エチレングリコール）アクリルアミド、またはオリゴ（エチレングリコール）メタクリルアミド、置換アクリレート（例えば、以下を参照、置換基(R)には、ヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、スルホネート基などの官能基が含まれる）、置換メタクリレート（例えば、以下を参照、置換基(R)には、ヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、スルホネート基などの官能基が含まれる）、置換アクリルアミド（例えば、以下を参照、置換基(R)には、ヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、スルホネート基などの官能基が含まれる）、置換メタクリルアミド（例えば、以下を参照、置換基(R)には、ヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、スルホネート基などの官能基が含まれる）等が挙げられる。具体的な態様では、バックボーンユニットはN,N-ジメチルアクリルアミドである。別の態様では、バックボーンユニットは、以下の構造を有するN-ヒドロキシエチルアクリルアミドである（nは1~10である）。

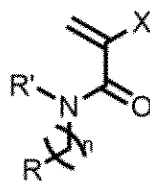
10

20

30

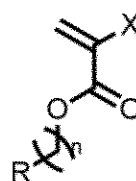
40

50



$X = H \text{ or } CH_3$

R = ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシレート基、スルホネート基など



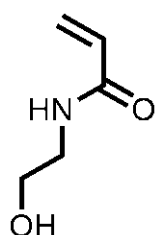
$X = H \text{ or } CH_3$

R = ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシレート基、スルホネート基など

R' = H または C_1-C_{18} の直鎖または分岐アルキル
n=0-18

R' = H または C_1-C_{18} の直鎖または分岐アルキル
n=0-18

10



20

【0048】

ムチン結合ユニットの各タイプ（例えば、第1タイプ、第2タイプ、第3タイプ）は、水溶性ポリマーがムチンベースのポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を持つように官能化できる。水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性は、本明細書に記載されているように、粘膜付着、粘性性、粘液統合、またはそれらの組み合わせを通じて達成できる。

【0049】

ある態様において、ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含むことができ、モノマーユニットには、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、またはジスルフィド結合を形成できる基などの官能基が含まれる。一実施形態では、複数の官能基は、第1水溶性ポリマー中に均質、ランダム、勾配、またはブロック状の順序で分布しており、特定の態様では、水溶性ポリマーの末端に分布している。

30

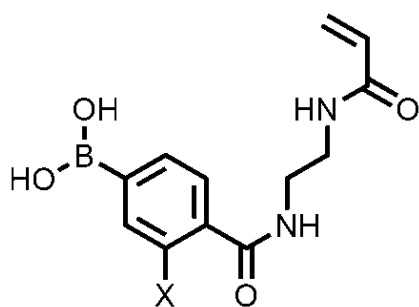
【0050】

各タイプのムチン結合ユニットは、モノマーユニット、またはモノマーユニットを含むコポリマーのセグメントである可能性がある。モノマーユニットは、アクリル酸、メタクリル酸、4-ビニル安息香酸、4-(アクリルアミド)フェニルボロン酸、3-(アクリルアミド)フェニルボロン酸、2-(アクリルアミド)フェニルボロン酸、4-ビニルフェニルボロン酸、3-ビニルフェニルボロン酸、2-ビニルフェニルボロン酸、2-(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-クロロフェニル)ボロン酸)、(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-フルオロフェニル)ボロン酸)、(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-ブロモフェニル)ボロン酸)、(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-ヨードフェニル)ボロン酸)、2-(ピリジン-2-イルジスルファニル)エチルメタクリレート、ピリジジスルフィドエチルアクリレート、ピリジジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジジスルフィドアルキル(例:エチル)メタクリルアミド、2-(ピリジン-2-イルジスルファニル)エチルアクリレート、2-(ピリジン-2-イルジスルファニル)エチルメタクリレート、ま

40

50

たは2-(ピリジン-2-イルジスルファニル)エチルメタクリレート、またはこれらのいずれかの誘導体、またはこれらのいずれかのコポリマー、または以下の構からなる群から選択することができる。

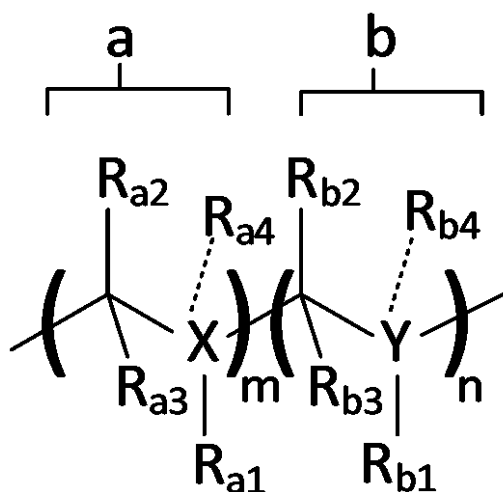


x = F, Cl, Br, I

10

【0051】

ある態様において、第1水溶性ポリマーは以下のような化学構造



20

30

を有することができる。ある態様では、ユニットaはバックボーンユニットであり、mは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの50%より大きいか、または約75~99.9%である。ある態様において、mおよびnは、互いに独立して、約1000~100,000であり得る。ユニットbは、第1タイプのムチン結合ユニットであり、nは、分子量に基づいて、第1水溶性ポリマーの1ユニットに対して最大50%または約0.1~25%（または本明細書で規定されている別の範囲）である。ユニットaとユニットbは互いに異なる。Ra4とRb4の破線は、それぞれXおよびYに基づいてオプションで存在することを示している。

40

【0052】

ある態様において、Ra1, Ra2, Ra3, Ra4, Rb1, Rb2, Rb3およびRb4は、互いに独立して、H, -OR1, -NR1R2, -N+(R1)3, -N+(R1)2(R2), -N+(R1)(R2)(R3), -S(O)2R1, -S(O)2OR1, -S(O)2NR1R2, -NR1S(O)2R2, -NR1C(O)R2, -C(O)R1, -C(O)OR1, -C(O)NR1R2, -NR1C(O)OR2, -NR1C(O)NR1R2, -OC(O)NR1R2, -NR1S(O)2NR1R2, -C(O)NR1S(O)2NR1R2、カテコール、ボロン酸基およびピリジジスルフィド基であり、ここで、各R1、R2およびR3は、独立して、H、または直鎖状もしくは分枝状のC1-18アルキル、ならびに-C(O)OCH2CH2-OH, -C(O)OCH2CH2-N(CH3)2, -C(O)OCH2CH2-N+(CH3)3, -C(O)OCH2CH2-OSO3-, -C(O)OCH2CH2-OSO3H, -C(O)OCH2CH2-SO3-, -C(O)OCH2CH

50

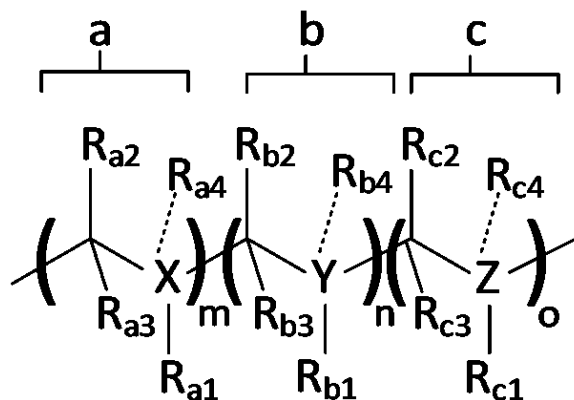
$2-SO_3H$, および $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$, $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ である。

【0053】

ある態様では、XはNまたはCであり、YはCまたはNである。特定の態様では、XとYはCである。

【0054】

別の態様では、第1水溶性ポリマーは、次のような化学構造を有する。



10

ある態様では、ユニットaはバックボーンユニットであり、mは分子量に基づいて第1ポリマーの50%より大きいか、または約75~99.9%である。ある態様において、m、nおよびoは、互いに独立して、約1000~100,000であり得る。ユニットbは、第1タイプのムチン結合ユニットであり、nは、分子量に基づいて、第1ポリマーの1ユニットに対し最大50%または約0.1~24%（または本明細書で規定されている別の範囲）である。ユニットcは、第2タイプのムチン結合ユニットであり、oは、分子量に基づいて、第1ポリマーの1ユニットに対し最大50%または約0.1~24%（または本明細書で規定されている別の範囲）である。ユニットaとユニットbは互いに異なるか、または、ユニットa、ユニットb、ユニットcは互いに異なる。Ra4, Rb4, およびRc4の破線は、それぞれX、Y、Zに基づいてオプションで存在することを示している。ある態様において、ユニットcは、例えばムチン結合に関与すること、または、バックボーンの親水性をさらに高める（例えば、電荷を導入する）役割を担うことができる。

20

30

【0055】

ある態様において、Ra1, Ra2, Ra3, Ra4, Rb1, Rb2, Rb3, Rb4, Rc1, Rc2, Rc3およびRc4は、互いに独立して、H, $-OR_1$, $-NR_1R_2$, $-N^+(R_1)_3$, $-N^+(R_1)_2(R_2)$, $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2R_2$, $-NR_1C(O)R_2$, $-C(O)R_1$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)NR_1R_2$, $-NR_1C(O)OR_2$, $-NR_1C(O)NR_1R_2$, $-OC(O)NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$, $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$, カテコール、ボロン酸基およびピリジルジスルフィド基であり、ここで、各R1、R2およびR3は、独立して、H、または直鎖状もしくは分枝状のC1-18アルキル、ならびに $-C(O)OCH_2CH_2-OH$, $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$, $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$, $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$, および $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$, $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ である。

40

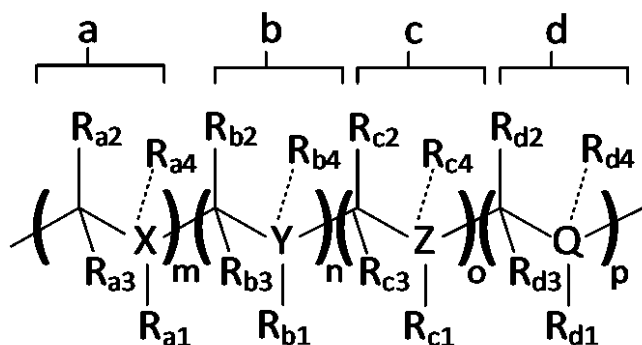
【0056】

ある態様では、XはNまたはCであり、YはCまたはNであり、ZはNまたはCである。特定の態様では、X、Y、およびZはCである。

【0057】

別の態様では、第1水溶性ポリマーは、次のような化学構造を有する。

50



10

ある態様では、ユニットaはバックボーンユニットであり、mは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの50%より大きいか、または約75~99.9%である。ある態様において、m、nおよびoは、互いに独立して、約1000~100,000であり得る。ユニットbは、ムチン結合ユニットの第1タイプであり、nは、分子量に基づいて第1ポリマーの1ユニットで最大50%または約0.1~24%である。ユニットcは、第2タイプのムチン結合ユニットであり、oは、分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約0.1~24%である。ユニットdは、第3タイプのムチン結合ユニットであり、oは、分子量に基づいて、第1水溶性ポリマーの1ユニットに対して最大50%、または約0.1から24%である。ユニットaとユニットbは互いに異なっているとしてもよく、ユニットa、ユニットb、およびユニットcは互いに異なっているとしてもよく、ユニットa、ユニットb、ユニットc、およびユニットdは互いに異なっているとしてもよい。Ra4、Rb4、Rc4およびRd4の破線は、それぞれX、Y、Z、およびQに基づいてオプションで存在することを示している。ある態様において、ユニットcおよび/またはユニットdは、例えばムチン結合に関与したり、バックボーンの親水性をさらに高める（例えば、電荷を導入する）役割を担ったりできる。

20

【0058】

ある態様において、Ra1、Ra2、Ra3、Ra4、Rb1、Rb2、Rb3、Rb4、Rc1、Rc2、Rc3、Rc4、Rd1、Rd2、Rd3およびRd4は、互いに独立して、H、-OR1、-NR1R2、-N+(R1)3、-N+(R1)2(R2)、-N+(R1)(R2)(R3)、-S(O)2R1、-S(O)2OR1、-S(O)2NR1R2、-NR1S(O)2R2、-NR1C(O)R2、-C(O)R1、-C(O)OR1、-C(O)NR1R2、-NR1C(O)OR2、-NR1C(O)NR1R2、-OC(O)NR1R2、-NR1S(O)2NR1R2、-C(O)NR1S(O)2NR1R2、カテコール、ボロン酸基およびピリジルジスルフィド基であり、ここで、各R1、R2およびR3は、独立して、H、または直鎖状もしくは分枝状のC1-18アルキル、ならびに-C(O)OCH2CH2-OH、-C(O)OCH2CH2-N(CH3)2、-C(O)OCH2CH2-N+(CH3)3、-C(O)OCH2CH2-OSO3-、-C(O)OCH2CH2-OSO3H、-C(O)OCH2CH2-SO3-、-C(O)OCH2CH2-SO3H、および-C(O)N(H)C((CH3)2)CH2SO3-、-C(O)N(H)C((CH3)2)CH2SO3Hである。

30

【0059】

ある態様では、XはNまたはCであり、YはCまたはNであり、ZはNまたはCであり、QはNまたはCである。特定の態様では、X、Y、Z、およびQはCである。

40

【0060】

一態様では、本開示の水溶性ポリマーは、水性可逆不活性化ラジカル重合によって調製できる（Chem、2017、2(1)、93-101を参照）。一実施形態では、ポリマー材料は、キサントゲン酸交換（MADIX）重合による高分子設計によって調製される。一実施形態では、ポリマー材料はフォトイニフーター重合によって調製される。分子量が制御されたこれらの材料は、原子移動ラジカル重合やニトロキシド媒介重合などの他の制御ラジカル重合によって得ることができる。さらに、これらの材料は、従来のラジカル重合、アニオン重合、カチオン重合、開環重合、開環メタセシス重合によって得ることができる。

【0061】

50

特に、本開示は、バックボーンユニット（例えば、線状または非線状）および少なくとも1つのムチン結合ユニットを重合して第1水溶性ポリマーを形成することによって、本明細書で提供される第1水溶性ポリマーを製造する合成方法を提供する。重合は、ラジカル重合、従来のラジカル重合、可逆的不活性化ラジカル重合、可逆的付加開裂連鎖移動（RAFT）重合、キサントゲン酸の交換による高分子設計（MADIX）重合、フォトイニフアーター重合、原子移動ラジカル重合（ATRP）、または安定フリーラジカル重合（SFRP）であり得る。

【0062】

トリチオカーボネートによって開始される典型的なフォトイニフアーター重合は次のとおりである。 $M_n 5.00 \times 10^6 \text{ g/mol}$ をターゲットとする。DMA（394mg, 3.97mmol）とトリチオ炭酸イニフアーター（1.00mg/mLジメチルスルホキシド（DMSO）原液から20.0 μg , 7.45 (10^{-5} mmol)）を10mLシュレンクフラスコで水（1.70mL, 2M [DMA]）に溶解し、内部標準としてN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（0.100mL）を加えた。イニフアーターの原液は、今後の使用に備えて2~6°Cで保存した。アルゴンを重合溶液に20分間吹き込んだ。反応容器を強度7.0mW/cm²の紫外線（UV）光源から2.50cm離れた場所に配置し、照射により重合を開始した。モノマーの変換率は、DMF（s, 1H, 8.02ppm）に対するDMAビニルピーク（d, 1H, 5.60ppm）の消失をモニタリングする¹H NMR分光法によって決定した。各反応アリコートは、凍結乾燥により乾燥され、分子量特性評価の少なくとも24時間前にSEC溶媒（1mg/mL）に溶解された。

【0063】

フォトイニフアーター重合による高分子量ブロックコポリマーの製造能力を示す鎖延長重合の例を以下に示す。DMA（417mg, 4.20mmol）とトリチオカーボネートイニフアーター（0.100mg, 3.72 (1.00mg/mL DMSOストック溶液から 10^{-4} mmol)）を10mLシュレンクフラスコで水（3.70mL 1M [DMA]）に溶解し、内部標準としてDMF（0.100mL）を加えた。アルゴンを重合溶液に20分間吹き込み、反応容器を強度7.0mW/cm²のUV光源から2.50cmの位置に配置し、照射により重合を開始した。反応物を24時間照射し、少量を取り出して、DMF（s, 1H, 8.02ppm）に対するビニル、DMAピーク（d, 1H, 5.60ppm）の消失をモニタリングすることにより、¹H NMR分光法でモノマー変換率を決定し、SECで分子量を特徴付けた。ポリ（DMA）（PDMA）第1ブロックの重合は、モノマー変換率が95%を超えた。DMA（420mg, 4.24mmol）を水（3.10mL）、DMF（0.100mL）および前述のPDMA重合混合物に溶解した。アルゴンを粘性溶液に20分間吹き込み、照射により鎖延長が開始された。

【0064】

一態様では、高分子量（例えば、約1,000,000または本明細書に記載の分子量に準じる）の水溶性ポリマーは、逆（油中水）エマージョンフォトイニフアーター重合によって製造される。DMA、NVPなどのモノマー、および本明細書で説明されているものすべてを含むその他の水溶性モノマーは、これらのタイプのプロセスに適している。目標の1つは、ここで説明するようなコンタクトレンズや眼科用製剤に、濡れ性が非常に高い表面を作ることである。バッチシステムと連続フローシステムの両方が、本明細書および実施例に記載されている。

【0065】

さまざまな態様について説明してきたが、次に、製造方法に関する追加の詳細を示す。一態様では、本開示は、逆ミニエマルジョン条件下でのフォトイニフアーター重合による超高分子量水溶性ポリマーの合成を含む。この方法は、低強度の紫外線照射を利用して触媒を使用しない不均一プロセスとなり、速い重合速度、優れた分子量制御、ポリマー末端基の高い忠実度、時間制御、高度な構造、そして最も重要な粘度制御を実現する。本明細書および実施例に記載されているように、界面活性剤、補助安定剤、およびイニフアーター剤の種類に基づいて重合条件を改良し、室温で分子量が1,000,000Daを超えるアクリルアミドホモポリマーおよびブロックコポリマーを実現した。明確に定義された超高分子

量ポリマーに対するこのアプローチは、高粘度の1つ以上の複雑さを克服し、最終的なスケールアップを容易にできる。このプロセスは、たとえばバッチまたは連続フロー条件下で実行できる。不均一逆ミニエマルジョンプロセスを使用する方法は、(1) 低粘度、高固形分の高分子量の水相溶性ポリマーを調製する能力；(2) 不活性化炭化水素液体有機分散媒体中のビニルモノマーの水溶液の油中水型エマルジョンの形成；(3) 50～500nmの範囲の液滴粒子サイズの形成；(4) ポリマー液滴を形成するため、前記分散媒体中の前記モノマーをラジカル重合すること、の特性の少なくとも1つを備える。

【0066】

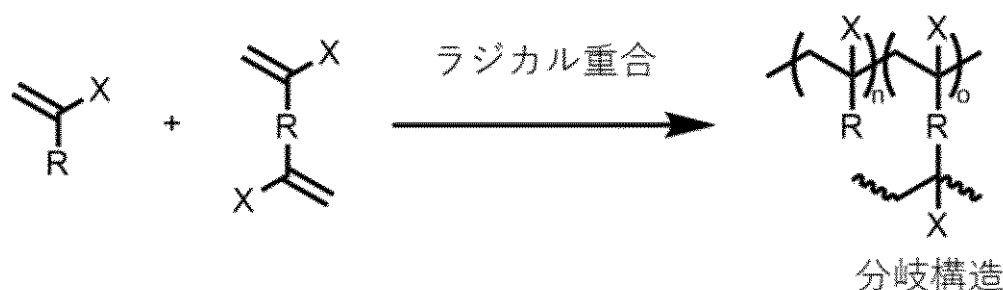
特定の実施形態では、第1水溶性ポリマーは、分岐炭化水素または超分岐炭化水素などの非線形であってもよい。重合は、ラジカル重合、従来のラジカル重合、自己縮合ビニル重合（SCVP）、可逆的不活性化ラジカル重合、可逆的付加開裂連鎖移動（RAFT）重合、キサントゲン酸の交換による高分子設計（MADIX）重合、イニフーター重合、原子移動ラジカル重合（ATRP）、または安定フリーラジカル重合（SFRP）であり得る。

【0067】

分岐構造を得るために、単官能性（すなわち、1つのビニル基または直線重合可能な官能基を含む）水溶性モノマー（例えば、N,N-ジメチルアクリルアミド（DMA）、N-ヒドロキシエチルアクリルアミド（HEAm）、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）、アクリル酸（AA）等）または水溶性モノマーの任意の混合物を、多官能性（すなわち、ラジカル重合が可能な2つ以上のビニル基または他の官能基を含む）水溶性モノマー（例えば、N,N'-メチレンビスアクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）ジメタクリレート、ポリ（エチレングリコール）ジアクリレート）、ポリ（エチレングリコール）ジアクリルアミド、N-〔トリス-（3-アクリルアミドプロポキシメチル）-メチル〕アクリルアミド等と共重合できる。ここで、ビニル基は、官能基 $H_2C=CHR$ から誘導され、重合すると延長されたアルカン鎖 $(-CH_2-CHR)_n$ を生成するものとして定義される。

【0068】

これらの方法で得られる分岐ポリマーおよび超分岐ポリマーの分子量は10kDaから10,000kDaの範囲になる。マクロ的なゲル化を起こさずにこれらの分子量を達成するには、多官能モノマーを単官能モノマーに対して低いモル%（単官能モノマーに対して1%未満）の比率で組み込む必要がある。この方法で調製されたポリマーの分岐度は0より大きく0.4未満である。次の図は分岐ポリマーの形成を示している。



$n = 99-99.9\%$ $n = \text{単官能モノマー}$
 $o = 0.1-1\%$ $o = \text{多官能モノマー}$

$x = H, Me$

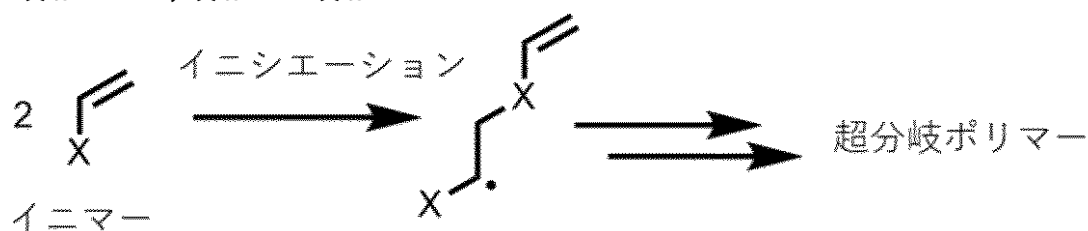
【0069】

分岐ポリマーは次のように調製した：1000mL反応容量の重合を、DMSO/水15/85 w/w%中、固形分5%で実施した。単官能モノマーをDMSOに加えた後、水を加えて完全に溶解するまで攪拌する。この溶液を反応器に移し、多官能モノマーとラジカル開始剤を

順番に加える。溶液を窒素で150 mL/分で25分間パージし、その後40 mL/分でパージして窒素雰囲気を維持する。典型的な反応では、単官能モノマーに対して0.15 mol%以下の多官能モノマーと0.25 mol%のラジカル開始剤が使用される。一般的な反応の温度スケジュールは、16～56℃の加熱ランプ2時間；56℃の保持10時間；56～16℃の冷却ランプ2時間である。

【0070】

別の実施形態では、自己縮合ビニル重合（SCVP）を使用して、イニマー（すなわち、ビニル基と、重合を開始できる基、または重合を開始できる基に変換できる基（RAFT重合の場合はチオカルボニルチオ基、ATRPの場合はハロゲンなど）を含む分子）の重合を通じて超分岐ポリマーを合成できる。ビニル基の反応による重合、および結果として生じるオリゴマーは、イニマー上のペンダント開始中心の反応によって段階的に成長するように連結され、高度に分岐した構造を形成する。ここで、ビニル基は、官能基 $\text{H}_2\text{C}=\text{CHR}$ から誘導され、重合すると延長されたアルカン鎖 $(-\text{CH}_2-\text{CHR})_n$ を生成するものとして定義される。以下に示す反応では、Xは1～20個の炭素、1～10個の炭素、または1～6個の炭素（例えば、直鎖状、分岐状、環状、芳香族、およびそれらの組み合わせ）であり、炭素結合と一致するXの位置に基づいて適切な量の水素（例： $-\text{CH}_2-$ 、 $(-\text{CH}_2)_{n=1-20}$ 又は1-10、又は1-6又は $-\text{CH}_3$ ）が含まれてよい。



【0071】

我々はSCVPを経由してこれらのポリマーを合成していないが、このポリマー構造への合成経路としては非常に一般的であるため、これを含めることにした。

【0072】

これらの方法で得られる分岐ポリマーまたは超分岐ポリマーの分子量は10 kDaから10,000 kDaである。SCVPによって合成されたポリマーの分岐度（DB）は0.4より大きく1未満である。セグメント化超分岐ポリマーとして知られるDB 0.01～0.4のポリマーも、SCVPまたはその他の重合方法によって合成できる。

【0073】

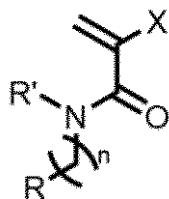
モノマー：

ある態様において、モノマーユニットは、アクリルアミドモノマー、メタクリルアミドモノマー、アクリレートモノマー、メタクリレートモノマー、スチレンモノマー、ビニルピリジンモノマー、マレイミドモノマー、無水マレイン酸由来モノマー、ビニルエステルモノマー、ビニルアミドモノマー、ビニルハライドモノマー、置換アクリルアミド、置換メタクリルアミド、またはこれらのいずれかの誘導体のうちの1つ以上であり得る。特定の態様では、バックボーンユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含むことができ、モノマーユニットは、アクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、N,N-ジアルキルアクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド、N,N-ジアルキルメタクリルアミド、N-アルキルメタクリルアミド、アルキルメタクリレート、アルキルアクリレート、オリゴ（エチレングリコール）アクリレート、オリゴ（エチレングリコール）メタクリレート、オリゴ（エチレングリコール）アクリルアミド、またはオリゴ（エチレングリコール）メタクリルアミド、他の置換アクリレート（例えば、置換(R)には、ヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、スルホネート基などの官能基が含まれる）、他の置換メタクリレート（例えば、置換(R)には、ヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、スルホネート基などの官能基が含まれる）から1つ以上である

。具体的な態様では、バックボーンユニットはN,N-ジメチルアクリルアミドである。

【0074】

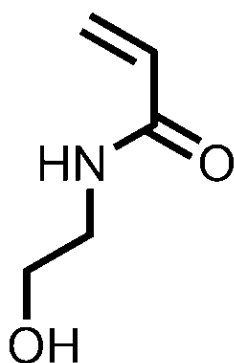
別の態様では、バックボーンユニットは、以下の構造を有するN-ヒドロキシエチルアクリルアミドである（nは1～10である）。



10

R = ヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、スルホネート基など

R' = C₁-C₁₈ 直鎖または分岐アルキル



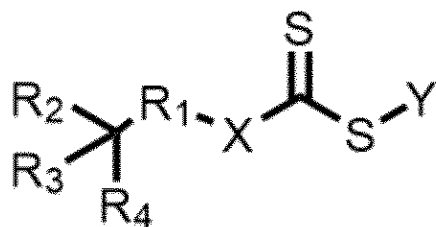
20

【0075】

フォトイニフーター／開始剤／波長／強度：

30

一態様では、フォトイニフーター重合は、逆ミニエマルジョンプロセスを介して高分子量ポリマーを合成するために使用できる。フォトイニフーターの例としては、化学式が次の光開始剤、連鎖移動剤、連鎖停止剤が挙げられる。



40

ここで、R₁は炭素原子数1～12の二価アルキル基であり、R₂およびR₃はそれぞれ独立して水素または炭素原子数1～12のアルキル基であり、R₄は-H、-OHまたは-COOHであり、Xは-S、-Oまたは-NHを表し、Yはビニルモノマー間でラジカル付加を活性化できる官能基を表す。ある態様において、複数のフォトイニフーターは、R₂、R₃、R₄および／またはYのいずれかを介して化学的に結合していてもよい。

【0076】

フォトイニフーター重合では、照射ステップによって光重合が開始される。使用される光開始剤に応じた照射波長は、使用される化学物質および所望の結果に基づいて、当業

50

者によって決定できる。波長は、たとえば、可視スペクトルまたは紫外線（UV）スペクトルになる。開始剤システムは適切な波長を吸収すると活性中心を生成できるため、波長の選択は開始剤システムの選択に依存する（同様に、開始剤システムの選択は、上で説明したように、必要な照明波長に依存する場合がある）。照射は時間的にも空間的にも行うことができる。照射により活性中心の時間的および空間的生成を決定できる。時間的照射により、重合の開始から終了までの時間を決定できる。たとえば、照射は連続的でも断続的でもよい。照射強度を調整することでラジカル生成速度に影響を与えることができる。

【0077】

一実施形態では、ポリマー材料はフォトイニフーター重合によって調製できる。分子量が制御されたこれらの材料は、可逆的付加フラグメンテーション連鎖移動重合、原子移動ラジカル重合、ニトロキシド媒介重合などの他の制御ラジカル重合法によっても得ることができる。さらに、これらの材料は、従来のラジカル重合、アニオン重合、カチオン重合、開環重合、開環メタセシス重合によって得ることができる。

【0078】

バッチ／フロー：

逆ミニエマルジョン重合は、バッチ反応器内で、または、管状反応器内で、連続フロー条件下で実施できる。

【0079】

バッチ反応器とは、反応が行われ、反応が終わるまで何も追加または除去されないタイプの容器を指す。この出願の文脈では、光が反応溶液全体に均一に分散されるように、任意のバッチリアクターを使用できる。約50～500nm程度のミニエマルジョン液滴は、バッチ反応器に添加する前に超音波処理によって形成できる。インライン混合装置を使用することで、約50～500nmのサイズ範囲のミニエマルジョン液滴を連続フローで形成し、その後バッチ反応器に集めて重合できる。形成されたミニエマルジョンは、その後、バッチ反応器内で所定の波長と強度で照射され、重合が開始される。バッチ反応器の温度は通常約20℃に維持されるが、重合は約7～70℃の温度で行うことができる。

【0080】

逆ミニエマルジョン重合の実施形態は以下のとおりである：

一般的な重合は次のように実施した：NaCl（60mg，1.0mmol）、リン酸緩衝液（PB，pH=8，0.49mL）、DMA（500mg，5.0mmol，0.52mL）、イニフーター1（PB中の10mg/mL溶液から10.6μL，0.106mg，0.000504mmol）、DMF（100μL）、シクロヘキサン（10g）、およびSpan 60（150mg，0.35mmol）を20mLバイアルに混合した。分散相中のDMA濃度は5Mであり、[DMA]：[イニフーター]比は、10,000：1であった。水相（DMA、PB、DMF、およびイニフーター）は、全体の反応の9.3重量%であった。連続相はシクロヘキサン（89重量%）であった。Span 60は全体の反応の1.3%を占めた。NaClは、DMAおよびPBに対して6wt%の濃度で添加された。

【0081】

サンプルは、超音波プローブ（振幅20%、15秒オン、5秒オフ、1/4インチのチップ）を使用して20mLバイアル内で15分間超音波処理された。この時点で、サンプルはシュレンクフラスコ（使用した場合）に移されるか、サンプルバイアルはセプタムでキャップされる。サンプルはアルゴンで30分（10mLシュレンク）または40分（20mLバイアル）脱気された。重合を開始するために光源がオンになった。ファンを使用してセットアップを冷却し、温度を30℃にキープした。全体を通して1,000rpmの撹拌速度が使用された。サンプルはDLS、NMR、SECを使用して分析された。

【0082】

ある態様では、連続フローまたは連続モードでの処理とは、ポリマー製品が連続的に受け取られる、中断のない一連の操作を指す。フローリアクターには、少なくとも、(1) シリンジポンプや蠕動ポンプなど、反応物をリアクターに送る1つの方法、(2) リアクターへの1つの入口、(3) ガラス、フッ素化プラスチックチューブ、または他の適切な

材料で作られた一定の内径を持つコイル状のフローチューブを含む1つのリアクターチャンバー、(4) 重合を開始できる照射源を含むリアクターチャンバー、および／または、(5) 反応物が管状リアクターから出て、結果として生じるポリマーが収集される1つの出口が含まれる。別の態様では、複数のフローリアクターを連結して、第1リアクターの後にモノマーをインラインで追加することにより、ブロックコポリマーを合成できる。次に、混合溶液を別の反応チャンバー内で照射し、ブロックコポリマーを生成する。

【0083】

一態様では、インライン混合装置を使用することにより、約50～500nmのサイズ範囲のミニエマルジョン液滴を連続流で形成できる。別の態様では、連続フロー反応器に添加する前に超音波処理によってミニエマルジョン液滴を形成できる。形成されたミニエマルジョンは、その後、連続管状反応器に送られ、所定の波長と強度で照射されて重合が開始される。管状反応器の温度は通常約20℃に維持されるが、重合は約7～70℃の温度で行うことができる。

【0084】

連続フロー反応器設計の実施形態：

簡単に入手できる実験材料を使用して、特注の連続フロー反応器を構築した。1Lのアルミニウム溶剤ドラムの上部を取り外し、ドラムの側面に1/16インチODチューブ用の穴を開けた。下部の内側には、5mのWaveform Lighting real UV LEDストリップが並べられている。LEDストリップの測定出力は1.0mW/cm²であった。6フィートの1/16インチOD、0.03インチID PTFEチューブ (Darwin Microfluidics) をアルミニウムカラムに巻き付けてリアクターの中央に配置し、リアクターの容量を0.834mLにした。重合溶液は、NE-300シリンジポンプ (New Era Pump Systems Inc.) を使用して供給され、シリンジは、PEEK 1/4-28平底継手と1/4-28メス-メスLuerロックアダプター (IDEX Health & Science) を使用してフッ素ポリマーチューブに接続した。周囲温度を維持するために、リアクターの上部にファンが設置された。

【0085】

連続フロー反応の実施形態：

一般的な重合は次のように実施した：NaCl (60mg, 1.0mmol)、リン酸緩衝液 (PB, pH=8, 0.49mL)、DMA (500mg, 5.0mmol, 0.52mL)、イニフーター1 (PB中の10mg/mL溶液から10.6μL, 0.106mg, 0.000504mmol)、DMF (100μL)、シクロヘキサン (10g)、およびSpan 60 (150mg, 0.35mmol) を20mLバイアルに混合した。分散相中のDMA濃度は5Mであり、[DMA]：[イニフーター]比は、10,000：1であった。水相 (DMA, PB, およびDMF) は、全体の反応の11重量%であった。連続相はシクロヘキサン (89重量%) であった。NaClは、DMAおよびPBに対して6wt%の濃度で添加された。

【0086】

サンプルは、超音波プローブ (振幅20%, 15秒オン, 5秒オフ、1/4インチのチップ) を使用して20mLバイアルで15分間超音波処理された。サンプルバイアルは、隔壁で蓋をされていた。サンプルをアルゴンで30分間脱気し、溶液を10mLシリンジに移し、シリンジポンプに配置した。溶液は13.9μL/分でポンプによって送られ、合計保持時間は1時間にした。サンプルはリアクターチューブから出るときに収集され、DLS, NMR およびSECを使用して分析した。

【0087】

さまざまな混合／分散方法：

ミニエマルジョンの調製にはさまざまな技術が利用できる。ある態様では、開始材料および使用される方法の性質、ならびに所望のエマルジョンの種類に応じて、形成には単一のステップまたは一連の連続したステップが含まれる。一般に、従来のエマルジョン、ナノ／ミニエマルジョン、さらにはマイクロエマルジョンの形成に使用される方法は、高エネルギー法と低エネルギー法の2つのカテゴリに分類でき、これらは、それぞれ機械的プロセスと化学的プロセスとも呼ばれている¹。高エネルギー法では、高圧ホモジナイザー

、マイクロフルイダイザー、磁気攪拌機、機械攪拌機、固定床ミキサーなどの機械装置を使用する。これらの機械的プロセスにより、強力な破壊力が発生し、分散相が小さな液滴に分解される。ナノ／ミニエマルジョンを形成するための低エネルギー法には相反転法が含まれ、システムの化学的挙動を利用した液滴の自発的な形成に依存する。ナノ／ミニエマルジョンを形成するための一般的な低エネルギー法には、転相温度（PIT）と転相組成（PIC）の利用が含まれる。²

【0088】

一態様では、ミニエマルジョンを形成する方法は、連続相を提供するステップ、前記連続相に安定剤（すなわち界面活性剤）を分散させるステップ、モノマーを含む第2（分散）相を提供するステップ、および、分散法によってミニエマルジョンを形成するように適合された方法で第2相を第1相に添加するステップを含み得、ここで、ミニエマルジョンは、平均直径が1 μm未満の乳化粒子を含み、前記乳化粒子は、多層および/または球状である。

10

【0089】

代表的な高エネルギー分散法：

●二相溶液に機械的エネルギーを入力して、平均直径が1 μm以下のエマルジョン液滴を生成し、ここで、前記乳化粒子は多層および/または球状である。

- 高圧ホモジナイザー
- マイクロフルイダイザー
- 高剪断攪拌（磁気および機械）
- 固定床ミキサー

20

【0090】

低エネルギー法の実施例

●二相性溶液の化学的性質（組成および/または温度など）を操作して、平均直径が1 μm以下のエマルジョン液滴を生成し、ここで、前記乳化粒子は多層構造および/または球状である。

- 転相温度法^a
- 位相反転合成法^a
- 油水界面における気泡の破裂³
- 蒸発熟成⁴

30

【0091】

以下は「ナノエマルジョン：低エネルギー法による形成」⁵からの引用である。

^aこれらの方法は、乳化プロセス中に起こる相転移によって放出される化学エネルギーを利用する。これらの相転移は、多くの場合、界面活性剤膜の曲率が正から負へ、またはその逆に反転することを伴うが、平均曲率がゼロの界面活性剤膜を持つ構造（例えば、二連続マイクロエマルジョンまたはラメラ液晶相）からの転移が、ナノエマルジョンの形成において重要な役割を果たすことが示されている。相転移は、温度の変化（温度によって引き起こされる界面活性剤の自発曲率の変化に基づく相反転温度法，PIT）または組成の変化（相反転組成法，PIC）によって引き起こされる。PIT法は、温度変化に敏感な界面活性剤、つまり、温度変化によってポリオキシエチレン鎖の水和が変化し、その結果としてその曲率が変化するポリオキシエチレン型非イオン界面活性剤にのみ適用できる。PIC法では、一定温度での乳化中に組成の変化によって相転移を誘発するため、エトキシシル化型以外の界面活性剤にも適用できる。⁵

40

【0092】

(1) Acosta, E. (2009).

Bioavailability of nanoparticles in nutrient and nutraceutical delivery. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 14(1), 3–15

(2) Wang, Y. (2014).

Preparation of Nano- and Microemulsion using Phase Inversion and Emulsion Titration Methods.

50

(3) Roche, J., et al., Nanoemulsions obtained via bubble bursting at a compound interface.

<https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1312/1312.3369.pdf>

(4) Fryd, M., Mason, T., The Journal of Physical Chemistry Letters, Time-Dependent Nanoemulsion Droplet Size Reduction By Evaporative Ripening. 2010 1 (23), 3349-3353. 10.1021/jz101365h <https://doi.org/10.1021/jz101365h>

(5) Solans, C., et al., Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. 10.1016/j.cocis. 2012.07.003

【0093】

10

乳化剤：

乳化剤の主な作用は2つあり、相間の界面張力を低減することと、相間にバリアを形成することである。形成されるエマルジョンの種類（水中油型：O/W，または油中水型：W/O）を制御できる。これは、乳化剤の親水性親油性バランス（HLB）数値によって示される。HLB数が低い乳化剤および／または界面活性剤はより優れたW/Oエマルジョンを形成するが、HLB数が高い乳化剤および／または界面活性剤はより優れたO/Wエマルジョンを形成する。多くの場合、高HLB数と低HLB数の乳化剤／界面活性剤を組み合わせることで、システムのHLBを最適化し、界面張力を最も効果的に低減してW/OまたはO/W液滴を得ることができる。一般的な乳化剤には界面活性剤が含まれ、イオン性または非イオン性に分類できる。

20

界面活性剤 (非イオン性)	HLB	界面活性剤 (イオン性)	HLB
Brij 010	12.4	オレイン酸ナトリウム	18
SP Brij S2 MBAL	4.9	オレイン酸カリウム	20
Brij S721	15.5	ビス(2-エチルヘキシル)スルホコハク酸ナトリウム	10.5
Brij 30	9.5	オクタデカン酸ナトリウム	18
Brij 35	16.9	ドデカン酸ナトリウム	21
Brij 52	5	オクタン酸ナトリウム	23
Brij 58	16	ドデシル硫酸ナトリウム	40
Brij 92	4		
Brij 93	4.9		
Brij 97	12		
Span 20	8.6		
Span 40	6.7		
Span 60	4.7		
Span 80	4.3		
Span 85	1.8		
Tween 20	16.7		
Tween 40	15.6		
Tween 60	14.9		
Tween 80	15		
Tween 85	11		

30

40

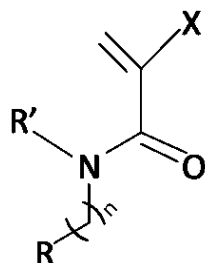
【0094】

50

以下は、本開示の態様を示す。

【0095】

本発明は、第1水溶性ポリマーを製造する合成方法を提供し、その方法は、逆ミニエマルジョン条件下でフォトイニファーター重合を用い、第1水溶性ポリマーを形成するために、バックボーンユニットと少なくとも1つのムチン結合ユニットを重合することを含む。この方法は、低強度の紫外線照射を利用して行われる、触媒を使用しない不均一プロセスである。不均一逆ミニエマルジョンプロセスには、以下の特性のうちの1つが含まれる：(1) 低粘度、高固形分の形態で高分子量の水相溶性ポリマーを調製する能力；(2) 不活性化水素液体有機分散媒体中のビニルモノマーの水溶液の油中水型エマルジョンの形成；(3) 50～500nmの範囲の粒子サイズの液滴の形成；または(4) ポリマー液滴を形成するため、前記分散媒体中の前記モノマーをラジカル重合すること。第1水溶性ポリマーは、分子量が約10kDa～10,000kDaであり、第1水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットと少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットとを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて50%より多くの第1水溶性ポリマーを含み、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの最大50%に対して1ユニットを構成し、第1タイプのムチン結合ユニットは、水溶性ポリマーがムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化され、水合、レオロジー、またはその両方を変更することは、粘膜接着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される。バックボーンユニットは、モノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、アクリルアミドモノマー、メタクリルアミドモノマー、アクリレートモノマー、メタクリレートモノマー、スチレンモノマー、ビニルピリジンモノマー、マレイミドモノマー、無水マレイン酸誘導モノマー、ビニルエステルモノマー、ビニルエーテルモノマー、ビニルアミドモノマー、ビニルアミンモノマー、ビニルハライドモノマー、置換アクリルアミド、置換メタクリルアミド、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される。バックボーンユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、アクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、N,N-ジアルキルアクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド、N,N-ジアルキルメタクリルアミド、N-アルキルメタクリルアミド、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、ポリ（エチレングリコール）アクリルアミド、およびポリ（エチレングリコール）メタクリルアミドからなる群から選択される。バックボーンユニットはN,N-ジメチルアクリルアミドである。バックボーンユニットが、以下の構造を有するN-ヒドロキシエチルアクリルアミドであり、



nは1～10であり、Rはヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、またはスルホネート基であり、R'はC1～C18の直鎖または分岐アルキル基である。第1水溶性ポリマーは、星状、分岐状、超分岐状、環状、グラフコポリマー、またはボトルブラシ状からなる群から選択される線状または非線状の構造を有する。第1水溶性ポリマーは、分岐または超分岐からなる群から選択される非線形の構造を有する。ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、アクリル酸、メタクリル酸、4-ビニル安息香酸、4-（アクリルアミド）フェニルボロン酸

、3-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、2-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、4-ビニルフェニルボロン酸、3-ビニルフェニルボロン酸、2-ビニルフェニルボロン酸、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリレート、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、または2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-クロロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-フルオロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ブromoフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ヨードフェニル）ボロン酸）、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体を含む。ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットには、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、1,2-ジオール基、1,3-ジオール基、ジスルフィド結合を形成できる基、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される官能基を含む。第1水溶性ポリマーは、第2タイプのムチン結合ユニットを含み、第2タイプのムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、アクリル酸、メタクリル酸、4-ビニル安息香酸、4-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、3-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、2-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、4-ビニルフェニルボロン酸、3-ビニルフェニルボロン酸、2-ビニルフェニルボロン酸、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリレートからなる群から選択される。2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、または2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-クロロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-フルオロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ブromoフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ヨードフェニル）ボロン酸）、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれか1つの誘導体であり、第1タイプのムチン結合ユニットは、第2タイプのムチン結合ユニットとは異なる。第1水溶性ポリマーが第3タイプのムチン結合ユニットを含み、第3タイプのムチン結合ユニットがモノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットが、アクリル酸、メタクリル酸、4-ビニル安息香酸、4-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、3-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、2-（アクリルアミド）フェニルボロン酸、4-ビニルフェニルボロン酸、3-ビニルフェニルボロン酸、2-ビニルフェニルボロン酸、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキルメタクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリレート、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、または2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-クロロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-フルオロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ブromoフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-

10

20

30

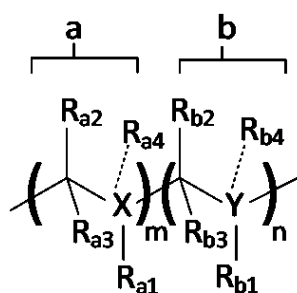
40

50

3-ヨードフェニル) ボロン酸)、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体を含み、第1タイプのムチン結合ユニットは第2タイプのムチン結合ユニットとは異なり、第2タイプのムチン結合ユニットは、ムチン結合ユニットは、1つ以上のピリジルジスルフィド基、またはこれらいずれかの誘導体を含む第3タイプのムチン結合ユニットモノマーとは異なる。第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約5%に対して1つの官能ユニットを含み、第2タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約5%に対して1つの官能ユニットを含み、第3タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約5%に対して1つの官能ユニットを含む。第1タイプのムチン結合ユニットが、第1水溶性ポリマーの一方または両方の末端にのみ位置している。第1水溶性ポリマーはブロックコポリマーである。第1水溶性ポリマーはランダムコポリマーである。第1水溶性ポリマーは統計的コポリマーである。第1水溶性ポリマーが代替コポリマーである。第1水溶性ポリマーが勾配コポリマーである。ブロックコポリマーがABジブロックコポリマーまたはABAトリブロックコポリマーであり、任意選択でムチン結合ユニットがABジブロックコポリマーのAブロックまたはABAトリブロックコポリマーのAブロック上に分離されている。第1水溶性ポリマーは以下に示す化学構造を有し、

10

20

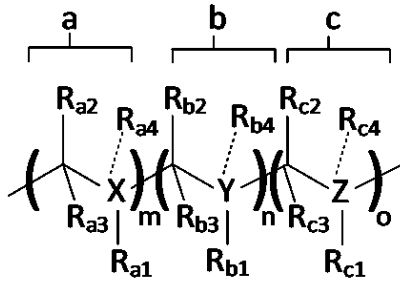


ユニットaはバックボーンユニットであり、mは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの50%より大きくなる値であり、ユニットbは第1タイプのムチン結合ユニットであり、nは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約50%に対して1ユニットであり、ユニットaおよびユニットbは互いに異なり、 R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} および R_{b4} は、互いに独立して、H, $-OR_1$, $-NR_1R_2$, $-N^+(R_1)_3$, $-N^+(R_1)_2(R_2)$, $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2R_2$, $-NR_1C(O)R_2$, $-C(O)R_1$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)NR_1R_2$, $-NR_1C(O)OR_2$, $-NR_1C(O)NR_1R_2$, $-OC(O)NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$, $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$, カテコール、ボロン酸基、ピリジルジスルフィド基、にすることができ、ここで、 R_1 , R_2 および R_3 は、それぞれ独立してHまたは直鎖または分岐状の C_{1-18} アルキル、並びに、 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$, $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$, $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$, $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$, および $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$, $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$, であり、XはC、YはCである。第1水溶性ポリマーは以下に示す化学構造を有し、

30

40

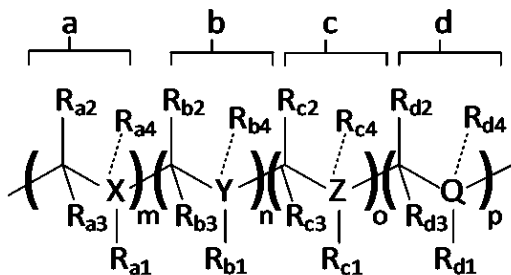
50



10

ユニットaはバックボーンユニットであり、mは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの50%より大きく、ユニットbは第1タイプのムチン結合ユニットであり、nは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約50%に対して1ユニットであり、ユニットcは第2タイプのムチン結合ユニットであり、oは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約50%に対して1ユニットであり、ユニットaとユニットb互いに異なり、 R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} および R_{b4} は、互いに独立して、H, $-OR_1$, $-NR_1R_2$, $-N^+(R_1)_3$, $-N^+(R_1)_2(R_2)$, $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2R_2$, $-NR_1C(O)R_2$, $-C(O)R_1$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)NR_1R_2$, $-NR_1C(O)OR_2$, $-NR_1C(O)NR_1R_2$, $-OC(O)NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$, $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$, カテコール、ボロン酸基、ピリジルジスルフィド基、にすることができ、 R_1 , R_2 および R_3 は、それぞれ独立してHまたは直鎖または分岐状の C_{1-18} アルキル、並びに、 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$, $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$, $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$, $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$, および $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$, $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$, であり、XはC、YはC、ZはCである。第1水溶性ポリマーは以下に示す化学構造を有し、

20



30

ユニットaはバックボーンユニットであり、mは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの50%より大きくなる値であり、ユニットbは第1タイプのムチン結合ユニットであり、nは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約50%に対して1ユニットであり、ユニットcは第2タイプのムチン結合ユニットであり、oは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約50%に対して1ユニットであり、ユニットdは第2タイプのムチン結合ユニットであり、pは分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの約50%に対して1ユニットであり、ユニットaとユニットb互いに異なり、 R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} , R_{b1} , R_{b2} , R_{b3} および R_{b4} は、互いに独立して、H, $-OR_1$, $-NR_1R_2$, $-N^+(R_1)_3$, $-N^+(R_1)_2(R_2)$, $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2R_2$, $-NR_1C(O)R_2$, $-C(O)R_1$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)NR_1R_2$, $-NR_1C(O)OR_2$, $-NR_1C(O)NR_1R_2$, $-OC(O)NR_1R_2$, $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$, $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$, カテコール、ボロン酸基、ピリジルジスルフィド基、にすることができ、 R_1 , R_2 および R_3 は、それぞれ独立してHまたは直鎖または分岐状の C_{1-18} アルキル、並びに、 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$, $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$, $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$, $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$, $-C$

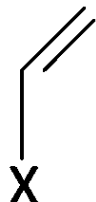
40

50

(O)OCH₂CH₂-SO₃H, および -C(O)N(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃⁻, -C(O)N(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃H, であり、XはC、YはC、ZはC、QはCである。第1水溶性ポリマーの分子量が約10kDa~10,000kDaである。

【0096】

本開示は、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーを製造する合成方法を提供し、この方法は、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーを形成するため、バックボーンユニットと少なくとも1つのムチン結合ユニットとを重合することを含み、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーは、約10kDa~10,000kDaの分子量を有し、分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットおよび少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて50%より多くの第1水溶性ポリマーを含み、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの最大50%に対して1ユニットを構成し、第1タイプのムチン結合ユニットは、水溶性ポリマーが、ムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの両方の水和、レオロジー、またはそれらの両方を変更する特性を有するように官能化されており、水和、レオロジー、またはその両方の変更は、粘膜接着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される。重合は、カチオン重合、アニオン重合、開環重合、または配位重合である。重合は、ラジカル重合、従来のラジカル重合、自己縮合ビニル重合(SCVP)、可逆的不活性化ラジカル重合、可逆的付加開裂連鎖移動(RAFT)重合、キサントゲン酸の交換による高分子設計(MADIX)重合、イニフーター重合、原子移動ラジカル重合(ATRP)、または安定フリーラジカル重合(SFRP)である。分岐または超分岐の第1水溶性ポリマーが形成されるとき、バックボーンユニットは、多官能性水溶性モノマーと水溶性単官能性ユニットとの反応生成物であり、多官能性水溶性モノマーのモル%は、単官能性水溶性モノマーのモル%に対して1%未満である。単官能性水溶性モノマーは、1つのビニル基または線状重合が可能な官能基を含み、多官能性水溶性モノマーは、2つ以上のビニル基またはラジカル重合が可能な官能基を含む。単官能性水溶性モノマーは、N,N-ジメチルアクリルアミド(DMA)、N-ヒドロキシエチルアクリルアミド(HEAm)、または2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)から選択される。単官能性水溶性モノマーはN,N'-メチレンビスアクリルアミドである。重合は自己縮合ビニル重合(SCVP)であり、超分岐の第1水溶性ポリマーを形成し、バックボーンユニットは第1イニマーと第2イニマーの反応生成物であり、第1イニマーと第2イニマーはビニル基と、重合を開始できる基または重合を開始できる基に変換できる基とを含む。第1イニマーおよび第2イニマーは、独立して以下の構造から選択され、



XはCH₃である。超分岐第1水溶性ポリマーは、分岐度(DB)が0.4より大きく1未満である。分岐第1水溶性ポリマーは、分岐度(DB)が0より大きく0.4未満である。ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットには、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、1,2-ジオール基、1,3-ジオール基、ジスルフィド結合を形成可能な基、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される官能基が含まれる。ムチン結合ユニットは、アクリル酸、メタクリル酸、4-ビニル安息香酸、4-(アクリルアミド)フェニルボロン酸、3-(アクリルアミド)フェニルボロン酸、2-(アクリルアミド)フェニルボロン酸、4-ビニルフェニルボロン酸、3-ビニルフェニルボロン酸、2-ビ

ニルフェニルボロン酸、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、ピリジルスルフィドエチルアクリレート、ピリジルスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルスルフィドアルキル（例、エチル）メタクリルアミド2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリレート、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルアクリルアミド、2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、または2-（ピリジン-2-イルジスルファニル）エチルメタクリレート、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-クロロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-フルオロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ブロモフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ヨードフェニル）ボロン酸）、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体を含む。ムチン結合ユニットには、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、1,2-ジオール基、1,3-ジオール基、およびジスルフィド結合を形成できる基からなる群から選択される官能基を含む。

10

【0097】

単官能水溶性モノマーは、1つのビニル基または線状重合が可能な官能基を含み、多官能水溶性モノマーは、2つ以上のビニル基またはラジカル重合が可能な官能基を含む。単官能性水溶性モノマーは、N,N-ジメチルアクリルアミド（DMA）、N-ヒドロキシエチルアクリルアミド（HEAm）、または2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）から選択される。単官能性水溶性モノマーはN,N'-メチレンビスアクリルアミドである。超分岐第1水溶性ポリマーは、分岐度（DB）が0.4より大きく1未満である。分岐した第1水溶性ポリマーは、分岐度（DB）が0.4未満であるが0より大きい。第1タイプのムチン結合ユニットは、第1水溶性ポリマーの一方または両方の末端にのみ配置される。第1水溶性ポリマーはブロックコポリマーである。第1水溶性ポリマーはランダムコポリマーである。第1水溶性ポリマーは統計コポリマーである。第1水溶性ポリマーは、代替コポリマーである。第1水溶性ポリマーは、勾配コポリマーである。ブロックコポリマーは、ABジブロックコポリマーまたはABAトリブロックコポリマーであり、任意選択で、ムチン結合ユニットは、ABジブロックコポリマーのAブロックまたはABAトリブロックコポリマーのAブロック上に分離されている。第1水溶性ポリマーの分子量は約100kDa~10,000kDaである。

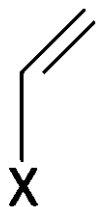
20

30

【0098】

本開示は、分子量が約10kDa~10,000kDaである第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを含む組成物を提供し、第1分岐または超分岐水溶性ポリマーは、複数のバックボーンユニットおよび少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて50%より多くの第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを含み、バックボーンユニットは、第1イニマーと第2イニマーとの反応生成物であり、第1イニマーと第2イニマーは、ビニル基および重合を開始できる基または重合を開始できる基に変換できる基を含み、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて50%より多くの第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを含み、第1タイプのムチン結合ユニットは、第1分岐または超分岐水溶性ポリマーが、ムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化され、水和、レオロジー、またはその両方の変更は、粘膜接着、粘性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成される。第1イニマーおよび第2イニマーは、独立して以下の構造から選択され、

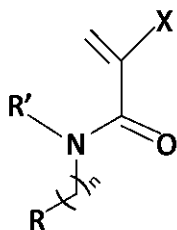
40



XはCH₃である。超分岐第1水溶性ポリマーは、分岐度（DB）が0.4より大きく1未満である。分岐した第1水溶性ポリマーは、分岐度（DB）が0.4未満であるが0より大きい。第1タイプのムチン結合ユニットは、第1水溶性ポリマーの一方または両方の末端にのみ配置される。第1水溶性ポリマーはブロックコポリマーである。第1水溶性ポリマーはランダムコポリマーである。第1水溶性ポリマーは統計コポリマーである。第1水溶性ポリマーは、代替コポリマーである。第1水溶性ポリマーは、勾配コポリマーである。ブロックコポリマーは、ABジブロックコポリマーまたはABAトリブロックコポリマーであり、任意選択で、ムチン結合ユニットは、ABジブロックコポリマーのAブロックまたはAB AトリブロックコポリマーのAブロック上に分離されている。第1水溶性ポリマーの分子量は約100kDa～10,000kDaである。

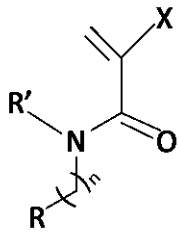
【0099】

本開示は、分子量が約10kDa～10,000kDaである第1分岐または超分岐水溶性ポリマーを含む組成物を提供し、第1水溶性ポリマーには、複数のバックボーンユニットと、少なくとも1つの第1タイプのムチン結合ユニットを含み、バックボーンユニットは、分子量に基づいて50%より多くの第1水溶性ポリマーを含み、第1タイプのムチン結合ユニットは、分子量に基づいて第1水溶性ポリマーの最大50%に対して1ユニットを構成し、第1タイプのムチン結合ユニットは、第1水溶性ポリマーがムチンポリマー、第2水溶性ポリマー、またはそれらの組み合わせの水和、レオロジー、またはその両方を変更する特性を有するように官能化されており、水和、レオロジー、またはその両方を変更することは、粘膜接着、粘液性、粘液統合、またはそれらの組み合わせによって達成され、バックボーンユニットは、モノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、置換アクリルアミドまたは置換メタクリルアミドからなる群から選択され、または、ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-クロロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-フルオロフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ブロモフェニル）ボロン酸）、（4-（（2-アクリルアミドエチル）カルバモイル）-3-ヨードフェニル）ボロン酸）、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択され、バックボーンユニットが、以下の構造を有するN-ヒドロキシエチルアクリルアミドであり、



nは1～10であり、Rはヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、またはスルホネート基であり、R'はC1～C18の直鎖または分岐アルキル基である。バックボーンユニットは、モノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユ

ットは、置換アクリルアミドまたは置換メタクリルアミドからなる群から選択され、ムチン結合ユニットは、モノマーユニットまたはモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-クロロフェニル)ボロン酸)、(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-フルオロフェニル)ボロン酸)、(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-ブromoフェニル)ボロン酸)、(4-(2-アクリルアミドエチル)カルバモイル)-3-ヨードフェニル)ボロン酸)、1つ以上のボロン酸基を含むモノマー、1つ以上のジスルフィド形成基を含むモノマー、またはこれらのいずれかの誘導体からなる群から選択される。バックボーンユニットはモノマーユニットおよびモノマーユニットを含むコポリマーを含み、モノマーユニットは、置換アクリルアミドまたは置換メタクリルアミドからなる群から選択され、バックボーンユニットが、以下の構造を有するN-ヒドロキシエチルアクリルアミドであり、



nは1~10であり、Rはヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、またはスルホネート基であり、R'はC1~C18の直鎖または分岐アルキル基である。第1水溶性ポリマーは、星状、分岐状、超分岐状、環状、グラフコポリマー、またはボトルブラシ状からなる群から選択される線状または非線状の構造を有する。第1タイプのムチン結合ユニットは、第1水溶性ポリマーの一方または両方の末端にのみ配置される。第1水溶性ポリマーはブロックコポリマーである。第1水溶性ポリマーはランダムコポリマーである。第1水溶性ポリマーは統計コポリマーである。第1水溶性ポリマーは、代替コポリマーである。第1水溶性ポリマーは、勾配コポリマーである。ブロックコポリマーは、ABジブロックコポリマーまたはABAトリブロックコポリマーであり、任意選択で、ムチン結合ユニットは、ABジブロックコポリマーのAブロックまたはABAトリブロックコポリマーのAブロック上に分離されている。第1水溶性ポリマーの分子量は約100kDa~10,000kDaである。

【0100】

実施例 1

逆ミニエマルジョン条件下でのフォトイニフーター重合による超高分子量水溶性ポリマーの合成について説明する。触媒を使用しない不均一プロセスは、低強度のUV照射を使用して行われ、急速な重合速度、優れた分子量制御、ポリマー末端基の高い忠実度、時間制御、高度な構造、そして最も重要な粘度制御を実現する。界面活性剤、補助安定剤、イニフーター剤の性質を考慮して重合条件を改良し、室温で分子量が1,000,000Daを超えるアクリルアミドホモポリマーおよびブロックコポリマーを実現した。明確に定義された超高分子量ポリマーに対するこのアプローチは、高粘度の複雑さを克服し、最終的なスケールアップを容易にする。

【0101】

イントロダクション：

不均一重合システムは、世界中のポリマー製造プロセスの約5分の1を占めている。¹⁻³不均一重合が普及しているのは、粘度制御、熱伝達の改善、高い伝播速度、高分子量ポリマーを製造できる等の利点があるためである。^{3,4}これらの利点は、主に、連続相内の安定した液滴に不溶性モノマーが分散することから生じ、液滴の位置で重合が起こり、連続相が発熱重合のヒートシンクとして機能する。重要なのは、バルク重合システムや溶液重合システムとは異なり、エマルジョンの粘度は連続相の粘度とほぼ同じであり、成長す

るポリマーの分子量によって大きく影響されないことである。

【0102】

不均一重合は、独特の速度論と急速な成長速度を示し、活発な研究分野であり続けている^{1,4-16}。ミニエマルジョン重合は、コロイド安定性の向上と液滴サイズおよび組成の均一化という、多くのリビング重合システムの制御向上に関連する特性により特に興味深いものである^{9,17-20}。ミニエマルジョン内では、最初にモノマーの小さな粒子が形成され、重合の場所として機能する。直径50~500nmの粒子の高エネルギー界面を生成するには、通常、強い剪断が必要である^{17,21}。したがって、界面を安定化させる必要があり、通常は界面活性剤の含有量を増やし、液滴間のモノマーの拡散と粒子の凝集を制限するために補助安定剤を追加する²¹。このアプローチにより、ミニエマルジョンモノマー液滴を可逆的不活性化ラジカル重合(RDRP)、例えば、可逆的付加-開裂連鎖移動(RAFT)重合、原子移動ラジカル重合(ATRP)、ニトロキシド媒介重合(NMP)等のナノリアクターとして使用することが可能になった^{9,17,22-27}。注目すべきは、これらのナノリアクター内での増殖速度の向上と停止の制限により、制御された超高分子量ポリマーの形成が容易になることであるが、^{20,28}これは合成高分子化学者にとって依然として課題であり焦点となっている。²⁹⁻³⁸

10

【0103】

フォトイニフーター重合は、1,000,000Daを超える、よく制御された超高分子量(UHMW)ポリマーを合成するために、我々が採用した追加のRDRP技術である^{30,31}。開始剤、転移剤、および停止剤として機能できる特定の試薬はイニフーターと呼ばれ、1980年代初頭にOtsuによって制御されたポリマーの合成のために最初に研究された^{39,40}。基本構造 $ZC(=S)SR$ のチオカルボニルチオフォトイニフーターは、可視光または紫外線の照射によりホモリティック結合光分解を起こし、2つのラジカルを生成する：1つは重合を開始できるラジカル($R\cdot$)、もう1つは可逆的停止が可能な安定したラジカル($Z(C=S)S\cdot$)として機能し、変性連鎖移動を可能にするチオカルボニルチオ末端基を生成する(図1のFIG 1.1C、スキームAおよびB)⁴¹⁻⁴⁷。これらの重合には、フォトイニフーター以外の外因性開始剤は必要としない。これらのシステムでは、光の強度を単純に調整するだけで、時間的な制御も可能になる。

20

【0104】

証拠によれば、可逆的終結と退化的転移プロセスの両方がフォトイニフーター重合の制御に重要であり、その主なメカニズムはイニフーターの構造に応じて変化する^{31,48,49}。条件(すなわち、高 k_p モノマー、適切な溶媒、高モノマー濃度、高粘度、外因性開始剤なし)を慎重に選択すると、重合速度(R_p)と停止速度(R_t)の比をこれまでにないほど高め、超高分子量種の形成を促進できる^{30,31,37,50,51}。特に、超高分子量ポリマーの合成の結果として生じる高粘度は、停止などの拡散制御二分子反応の速度を抑制するのに役立ち、超高分子量(10^5-10^7 Da)の明確に定義されたポリマーをターゲットにする場合に重要な要素であることが示されている。残念ながら、このような鎖長へのアクセスを可能にするためには、粘度が非常に高くなるため、このようなアプローチの最終的なスケールアップが制限される可能性がある。フォトイニフーター重合は、(ミニ)エマルジョンシステムでの研究が非常に限られていたが^{25,52-55}、後者の利点(高粘度がナノスケールの反応粒子に限定される)を考慮すると、このようなアプローチは超高分子量ポリマーのスケラブルな合成に大きな可能性を秘めている可能性がある。我々は考えた。

30

40

【0105】

ここでは、逆ミニエマルジョン条件下で適切に制御されたUHMWポリマーの形成にフォトイニフーター重合を使用する方法を紹介する。不均一系の使用により、溶液全体の粘度が制限されると同時に、重合発熱の緩和にも役立つ。フォトイニフーター重合をミニエマルジョンシステムに変換することは、UHMWポリマーに対するこのアプローチを拡張可能かつ産業的に重要なものにするための重要なステップとなり、凝集剤、コアセルベート、タンパク質模倣物、フォトニック材料、エラストマーの製造を含む多くの分野で

50

の有用性を促進する可能性がある^{35,37,46,56-58}。

【0106】

最初に、常温での逆ミニエマルジョン条件下でのフォトイニフーター重合を用いたUHMW ($> 10^6$ Da) ポリ(N,N-ジメチルアクリルアミド) (PDMA) の合成に対するさまざまな実験条件の影響を探ろうとした(図1のFIG 1)。吸収を制限し、イニフーターの光分解速度を最大化するために、UVカットオフが低い反応成分を選択した。さらに、重合を効果的に媒介するためには、水相内に留まる適切な水溶性と反応性を備えたチオカルボニルチオイニフーターを選択することが重要であった。また、直径約150nm程度の安定した粒子を生成できる界面活性剤と補助安定剤を特定しようと努め、これにより、制御された鎖長と分散性、優れた鎖末端忠実度、および光重合に関連するオン/オフの時間的制御を備えたUHMWポリマーへのアクセスが可能になった。

10

【0107】

我々の当初の目標は、DMAの重合のためのナノリアクターとして機能する、連続有機相に分散した安定した水滴を含むミニエマルジョンを形成することであった。シクロヘキサンは水と混和せず、紫外線吸収率が低いため、連続有機相として選択された。分散相は、リン酸緩衝液(PB, pH=8)、N,N-ジメチルアクリルアミド(DMA)、2-(エチルチオカルボノチオイルチオ)プロパン酸(イニフーター1)、および内部標準N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)で構成され、¹H NMR分光法によるモノマー変換の測定を可能とした。最初に、[DMA]:[イニフーター]比を10,000:1に選択し、水相内で[DMA]=5Mとして、約1,000,000Daの明確に定義されたポリマーをターゲットにした(図1中のFIG 1.1A)。反応成分を15分間超音波処理することによってミニエマルジョンが形成された。

20

【0108】

ソルビタンモノステアレート(Span 60)は、従来の水中油型エマルジョンの一般的な界面活性剤であるため、液滴サイズと安定性の研究のための界面活性剤として採用された。Span 60は、小さな親水性ソルビタンヘッドに結合した大きな17-炭素疎水性テールを持ち、重合を妨げる可能性のある不飽和結合やUV発色団を含まない。界面活性剤の含有量を5、7.5、10、12.5、15重量%(分散相に対して)とし、18時間のUV照射後の粒子サイズと安定性を試験した(表S1)。粒子サイズは動的光散乱(DLS)によってモニターされ、界面活性剤の負荷範囲全体にわたって直径120~140nmの粒子が確認された。しかし、界面活性剤の含有量が5および7.5wt%と低い濃度では、重合中に顕著な巨視的沈殿が発生した。界面活性剤の負荷量が10および12.5wt%の場合、ごくわずかな沈殿が見られ、界面活性剤の負荷量が15wt%の場合、顕著な沈殿は見られなかった。粒子の安定性を改善するために、Span 60を別の界面活性剤であるTween 60と混合することも試みた(表S2)。しかし、親水性成分が大きいTween 60を添加すると、DLSによる初期の粒子サイズの増加と最終的なマクロ的な相分離によって証明されるように、粒子の安定性が低下した。オストワルド熟成による粒子の不安定化を制限するための補助安定剤として塩化ナトリウムもシステムに導入された(表S3)²¹。NaClは、重合初期にDLSによる液滴分散度の減少からわかるように、粒子の安定性を高めることが観察された。最適化された塩と界面活性剤当量を使用した重合サンプルを表1に示す。

30

40

【0109】

表1 30℃、1000RPM攪拌速度でのDMAの最適化された逆ミニエマルジョン重合の条件

フェーズ	反応成分	モル 当量	重量 パーセント ^a	質量 (mg)
分散型 (水性)	DMA	10,000	-	500
	イニファーター	1	-	0.106
	PB pH 8	-	-	500
	NaCl	-	6	60
	DMF	-	-	106
界面活性剤	Span 60	-	15	150
連続 (有機)	シクロヘキサン	-	-	10,000

10

^a 分散相中のモノマーと水の総質量に対する重量パーセント

20

【0110】

図2のFIG 1.2Aに示すように、未反応のエマルジョンは超音波処理後に光学的に透明であった（FIG 1.2A）。溶液の透明度は、システム内のナノスケールの液滴サイズ（図2のFIG 1.2B～1.2D）、限られた固形分含有量、およびシクロヘキサンと5M DMA分散相の屈折率が類似していることに依存する^{1,59}。分散相のDMA濃度を5Mから2Mに下げると、液滴サイズが小さく、分散相と連続相の質量比が同じであるにもかかわらず、不透明な溶液となった。

【0111】

逆ミニエマルジョンシステムの粒子サイズは透過型電子顕微鏡（TEM）を用いて調査された（図2のFIG 1.2C, 1.2D）。ドロップキャストおよびイメージング中の粒子の安定性を確保するために、架橋剤N-メチレンビスアクリルアミド（MBA）がDMAに対して8mol%の濃度でモデル重合に含められた。架橋剤により、TEMサンプルの準備に適した安定したポリマー粒子が得られた。TEMで測定した数平均直径（dN）は78nmで、DLSで測定したdNの85nmと比較的よく一致した。

30

【0112】

最適化された逆ミニエマルジョン条件下でイニファーター1を使用して、約1,000,000Daの超高分子量ポリマーを合成できた（図3のFIG 1.3A）。サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）データは、高分子量のポリマーの合成がより困難であることを示唆しており、これはおそらく界面活性剤による連鎖移動反応に起因すると考えられる。注目すべきことに、分子量1,210,000Daのポリマーは、温度を30℃から10℃に下げることによって生成可能であり、これは連鎖移動の発生と一致する可能性がある観察結果である。すべての重合において、システム全体の粘度は低いままであり、溶液は容易に流れ、磁気攪拌子で簡単に攪拌できた（図3のFIG 1.3B）。比較すると、ミニエマルジョンの分散相を模倣した条件で、PB pH 8でDMAを均一水性重合すると、UHMW PDMAの高濃度により高粘度の溶液が生成された（図3のFIG 1.3C）。

40

【0113】

この不均一重合アプローチの制御された性質についてさらに理解を深めるために、イニファーター1を介した重合をさらに詳細に調査した（図4のFIG 1.4）。完全な変換率で分子量1,000,000Daを目標とする重合の場合、実験的な数平均分子量は変換率の関数として増加し、分散度は重合全体を通じて妥当な値（D<1.4）を維持した（図4のFIG

50

1.4A, B)。さらに、線形擬似一次速度論プロットは、ラジカル濃度が高いモノマー変換率まで一定であることを示した(図4のFIG 1.4C)。DLS分析により、ミニエマルジョンシステムで予想されるように、重合中に粒子径が大きく変化しないことが明らかになったが(図4のFIG 1.4D)、低い変換率では、粒子サイズのわずかな(可逆的な)増加が一貫して観察された。

【0114】

フォトイニフーター重合は可逆的終結と変性連鎖移動の組み合わせによって制御され^{31,48,49}、特定の重合条件に対してイニフーターを選択する際には考慮が必要である。そこで、逆ミニエマルジョン条件下での重合制御への影響を調べるために、他のイニフーターを検討した(図5のFIG 5A、5B、S9～S13)。イニフーターが水性媒体中
10
で重合を効果的に開始し、媒介するためには、加水分解に対して安定であり、重合の場所、すなわち水およびモノマーを含む液滴に効果的に分配されるのに十分な水溶性を持っている必要がある^{17,60,61}。

【0115】

トリチオカーボネートの加水分解は重合制御に有害な影響を及ぼす可能性があるため、イニフーター1～5(図5のFIG 1.5A)の加水分解安定性はUV-vis分光法を使用してモニターされた^{17,62,63}。PB中の各イニフーターについてUV吸収スペクトルとモル吸光係数を決定した。イニフーター1～4をPBに溶解し、UV-vis分光法で18時間モニタリングしたところ、その間、イニフーター1, 2, 4のUV吸光度に変化は見られなかった、しかし、イニフーター3では、加水分解が原因である可能性のある吸光度
20
のわずかな減少が見られた^{62,63}。水/シクロヘキサン混合物中のイニフーターの分配挙動をUV-vis分光法でモニターした(図5のFIG 1.5C、1.5D)。重合条件に関連する濃度のシクロヘキサンを導入する前と導入した後に、PB中のイニフーター1～4のUV吸光度を測定した。UV照射がない場合(開始前の重合システムを模倣)、イニフーターのUV吸光度はシクロヘキサンの添加および混合によって顕著に変化しなかった。これらの結果は、イニフーターが水相に有利に分配されることを示唆している(図5のFIG 1.5C)。二相性反応溶液にUV照射(開始時の重合システムを模倣)を施すと、すべてのイニフーターは水相内で吸光度強度の減少を示し、ホモリシス結合切断後に完全なイニフーターが失われたか、イニフーターのチオカルボニルチオ断片の濃度が減少したことを示した(図5のFIG 1.5D)。興味深いことに、イニフーター2と3は、カル
30
ボキシレート含有Z基のためか、紫外線照射下での吸光度強度の減少がわずかに小さく、極性置換基を持つ硫黄中心のチオカルボニルチイルラジカルは、光分解によるC-S結合切断後、重合の水性部位内に留まる可能性が高いことを示唆している可能性がある。

【0116】

フォトイニフーターの重合速度は、主にフォトイニフーター内の光吸収性チオカルボニルチオ基、すなわちトリチオカーボネート(1-3)またはキサンテート(4)の性質によって決定された(図5のFIG 1.5E)。水溶性トリチオカーボネート1～3は同様の速度で重合し(図5のFIG 1.5E)、制御された方法で超高分子量ポリマーを合成でき(図4のFIG 1.4、図5のFIG 1.5F)、これは、ポリマーの数平均分子量がモノマー変換とともに直線的に増加し、SECで比較的狭い分子量分布が観察されたことから明らかである。
40
イニフーター3は、R基とZ基の両方にカルボキシル基を含み、水相での溶解性を高め、重合制御と 10^6 Daの範囲の分子量へのアクセスの最良の組み合わせをもたらした(表2)。重合部位におけるイニフーター3のチオカルボニルチオZ基の溶解度の向上は、光分解によって生じるチオカルボニルチイルラジカルの有機相への損失を制限するのに役立つ可能性がある。しかしながら、 2×10^6 Daを超える M_n 値をターゲットとした場合、重合制御は低下した。これまでに、このタイプのトリチオカーボネートは、均質な水性媒体で実施すると、 M_n が 5×10^6 Daに近いPDMAへのアクセスを提供することが観察されていることを考えると、この観察結果は、界面活性剤への連鎖移動から生じる複雑さを示唆している可能性があるが、この場合、 10°C の低温で重合を実施しても、制御が大幅に改善されることはなかった。

10

20

30

40

50

【0117】

親水性キサンテートであるイニファーター4は、変換率の増加に伴う M_n の変化がないことから明らかなように、制御された重合を許すことができなかった（図5のFIG 1.5F）。キサンテートは急速な光励起と光分解を起こし、これまでの研究では、制御された方法で効率的にUHMWポリマーを形成するためのイニファーターとして使用できることが示されている³¹。しかし、キサンテートはPDMAに対する連鎖移動定数が比較的低いため、DMA重合がトリチオカーボネートイニファーターによって媒介される場合よりも、可逆的停止が不活性化においてより重要な役割を果たすことが示唆されている^{31,48}。ミニエマルジョン条件での制御の喪失は、イニファーター4のチオカルボニルチイルラジカルが有機相に分配され、可逆的停止の有効性が損なわれる可能性があることを示唆している可能性がある。

10

【0118】

表2 イニファーター3を用いて逆ミニエマルジョンフォトイニファーター重合を行った。

ターゲット MW (Da)	Temp ^a (°C)	Conv. ^b (%)	$M_{n,theor}^c$ (Da)	$M_{n,exp}^d$ (Da)	EP^e	$d_{z,exp}^f$ (nm) /PDI	$d_{z,theor}^g$ (nm) /PDI
[DMA]: [イニファーター]							
1,000,000 10,000 : 1	30	93	918,000	1,030,000	1.23	130/0.10	150/0.08
2,000,000 20,000 : 1	30	> 95	1,980,000	1,250,000	1.36	148/0.06	135/0.12
5,000,000 50,000 : 1	30	> 95	4,960,000	1,550,000	1.35	125/0.16	119/1.15
10,000,000 100,000 : 1	30	> 95	9,910,000	1,920,000	1.24	148/0.09	131/0.10
1,000,000 10,000 : 1	10	> 95	992,000	1,290,000	1.32	152/0.10	130/0.13
2,000,000 20,000 : 1	10	> 95	1,980,000	1,400,000	1.33	142/0.08	141/0.11
5,000,000 50,000 : 1	10	> 95	4,960,000	1,720,000	1.22	146/0.11	124/0.12
10,000,000 100,000 : 1	10	> 95	9,910,000	1,882,000	1.26	133/0.09	142/0.08

20

30

すべての重合は12時間実施した。^a重合温度、^b¹H NMR分光法で測定したモノマー変換率、^c理論上の数平均分子量、^dSECによって決定された実験的な数平均分子量、^e最終的なポリマー鎖の分散度、^fDLSによって測定された重合前の逆ミニエマルジョン粒子の流体力学的直径、^gDLSによって測定された、重合後の逆ミニエマルジョン粒子の流体力学的直径。

【0119】

トリチオカーボネートイニファーター1および3を介したDMAの逆ミニエマルジョン重合は、重合速度論（図4のFIG 1.4、図5のFIG 1.5）によって証明されるように十分に制御されており、末端基の忠実度が高いポリマーを生成することが期待された。逆ミニエマルジョン条件下での鎖末端保持を検証するために、イニファーター1および3で調製したPDMAを、追加のDMAまたは4-アクリロイルモルホリン（NMO）とともにその場で鎖延長し、目標分子量1,000,000 Daの第2ブロックを合成した（図6のFIG 1.6）。これらのブロック共重合はワンポット方式で行われ、初期のPDMAホモポリマー合成がモノマー変換率約85%に達したときに、PB中の第2モノマーの溶液がシステムに追加された。DLSは、溶媒とモノマーの添加によりポリマー粒子が膨潤することを示した。元のPDMAのSECトレースは、第2ブロックの追加中に高分子量にきれいにシフトし、

40

50

鎖末端の保持が良好であることを示している。

【0120】

最後に、光重合に典型的な時間制御がこの逆ミニエマルジョン重合システムに付与されることを実証した（図7のFIG 1.7）。イニファーターの光励起とラジカル形成は、光源がオンになっている場合にのみ発生した。表1に記載された条件下でのイニファーター1によるDMAの重合では、光がオフのときにモノマーの変換はほとんどまたはまったく観察されず、照射中の変換の増加とともにのみ分子量が増加した（図7のFIG 1.7A、C）。光のオン・オフサイクル全体を通じて、粒子サイズは一定であり、重合粒子は暗闇の中で16時間以上安定したままであったことが示唆された（図7のFIG 1.7D）。

【0121】

結論

我々が設計した逆ミニエマルジョンシステムは、フォトイニファーター重合による適切に制御されたUHMW PDMAの合成のモデルとして機能する。界面活性剤の負荷、塩濃度、イニファーターのアイデンティティなどの反応パラメータの影響はすべて、液滴サイズの制御と分子量制御の強化に重要な役割を果たした。ミニエマルジョン成分を適切に選択することで、低粘度を維持した溶液中で分子量が1,000,000Daを超えるPDMAを迅速に合成が可能となった。UHMWポリマーは、中間精製なしでUHMWブロックコポリマーを生成するin situ 鎖延長によって証明されたように、高度な鎖末端忠実度を保持した。全体として、ミニエマルジョンシステムでのフォトイニファーター重合の使用は、制御された分子量、鎖末端保持、および複雑な構造を備えたUHMW材料のスケラブルな生産にとって重要なステップである。我々の研究室で現在行われている研究は、このアプローチでアクセスできる分子量の範囲を拡大することに重点を置いている。

【0122】

実施例1の参考文献

- (1) Jasinski, F.; Zetterlund, P. B.; Braun, A. M.; Chemtob, A. Photopolymerization in Dispersed Systems. *Prog. Polym. Sci.* 2018, 84, 47–88. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.06.006>.
- (2) Dinsmore, R. P. Synthetic Rubber and Method of Making It. US1732795A, October 22, 1929.
- (3) Odian, G. Emulsion Polymerization. In *Principles of Polymerization*. McGraw–Hill, Inc. 1970; pp 279–300.
- (4) Khan, M.; Guimaraes, T. R.; Zhou, D.; Moad, G.; Perrier, S.; Zetterlund, P. B. Exploitation of Compartmentalization in RAFT Miniemulsion Polymerization to Increase the Degree of Livingness. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2019, 57, 1938–1946. <https://doi.org/10.1002/pola.29329>.
- (5) Touve, M. A.; Figg, C. A.; Wright, D. B.; Park, C.; Cantlon, J.; Sumerlin, B. S.; Gianneschi, N. C. Polymerization–Induced Self–Assembly of Micelles Observed by Liquid Cell Transmission Electron Microscopy. *ACS Cent. Sci.* 2018, 4, 543–547. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.8b00148>.
- (6) Figg, C. A.; Simula, A.; Gebre, K. A.; Tucker, B. S.; Haddleton, D. M.; Sumerlin, B. S. Polymerization–Induced Thermal Self–Assembly (PITSA). *Chem. Sci.* 2015, 6, 1230–1236. <https://doi.org/10.1039/C4SC03334E>.
- (7) Tan, J.; Sun, H.; Yu, M.; Sumerlin, B. S.; Zhang, L. Photo–PISA: Shedding Light on Polymerization–Induced Self–Assembly. *ACS Macro Lett.* 2015, 4, 1249–1253. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.5b00748>.
- (8) O’ Bryan, C. S.; Kabb, C. P.; Sumerlin, B. S.; Angelini, T. E. Jammed Polyelectrolyte Microgels for 3D Cell Culture Applications: Rheological Behavior with Added Salts. *ACS Appl. Bio Mater.* 2019, 2, 1509–1517.

<https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00784>.

(9) Zetterlund, P. B.; Kagawa, Y.; Okubo, M. Controlled/Living Radical Polymerization in Dispersed Systems. *Chem. Rev.* 2008, 108, 3747–3794. <https://doi.org/10.1021/cr800242x>.

(10) Turro, N. J.; Chow, M.-F.; Chung, C.-J.; Tung, C.-H. An Efficient, High Conversion Photoinduced Emulsion Polymerization. Magnetic Field Effects on Polymerization Efficiency and Polymer Molecular Weight. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7391–7393. <https://doi.org/10.1021/ja00544a053>.

(11) Bianchi, J. P.; Price, F. P.; Zimm, B. H. “Monodisperse” Polystyrene *J. Polym. Sci.* 1957, 25, 27–38. <https://doi.org/10.1002/pol.1957.1202510803>. 10

(12) Tobita, H. Effect of Small Reaction Locus in Free-Radical Polymerization: Conventional and Reversible-Deactivation Radical Polymerization. *Polymers*. 2016. <https://doi.org/10.3390/polym8040155>.

(13) Khan, M.; Guimaraes, T. R.; Choong, K.; Moad, G.; Perrier, S.; Zetterlund, P. B. RAFT Emulsion Polymerization for (Multi)Block Copolymer Synthesis: Overcoming the Constraints of Monomer Order. *Macromolecules* 2021, 54, 736–746. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c02415>.

(14) Richardson, R. A. E.; Guimaraes, T. R.; Khan, M.; Moad, G.; Zetterlund, P. B.; Perrier, S. Low-Dispersity Polymers in Ab Initio Emulsion Polymerization: Improved MacroRAFT Agent Performance in Heterogeneous Media. *Macromolecules* 2020, 53, 7672–7683. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c01311>. 20

(15) Rho, J. Y.; Scheutz, G. M.; Hakkinen, S.; Garrison, J. B.; Song, Q.; Yang, J.; Richardson, R.; Perrier, S.; Sumerlin, B. S. In Situ Monitoring of PISA Morphologies. *Polym. Chem.* 2021, 12, 3947–3952. <https://doi.org/10.1039/D1PY00239B>.

(16) Scheutz, G. M.; Touve, M. A.; Carlini, A. S.; Garrison, J. B.; Gnanasekaran, K.; Sumerlin, B. S.; Gianneschi, N. C. Probing Thermoresponsive Polymerization-Induced Self-Assembly with Variable-Temperature Liquid-Cell Transmission Electron Microscopy. *Matter* 2021, 4, 722–736. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.11.017>. 30

(17) Qi, G.; Jones, C. W.; Schork, F. J. RAFT Inverse Miniemulsion Polymerization of Acrylamide. *Macromol. Rapid Commun.* 2007, 28, 1010–1016. <https://doi.org/10.1002/marc.200700026>.

(18) Ferguson, C. J.; Hughes, R. J.; Nguyen, D.; Pham, B. T. T.; Gilbert, R. G.; Serelis, A. K.; Such, C. H.; Hawket, B. S. Ab Initio Emulsion Polymerization by RAFT-Controlled Self-Assembly. *Macromolecules* 2005, 38, 2191–2204. <https://doi.org/10.1021/ma048787r>. 40

(19) Ferguson, C. J.; Hughes, R. J.; Pham, B. T. T.; Hawket, B. S.; Gilbert, R. G.; Serelis, A. K.; Such, C. H. Effective Ab Initio Emulsion Polymerization under RAFT Control. *Macromolecules* 2002, 35, 9243–9245. <https://doi.org/10.1021/ma025626j>.

(20) Simms, R. W.; Cunningham, M. F. High Molecular Weight Poly(Butyl Methacrylate) by Reverse Atom Transfer Radical Polymerization in Miniemulsion Initiated by a Redox System. *Macromolecules* 2007, 40, 860–866. <https://doi.org/10.1021/ma061899t>.

(21) Asua, J. M. Miniemulsion Polymerization. *Progress in Polymer Science (Oxford)*. Elsevier Ltd 2002, pp 1283–1346. <https://doi.org/10.10> 50

16/S0079-6700(02)00010-2.

(22) Oh, J. K.; Tang, C.; Gao, H.; Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. Inverse Miniemulsion ATRP: A New Method for Synthesis and Functionalization of Well-Defined Water-Soluble/Cross-Linked Polymeric Particles. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5578-5584. <https://doi.org/10.1021/ja060586a>.

(23) Qi, G.; Eleazer, B.; W. Jones, C.; Joseph Schork, F. Mechanistic Aspects of Sterically Stabilized Controlled Radical Inverse Miniemulsion Polymerization. *Macromolecules* 2009, 42, 3906-3916. <https://doi.org/10.1021/ma802741u>.

(24) Zetterlund, P. B.; Okubo, M. Compartmentalization in Nitroxide-Mediated Radical Polymerization in Dispersed Systems. *Macromolecules* 2006, 39, 8959-8967. <https://doi.org/10.1021/ma060841b>.

(25) Tonnar, J.; Pouget, E.; Lacroix-Desmazes, P.; Boutevin, B. Synthesis of Poly(Vinyl Acetate)-Block-Poly(Dimethylsiloxane)-Block-Poly(Vinyl Acetate) Copolymers by Iodine Transfer Photopolymerization in Miniemulsion. *Macromol. Symp.* 2009, 281, 20-30. <https://doi.org/10.1002/masy.200950703>.

(26) Fan, W.; Tosaka, M.; Yamago, S.; Cunningham, M. F. Living Ab Initio Emulsion Polymerization of Methyl Methacrylate in Water Using a Water-Soluble Organotellurium Chain Transfer Agent under Thermal and Photochemical Conditions. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2018, 57, 962-966. <https://doi.org/10.1002/anie.201710754>.

(27) Detrembleur, C.; Debuigne, A.; Bryaskova, R.; Charleux, B.; Jerome, R. Cobalt-Mediated Radical Polymerization of Vinyl Acetate in Miniemulsion: Very Fast Formation of Stable Poly(Vinyl Acetate) Latexes at Low Temperature. *Macromol. Rapid Commun.* 2006, 27, 37-41. <https://doi.org/10.1002/marc.200500645>.

(28) Truong, N. P.; Dussert, M. V.; Whittaker, M. R.; Quinn, J. F.; Davis, T. P. Rapid Synthesis of Ultrahigh Molecular Weight and Low Polydispersity Polystyrene Diblock Copolymers by RAFT-Mediated Emulsion Polymerization. *Polym. Chem.* 2015, 6, 3865-3874. <https://doi.org/10.1039/C5PY00166H>.

(29) Li, S.; Han, G.; Zhang, W. Photoregulated Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization. *Polym. Chem.* 2020, 11, 1830-1844. <https://doi.org/10.1039/D0PY00054J>.

(30) Nicholas Carmean, R.; B. Sims, M.; Adrian Figg, C.; J. Hurst, P.; P. Patterson, J.; S. Sumerlin, B. Ultrahigh Molecular Weight Hydrophobic Acrylic and Styrenic Polymers through Organic-Phase Photoiniferter-Mediated Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 613-618. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.0c00203>.

(31) Carmean, R. N.; Becker, T. E.; Sims, M. B.; Sumerlin, B. S. Ultra-High Molecular Weights via Aqueous Reversible-Deactivation Radical Polymerization. *Chem* 2017, 2, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2016.12.007>.

(32) Percec, V.; Guliashvili, T.; Ladislaw, J. S.; Wistrand, A.; Stjerndahl, A.; Sienkowska, M. J.; Monteiro, M. J.; Sahoo, S. Ultrafast Synthesis of Ultrahigh Molar Mass Polymers by Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization of Acrylates, Methacrylates, and Vinyl Chloride Mediated by SET at 25 °C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14156-14165. <https://doi.org/10.1021/ja060586a>.

org/10.1021/ja065484z.

(33) Nicolay, R.; Kwak, Y.; Matyjaszewski, K. A Green Route to Well-Defined High-Molecular-Weight (Co)Polymers Using ARGET ATRP with Alkyl Pseudohalides and Copper Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2010, 49, 541–544. <https://doi.org/10.1002/anie.200905340>.

(34) Read, E.; Guinaudeau, A.; James Wilson, D.; Cadix, A.; Violleau, F.; Destarac, M. Low Temperature RAFT/MADIX Gel Polymerisation: Access to Controlled Ultra-High Molar Mass Polyacrylamides. *Polym. Chem.* 2014, 5, 2202–2207. <https://doi.org/10.1039/C3PY01750H>.

(35) Hayashi, M.; Noro, A.; Matsushita, Y. Highly Extensible Supramolecular Elastomers with Large Stress Generation Capability Originating from Multiple Hydrogen Bonds on the Long Soft Network Strands. *Macromol. Rapid Commun.* 2016, 37, 678–684. <https://doi.org/10.1002/marc.201500663>.

(36) Liu, Z.; Lv, Y.; An, Z. Enzymatic Cascade Catalysis for the Synthesis of Multiblock and Ultrahigh-Molecular-Weight Polymers with Oxygen Tolerance. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2017, 56, 13852–13856. <https://doi.org/10.1002/anie.201707993>.

(37) An, Z. 100th Anniversary of Macromolecular Science Viewpoint: Achieving Ultrahigh Molecular Weights with Reversible Deactivation Radical Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 350–357. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.0c00043>.

(38) Rzaev, J.; Penelle, J. HP-RAFT: A Free-Radical Polymerization Technique for Obtaining Living Polymers of Ultrahigh Molecular Weights. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2004, 43, 1691–1694. <https://doi.org/10.1002/anie.200353025>.

(39) Otsu, T.; Yoshida, M. Role of Initiator-Transfer Agent-Terminator (Iniferter) in Radical Polymerizations: Polymer Design by Organic Disulfides as Iniferters. *Die Makromol. Chemie, Rapid Commun.* 1982, 3, 127–132. <https://doi.org/10.1002/marc.1982.030030208>.

(40) Otsu, T. Iniferter Concept and Living Radical Polymerization. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2000, 38, 2121–2136. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(20000615\)38:12<2121::AID-POLA10>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(20000615)38:12<2121::AID-POLA10>3.0.CO;2-X).

(41) Thum, M. D.; Wolf, S.; Falvey, D. E. State-Dependent Photochemical and Photophysical Behavior of Dithiolate Ester and Trithiocarbonate Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization Agents. *J. Phys. Chem. A* 2020, 124, 4211–4222. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c02678>.

(42) McKenzie, T. G.; Fu, Q.; Wong, E. H. H.; Dunstan, D. E.; Qiao, G. G. Visible Light Mediated Controlled Radical Polymerization in the Absence of Exogenous Radical Sources or Catalysts. *Macromolecules* 2015, 48, 3864–3872. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b00965>.

(43) Otsu, T.; Matsunaga, T.; Kuriyama, A.; Yoshioka, M. Living Radical Polymerization through the Use of Iniferters: Controlled Synthesis of Polymers. *Eur. Polym. J.* 1989, 25, 643–650. [https://doi.org/10.1016/0014-3057\(89\)90023-2](https://doi.org/10.1016/0014-3057(89)90023-2).

(44) You, Y.-Z.; Hong, C.-Y.; Bai, R.-K.; Pan, C.-Y.; Wang, J. Photo-Initiated Living Free Radical Polymerization in the Presence of Dibenzyl Trithiocarbonate. *Macromol. Chem. Phys.* 2002, 203, 477–483. <https://doi.org/10.1002/macp.200100000>.

- doi.org/10.1002/1521-3935(20020201)203:3 <477::AID-MACP477> 3.0.CO;2-M.
- (45) Xu, J.; Shanmugam, S.; Corrigan, N. A.; Boyer, C. Catalyst-Free Visible Light-Induced RAFT Photopolymerization. In *Controlled Radical Polymerization: Mechanisms*; ACS Symposium Series; American Chemical Society, 2015; Vol. 1187, pp 13-247. <https://doi.org/doi:10.1021/bk-2015-1187.ch013>.
- (46) Liu, Y.; F. Santa Chalarca, C.; Nicholas Carmean, R.; A. Olson, R.; Madinya, J.; S. Sumerlin, B.; E. Sing, C.; Emrick, T.; L. Perry, S. Effect of Polymer Chemistry on the Linear Viscoelasticity of Complex Coacervates. *Macromolecules* 2020, 7851-7864. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c00758>.
- (47) Carmean, R. N.; Figg, C. A.; Scheutz, G. M.; Kubo, T.; Sumerlin, B. S. Catalyst-Free Photoinduced End-Group Removal of Thiocarbonylthio Functionality. *ACS Macro Lett.* 2017, 6, 185-189. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.7b00038>.
- (48) Easterling, C. P.; Xia, Y.; Zhao, J.; Fanucci, G. E.; Sumerlin, B. S. Block Copolymer Sequence Inversion through Photoiniferter Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2019, 8, 1461-1466. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.9b00716>.
- (49) Quinn, J. F.; Barner, L.; Barner-Kowollik, C.; Rizzardo, E.; Davis, T. P. Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization Initiated with Ultraviolet Radiation. *Macromolecules* 2002, 35, 7620-7627. <https://doi.org/10.1021/ma0204296>.
- (50) Storey, R. F. Fundamental Aspects of Living Polymerization. In *Fundamentals of Controlled/Living Radical Polymerization*; The Royal Society of Chemistry, 2013; pp 60-77. <https://doi.org/10.1039/9781849737425-00060>.
- (51) Matyjaszewski, K. Ranking Living Systems. *Macromolecules* 1993, 26, 1787-1788. <https://doi.org/10.1021/ma00059a048>.
- (52) Shim, S. E.; Shin, Y.; Jun, J. W.; Lee, K.; Jung, H.; Choe, S. Living-Free-Radical Emulsion Photopolymerization of Methyl Methacrylate by a Surface Active Iniferter (Suriniferter). *Macromolecules* 2003, 36, 7994-8000. <https://doi.org/10.1021/ma034331i>.
- (53) Zhao, M.; Zhang, H.; Ma, F.; Zhang, Y.; Guo, X.; Zhang, H. Efficient Synthesis of Monodisperse, Highly Crosslinked, and "Living" Functional Polymer Microspheres by the Ambient Temperature Iniferter-Induced "Living" Radical Precipitation Polymerization. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2013, 51, 1983-1998. <https://doi.org/10.1002/pola.26579>.
- (54) Li, J.; Zu, B.; Zhang, Y.; Guo, X.; Zhang, H. One-Pot Synthesis of Surface-Functionalized Molecularly Imprinted Polymer Microspheres by Iniferter-Induced "Living" Radical Precipitation Polymerization. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2010, 48, 3217-3228. <https://doi.org/10.1002/pola.24057>.
- (55) Kwak, J.; Lacroix-Desmazes, P.; Robin, J. J.; Boutevin, B.; Torres, N. Synthesis of Mono Functional Carboxylic Acid Poly(Methyl Methacrylate) in Aqueous Medium Using Sur-Iniferter. Application to the Synthesis of Graft Copolymers Polyethylene-g-Poly(Methyl Methacrylate) and the Compatibilization of LDPE/PVDF Blends. *Polymer*. 2003, 44, 5119-5130. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(03\)00525-1](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(03)00525-1).

- (56) Mapas, J. K. D.; Thomay, T.; Cartwright, A. N.; Ilavsky, J.; Rzaev, J. Ultrahigh Molecular Weight Linear Block Copolymers: Rapid Access by Reversible–Deactivation Radical Polymerization and Self–Assembly into Large Domain Nanostructures. *Macromolecules* 2016, 49, 3733–3738. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b00863>.
- (57) Dao, V. H.; Cameron, N. R.; Saito, K. Synthesis of UHMW Star–Shaped AB Block Copolymers and Their Flocculation Efficiency in High–Ionic–Strength Environments. *Macromolecules* 2019, 52, 7613–7624. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.9b01290>.
- (58) Plucinski, A.; Pavlovic, M.; Schmidt, B. V. K. J. All–Aqueous Multi–Phase Systems and Emulsions Formed via Low–Concentration Ultra–High–Molar Mass Polyacrylamides. *Macromolecules* 2021, 54, 5366–5375. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.1c00400>.
- (59) Sun, J. Z.; Erickson, M. C. E.; Parr, J. W. Refractive Index Matching and Clear Emulsions. *J. Cosmet. Sci.* 2005, 56, 253–265.
- (60) Jung, K.; Boyer, C.; Zetterlund, P. B. RAFT Iniferter Polymerization in Miniemulsion Using Visible Light. *Polym. Chem.* 2017, 8, 3965–3970. <https://doi.org/10.1039/C7PY00939A>.
- (61) Guimaraes, T. R.; Bong, Y. L.; Thompson, S. W.; Moad, G.; Perrier, S.; Zetterlund, P. B. Polymerization–Induced Self–Assembly via RAFT in Emulsion: Effect of Z–Group on the Nucleation Step. *Polym. Chem.* 2021, 12, 122–133. <https://doi.org/10.1039/D0PY01311K>.
- (62) B. Thomas, D.; J. Convertine, A.; D. Hester, R.; B. Lowe, A.; L. McCormick, C. Hydrolytic Susceptibility of Dithioester Chain Transfer Agents and Implications in Aqueous RAFT Polymerizations. *Macromolecules* 2004, 37, 1735–1741. <https://doi.org/10.1021/ma035572t>.
- (63) V. Fuchs, A.; J. Thurecht, K. Stability of Trithiocarbonate RAFT Agents Containing Both a Cyano and a Carboxylic Acid Functional Group. *ACS Macro Lett.* 2017, 6, 287–291. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.7b00100>.

10

20

30

40

50

【0123】

実施例 2

この実施例では、管状反応器内での連続フローによって達成された、 10^6 g/molを超える超高分子量 (UHMW) ポリマーの制御された合成の初めての成功について説明する。高い変換率では、均質なUHMWバッチ重合は高い粘度を示し、連続フロー反応器にとって課題となる。しかし、不均一逆ミニエマルジョン (IME) 条件下では、不均一溶液の粘度が連続相の粘度とほぼ同じまま、分散相内でUHMWポリマーが得られる。ここでは、フロー内で行われるUHMW IME重合の速度論について説明し、この方法で得られる分子量の範囲を検討する。さらに、フロー内で行われるUHMW IME重合は、バッチ溶液重合やIME重合と比較して、優れた制御性を示しながら、速度が大幅に向上することを示している。

【0124】

イントロダクション

可逆的不活性化ラジカル重合 (RDRP) は、発見されてからわずか数十年で、バイオメディカル、エネルギー、情報科学に応用できるポリマーの開発に活用されるようになった^{1–8}。高分子の特性 (分子量、構造、機能性など) を正確に調整する能力により、RDRPは幅広いサイズスケールにわたる先進材料の合成に利用されるようになった^{9–16}。原子移動ラジカル重合 (ATRP)、ニトロキシド媒介重合 (NMP)、可逆的付加開裂連鎖移動 (RAFT) 重合などのRDRP法では、所定の分子量が定義されているが、 10^6 g/molを

超える分子量を目標とすることは困難であり、通常は高圧などの特殊な反応条件が必要になる¹⁷⁻²⁵。しかし、RDRPにおける最近の研究により、穏やかな条件を利用して超高鎖長の制御されたポリマー材料を合成する新しい経路が開拓された²⁶。我々は最近、水中で高い伝播速度定数 (k_p) を持つビニルモノマーの存在下でチオカルボニルチオ化合物に長波紫外線 (UV) を照射すると、予測可能な分子量を持つ超高分子量 (UHMW) ポリマーが得られることを実証した²⁷。フォトイニフーター重合において²⁸、チオカルボニルチオ化合物は光開始剤、連鎖移動剤、連鎖停止剤として作用する。重要なのは、このプロセスにより、RAFT重合で使用される外因性ラジカル開始剤が不要になることである。低分子量ラジカルの絶え間ないバックグラウンド生成により、RAFTにおける二分子カップリングによる鎖長が制限されるため、外因性ラジカル開始剤が存在しないことがUHMWへのアクセスに不可欠である。UHMW領域への制御されたアクセスを説明したこの最初の報告以来、この方法は、より低い k_p を持つモノマーを含むように拡張され、より複雑な構造を実現し、より低エネルギーの光源を利用するようになった^{13,29,30}。

10

20

30

40

50

【0125】

光を用いて外部から重合を開始および媒介する能力は、フォトイニフーターを介したUHMWポリマーの合成の中心となる。光は、化学プロセスに時空間制御を与える、簡単にアクセスでき安価な外部刺激であるが、光化学バッチ反応について実験室規模を超えてスケールアップすると、重大な問題が生じることがしばしばある³¹。バッチ反応器では、ランバート-ベールの法則に従って、反応器のサイズが大きくなるにつれて光の減衰が生じる³²。したがって、連続フローリアクターは、さまざまなRDRP法を使用して制御された光重合をスケールアップする方法として広く研究されてきた³³⁻⁴²。より効率的な光透過に加えて、管状反応器の表面積と体積の比率が高いため、均一な熱伝達や光化学プロセスの速度向上など、バッチ反応器に比べて他の利点もある⁴³。フォトイニフーター重合によるUHMWポリマーの合成は管状反応器への移行によってメリットが得られる可能性があるが、これらの重合は高変換率でゲルのような粘度に達するため、連続フローには課題がある⁴⁴。Wangと同僚らは、水性重合液滴をN-オクタンに分散させることでこれらの高粘度を克服し、目詰まりすることなく分子量が 10^6 g/molを超えるポリアクリルアミドを製造できるようにした⁴⁵。しかし、このシステムではRDRP法は使用されておらず、より高度なポリマー構造へのアクセスが制限されている。Chenと同僚らは、制御された光RDRPメカニズムを介して、さまざまな中分子量アクリレート (約 10^4 g/mol) の重合に、同様の界面活性剤を使用しない液滴フローアプローチを使用した⁴⁶。さらに、これらの方法は両方とも、濃縮溶液の重合中に到達する高粘度をうまく緩和するが、液滴流動条件を達成するには特別な反応器の設計が必要である。

【0126】

重合粘度を軽減する方法の1つは、不均一重合であり、重合部位が非混和性の連続相内の液滴に分散される。我々は最近、フォトイニフーター重合を用いて制御されたUHMWポリマーを合成できる逆ミニエマルジョン (IME) バッチシステムについて報告した。界面活性剤の配合量や安定剤の濃度などのエマルジョン変数を適切に選択して最適化し、直径約130 nmの均一に分散した粒子を作成した⁴⁷。さまざまなチオカルボニルチオフォトイニフーター化合物によって媒介されるN,N-ジメチルアクリルアミド (DMA) の重合は、制御された方法で 10^6 を超える分子量に達することが示された。重要なのは、このUHMW IME重合の巨視的粘度はシクロヘキサン連続相の粘度とほぼ等しく、重合が進行しても一定のままであったことである。対照的に、UHMW溶液重合粘度は、超高鎖長ポリマーの絡み合いにより重合の過程で4桁増加し、連続フロー反応器への移行が困難になる⁴⁴。分散IME UHMW重合により、連続フローで適切に制御されたUHMWポリマーを合成できる経路が可能になると仮定している。

【0127】

ここでは、水溶性トリチオカーボネートイニフーターを含むさまざまなアクリルアミドモノマーを使用した連続フロープロセスによるIME条件下でのUHMWポリマーの制御された合成について説明する。管状反応器の形状によって得られる高い表面積対体積比に

より、1時間以内に超高分子量を達成でき、幅広い分子量（約 $10^4 \sim 10^6$ ）を迅速に合成できる。さらに、連続フローへの移行は、フォトイニフターによって合成されたUHMWポリマーの拡張性と産業的妥当性の向上に役立ち、フォトリソ材料、コーティング、凝集剤などの分野での使用を促進する可能性がある⁴⁸⁻⁴⁹。

【0128】

結果と考察

我々は最初に、管状フローリアクターでのUHMW N,N-ジメチルアクリルアミド（DMA）の合成を調査した。フッ素ポリマーチューブをアルミニウムシリンダーに巻き付け、365nm UV-LED（ $1\text{mW}/\text{cm}^2$ ）を並べたアルミニウムドラムに入れた。エマルジョンは、DMA、2-（2-カルボキシエチルチオカルボノチオイルチオ）プロパン酸（PI 1）、水、塩化ナトリウム、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）を混合し、その後Span N-60とシクロヘキサンを加えて調製した（図8のFIG 2.1A）。得られたエマルジョンは超音波処理され、脱気され、シリンジに吸引され、シリンジポンプを介してフローリアクターに接続された。UV照射にさらされた総反応時間は1時間で、モノマーとフォトイニフターの比率は10,000:1であった。得られたポリマーはほぼ定量的な変換率に達し、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）による特性評価では理論分子量（ $M_{n,\text{theory}}: 1.0 \times 10^6 \text{g/mol}$ 、 $M_{n,\text{GPC}}: 1.10 \times 10^6 \text{g/mol}$ ）と良好な一致を示した。同一のモノマーとイニフターの比率で類似のバッチ重合をガラスバイアル内で1時間実施した。同じモノマー濃度では、バッチ反応は同じ時間内に約50%の変換率（ $M_{n,\text{theory}}: 5.0 \times 10^5 \text{g/mol}$ 、 $M_{n,\text{GPC}}: 4.9 \times 10^5 \text{g/mol}$ ）にしか達しなかった（図8のFIG 2.1B）。この重合速度の増加は擬似一次速度プロットに示されており、フロー重合の見かけの伝播速度定数（ $k_{p,\text{app}}$ ）はバッチ重合に比べて増加する（図8のFIG 2.1C）。バッチプロセスを超える同様の速度増加は、連続フローで実施されたフォトイニフター重合においてJunkersと同僚によって以前に報告されており、これは管状反応器の表面積と体積の比の増加に起因すると考えられる⁴³。この重合速度の向上は、この方法がさまざまな機能性と分子量を持つポリマーのライブラリを迅速に合成する上で有望であることを示唆している

【0129】

重合速度の増加にもかかわらず重合制御が維持されていることを確認するために、流動中のUHMWをターゲットとしたIME重合の速度論を調査した。前回のフロー実験と同じ方法で調製したエマルジョンを同じ重合条件にかけたが、反応器のチューブを4つの等しい部分に分割して、保持時間15分ごとに重合アリコートを集めるようにした。線形擬一次反応速度論は、重合中に一定のラジカル濃度が維持されることを示した（図9のFIG. 2.2A）。重要なのは、これが、PIのホモリシス開裂による硫黄中心ラジカル生成物が重合中に水滴を離れないことを示唆しており、これは線形挙動からの負の偏差として観察されるであろう。さらに、重合の過程でエマルジョン溶液の光学的透明度が変化することにもかかわらず、PIの一貫したホモリシス切断を媒介するのに十分な光強度が重合全体を通じて維持される。これまでの研究では、層流状態で重合を行うと、連続的に得られたポリマーサンプルの分散度が向上することがわかっている⁵⁰。さらに、フッ素ポリマーチューブの壁に沿ったミニエマルジョン液滴の滑りと拡散がこの問題を悪化させることが示されている⁵¹。しかし、我々のシステムでは、フロー重合の過程において、GPCで得られた分子量は、モノマー変換から計算された理論的な分子量とかなりよく一致した（図10のFIG. 2.3）。最終ポリマーの分散度は1.3未満のままで、これはバッチで行われた重合に匹敵し、このリアクターの流体力学がUHMW領域で低分散ポリマーサンプルを達成するのに適していることを示唆している。

【0130】

分散粒子のサイズと安定性は、IME重合の重要なパラメータである。エマルジョンは高剪断条件（超音波処理など）にさらされ、直径50~500nm程度のミニエマルジョン粒子を形成する⁴⁴。超音波処理後、重合前に、これらの粒子はオストワルド熟成や凝集などの有害なプロセスを経て、粒子サイズと分散度が増加する可能性がある⁵²。管状流

動条件がバッチ反応と比較してミニエマルジョン粒子に悪影響を与えるかどうかを判断するために、動的光散乱（DLS）を使用して時間の経過に伴う粒子サイズを評価することにより、IME重合に関連する時間スケールでバッチおよび流動中の粒子の安定性を調査した。まず、エマルジョン混合物を超音波処理し、すぐにDLSで粒子サイズを測定した（図11のFIG. 2.4）。次に、溶液を2つの密封バイアル（それぞれ磁気攪拌子と静的攪拌子で攪拌）に移し、シリンジポンプにセットされたシリンジに移した。フロー条件は、以前の重合で使用された条件（保持時間1時間）を模倣し、1時間後にバッチ条件からアリコート除去した。どちらの場合も、重合によって得られる粒子の安定化を排除するために、溶液にはUV光が照射されなかった。1時間後、粒子のDLS分析では、エマルジョンの成熟により粒子の平均サイズがわずかに増加したことが示されたが、バッチとフローはどちらの場合も同等であり、バッチとフローの間で液滴の挙動に大きな違いがないことが示唆された。さらに、反応器に注入する前のエマルジョンシステムの変化が、複数の保持時間後に得られるポリマーの分子量分布に影響を及ぼす可能性があるため、シリンジ内の重合前エマルジョンが十分に安定していることを確認するように努めた。重合はUV照射下において流動状態で行われ、得られたポリマー液滴はさまざまな保持時間でDLSによって分析された。嬉しいことに、2回および4回の完全な保持時間（保持時間1時間、サンプルは2時間および4時間で収集）後に得られたサンプルでは、重合前エマルジョンとほぼ同じ粒子サイズ分布および分散度が得られた。これらの結果は、ミニエマルジョン粒子の不安定化がこの反応の保持時間よりもはるかに長い時間スケールで起こることを示唆している。したがって、この規模のUHMW IMEプロセスでは、超音波処理によって十分に安定した粒子が生成され、流れの中で適切に制御されたUHMWポリマー分布が得られた。

10

20

【0131】

表1 逆ミニエマルジョン条件での光イニフーター重合により調製された超高分子量ポリマー

エントリー	ポリマー	CTA	$M_{n, GPC}$ (g/mol)	$M_{n, theory}$ (g/mol)	$\bar{D}$
1	PDMA	PI 1	950,000	910,000	1.28
2	PDMA	PI 2	1,120,000	1,000,000	1.34
3	PDMA	PI 1	1,530,000	2,000,000	1.23
4	PDMA	PI 1	1,720,000	5,000,000	1.40
5	PDMA	PI 1	2,010,000	10,000,000	1.31
6	PDMA	PI 1	507,000	500,000	1.28
7	PDMA	PI 1	86,100	91,000	1.24
8	PNAM	PI 2	548,000	560,000	1.34
9	PNAM	PI 2	1,110,000	1,000,000	1.16

30

40

【0132】

UHMWポリマーを連続的に合成するこの成功した方法が確立されたので、分子量、フォトイニフーター、およびモノマーの選択のアクセス可能な範囲を調査することを検討した（表1）。約 10^6 g/molの目標分子量に繰り返し到達できたが、 1.5×10^6 g/molを超える分子量に到達するのは困難であった。例えば、分子量 2.0×10^6 g/molを目標にした場合、モノマーが完全に変換されたにも関わらず、 1.53×10^6 g/molのポリマーサンプルが

50

生成された。この制約はバッチ反応でも記録されており、連鎖移動イベントに起因する⁴⁷。それでも、モノマーとイニファーターの比率を変えるだけで、さまざまな分子量を連続フローで合成できる。この場合、同様の分散粒子体積を確保するためにモノマーの量は一定に保たれ、イニファーターの負荷のみが変更された。トリチオカーボネートの種類は様々であり、2-（エチルチオカルボノチオイルチオ）プロパン酸（PI 2）を使用することでUHMW PDMAも得られ、この方法がさまざまな水溶性フォトイニファーターに有用であることが示された。最後に、モノマーの範囲が4-アクリロイルモルホリン（NAM）を含むように拡張され、DMAのUHMW IME重合に匹敵する結果が得られた。この方法は、フォトイニファーターによって重合可能なほとんどの水溶性高 k_p ビニルモノマーに適していると予想される。

10

【0133】

特に、UHMW溶液重合のワンポット鎖延長は、高粘度により追加のモノマーがマクロ開始剤溶液に均一に拡散することが制限されるため、困難である。しかし、UHMW IME重合では、水溶性モノマーの添加がポリマー液滴に優先的に分配され、その後ブロックコポリマーに組み込まれるため、鎖延長が容易になる⁴⁷。フォトイニファーター重合と組み合わせると、IME重合のこの特徴により、UHMWブロックコポリマーへの容易なアクセスが可能になる。この方法を利用して、流動状態で実行されるIME条件下での鎖末端保持を評価した。PDMAはフロー内で合成され、バイアルに収集された。このエマルジョンにリン酸緩衝液中のDMAを加え、ポリマー液滴を膨潤させた。フロー合成されたPDMAのGPCトレースは、バッチ条件で鎖が伸長すると、明らかに保持時間が短くなる方向にシフトしており、フロー合成されたポリマーが鎖末端の忠実度を良好に維持していることを示している。この半バッチプロセスでは、フロー内でマクロ開始剤のライブラリを迅速に合成し、その後バッチで鎖延長することが可能であるが、フロー内でIMEを介してブロックコポリマーを合成する完全に連続したプロセスは、市販のインラインスタティックミキサーでは追加のモノマーがポリマー液滴に分割されるのに十分な混合時間が得られず、反応器チューブ内でマクロ相分離が生じるため、依然として困難である。我々は、より複雑な反応器の設計によってこれらの課題を克服し、フロー内でのマルチブロックコポリマーの合成が可能になると考えている。

20

【0134】

結論として、ここで説明した方法は、UHMWポリマーを連続的に合成する方法を提供する。管状反応器では光がより効率的に浸透するため、重合制御と鎖末端の忠実性を維持しながら、バッチよりもフローの方が、分子量が 10^6 g/molを超える適切に制御されたポリマーをより迅速に生成できることが示された。DLS実験により、IME粒子サイズは、UHMWポリマーの実験室規模の合成に適した時間スケールで流れの中で安定していることが確認された。全体として、連続フローでUHMWポリマーを合成する方法は、より複雑な管状反応器の形状を構築することにより、より広範囲のUHMWポリマー（さまざまな機能性、官能基密度、または分子量分布形状など）に容易にアクセスするための方法を提供する。制御されたUHMWポリマーの連続合成により、生体材料やフォトニックポリマー材料などの分野での使用を目的としたUHMW材料の研究が促進されるだけでなく、最終的には産業上重要なUHMWポリマー材料のスケールアップにも役立つと期待されている。

30

40

【0135】

実施例2の参考文献

- (1) Zhou, L.; Triozzi, A.; Figueiredo, M.; Emrick, T. Fluorinated Polymer Zwitterions: Choline Phosphates and Phosphorylcholines. *ACS Macro Lett.* 2021, 10, 1204–1209.
- (2) Hill, M. R.; Carmean, R. N.; Sumerlin, B. S. Expanding the Scope of RAFT Polymerization: Recent Advances and New Horizons. *Macromolecules* 2015, 48, 5459–5469.
- (3) Matyjaszewski, K.; Spanswick, J. Controlled/Living Radical Polymeri

50

zation. *Mater. Today* 2005, 8, 26–33.

(4) Oliver, S.; Zhao, L.; Gormley, A. J.; Chapman, R.; Boyer, C. Living in the Fast Lane — High Throughput Controlled/Living Radical Polymerization. *Macromolecules* 2019, 52, 3–23.

(5) Kowalewski, T.; Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. Nanostructured Carbon Arrays from Block Copolymers of Polyacrylonitrile. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10632–10633.

(6) Torres, R. M.; Sun, M.; Yuan, R.; Abdelrahman, M.; Guo, Z.; Kowalewski, T.; Matyjaszewski, K.; Leduc, P. R.; Litster, S. Fe-Doped Copolymer-Templated Nitrogen-Rich Carbon as a PGM-Free Fuel Cell Catalyst. *ACS Appl. Energy Mater.* 2021, 2021, 9653–9663.

(7) Korpusik, A. B.; Tan, Y.; Garrison, J. B.; Tan, W.; Sumerlin, B. S. Aptamer-Conjugated Micelles for Targeted Photodynamic Therapy Via Photoinitiated Polymerization-Induced Self-Assembly. *Macromolecules* 2021, 54, 7354–7363.

(8) Siegwart, D. J.; Oh, J. K.; Matyjaszewski, K. ATRP in the Design of Functional Materials for Biomedical Applications. *Prog. Polym. Sci.* 2012, 37, 18.

(9) Sumerlin, B. S.; Neugebauer, D.; Matyjaszewski, K. Initiation Efficiency in the Synthesis of Molecular Brushes by Grafting from via Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecules* 2005, 38, 702–708.

(10) Allison-Logan, S.; Karimi, F.; Sun, Y.; McKenzie, T. G.; Nothling, M. D.; Bryant, G.; Qiao, G. G. Highly Living Stars via Core-First Photo-RAFT Polymerization: Exploitation for Ultra-High Molecular Weight Star Synthesis. *ACS Macro Lett.* 2019, 8, 1291–1295.

(11) Wenn, B.; Martens, A. C.; Chuang, Y. M.; Gruber, J.; Junkers, T. Efficient Multiblock Star Polymer Synthesis from Photo-Induced Copper-Mediated Polymerization with up to 21 Arms. *Polym. Chem.* 2016, 7, 2720–2727.

(12) Gao, H.; Matyjaszewski, K. Synthesis of Star Polymers by a New “Core-First” Method: Sequential Polymerization of Cross-Linker and Monomer. *Macromolecules* 2008, 41, 1118–1125.

(13) Allison-Logan, S.; Karimi, F.; Sun, Y.; McKenzie, T. G.; Nothling, M. D.; Bryant, G.; Qiao, G. G. Highly Living Stars via Core-First Photo-RAFT Polymerization: Exploitation for Ultra-High Molecular Weight Star Synthesis. *ACS Macro Lett.* 2019, 8, 1291–1295.

(14) Garrison, J. B.; Hughes, R. W.; Young, J. B.; Sumerlin, B. S. Photoinduced SET to Access Olefin-Acrylate Copolymers. *Polym. Chem.* 2022, 13, 982–988.

(15) Garrison, J. B.; Hughes, R. W.; Sumerlin, B. S. Backbone Degradation of Polymethacrylates via Metal-Free Ambient-Temperature Photoinduced Single-Electron Transfer. *ACS Macro Lett.* 2022, 441–446.

(16) Gody, G.; Maschmeyer, T.; Zetterlund, P. B.; Perrier, S. Exploitation of the Degenerative Transfer Mechanism in RAFT Polymerization for Synthesis of Polymer of High Livingness at Full Monomer Conversion. *Macromolecules* 2014, 47, 639–649.

(17) Truong, N. P.; Dussert, M. V.; Whittaker, M. R.; Quinn, J. F.; Davis, T. P. Rapid Synthesis of Ultrahigh Molecular Weight and Low Polydispersity Polystyrene Diblock Copolymers by RAFT-Mediated Emulsion Polymerization. *Polym. Chem.* 2015, 6, 3865–3874.

- (18) Xu, J.; Jung, K.; Atme, A.; Shanmugam, S.; Boyer, C. A Robust and Versatile Photoinduced Living Polymerization of Conjugated and Unconjugated Monomers and Its Oxygen Tolerance. *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 5508–5519.
- (19) Rzyayev, J.; Penelle, J. HP–RAFT: A Free–Radical Polymerization Technique for Obtaining Living Polymers of Ultrahigh Molecular Weights. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2004, 43, 1691–1694.
- (20) Read, E.; Guinaudeau, A.; Wilson, D. J.; Cadix, A.; Violleau, F.; Destarac, M. Low Temperature RAFT/MADIX Gel Polymerisation: Access to Controlled Ultra–High Molar Mass Polyacrylamides. *Polym. Chem.* 2014, 5, 2202–2207. 10
- (21) Simms, R. W.; Cunningham, M. F. High Molecular Weight Poly(Butyl Methacrylate) by Reverse Atom Transfer Radical Polymerization in Miniemulsion Initiated by a Redox System. *Macromolecules* 2007, 40, 860–866.
- (22) Percec, V.; Guliashvili, T.; Ladislaw, J. S.; Wistrand, A.; Stjerndahl, A.; Sienkowska, M. J.; Monteiro, M. J.; Sahoo, S. Ultrafast Synthesis of Ultrahigh Molar Mass Polymers by Metal–Catalyzed Living Radical Polymerization of Acrylates, Methacrylates, and Vinyl Chloride Mediated by SET at 25 °C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14156–14165.
- (23) Huang, Z.; Chen, J.; Zhang, L.; Cheng, Z.; Zhu, X. ICAR ATRP of Acrylonitrile under Ambient and High Pressure. *Polym.* 2016, Vol. 8, Page 59 2016, 8, 59. 20
- (24) Mao, B. W.; Gan, L. H.; Gan, Y. Y. Ultra High Molar Mass Poly[2–(Dimethylamino)Ethyl Methacrylate] via Atom Transfer Radical Polymerization. *Polymer (Guildf)*. 2006, 47, 3017–3020.
- (25) Mueller, L.; Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K.; Pietrasik, J.; Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. Synthesis of High Molecular Weight Polystyrene Using AGET ATRP under High Pressure. *Eur. Polym. J.* 2011, 47, 730–734.
- (26) An, Z. 100th Anniversary of Macromolecular Science Viewpoint: Achieving Ultrahigh Molecular Weights with Reversible Deactivation Radical Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 350–357. 30
- (27) Carmean, R. N.; Becker, T. E.; Sims, M. B.; Sumerlin, B. S. Ultra–High Molecular Weights via Aqueous Reversible–Deactivation Radical Polymerization. *Chem* 2017.
- (28) Hartlieb, M. Photo–Iniferter RAFT Polymerization. *Macromol. Rapid Commun.* 2022, 43, 2100514.
- (29) Carmean, R. N.; Sims, M. B.; Figg, C. A.; Hurst, P. J.; Patterson, J. P.; Sumerlin, B. S. Ultrahigh Molecular Weight Hydrophobic Acrylic and Styrenic Polymers through Organic–Phase Photoiniferter–Mediated Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 613–618. 40
- (30) Lewis, R. W.; Evans, R. A.; Malic, N.; Saito, K.; Cameron, N. R. Ultra–Fast Aqueous Polymerisation of Acrylamides by High Power Visible Light Direct Photoactivation RAFT Polymerisation. *Polym. Chem.* 2017, 9, 60–68.
- (31) Junkers, T. Precision Polymer Design in Microstructured Flow Reactors: Improved Control and First Upscale at Once. *Macromol. Chem. Phys.* 2017, 218, 1600421.
- (32) Harper, K. C.; Moschetta, E. G.; Bordawekar, S. V.; Wittenberger, S. 50

- J. A Laser Driven Flow Chemistry Platform for Scaling Photochemical Reactions with Visible Light. 2019.
- (33) Pan, X.; Tasdelen, M. A.; Laun, J.; Junkers, T.; Yagci, Y.; Matyjaszewski, K. Photomediated Controlled Radical Polymerization. *Prog. Polym. Sci.* 2016, 62, 73–125.
- (34) Corrigan, N.; Rosli, D.; Jones, J. W. J.; Xu, J.; Boyer, C. Oxygen Tolerance in Living Radical Polymerization: Investigation of Mechanism and Implementation in Continuous Flow Polymerization. *Macromolecules* 2016, 49, 6779–6789.
- (35) Railian, S.; Wenn, B.; Junkers, T. Photo-Induced Copper-Mediated Acrylate Polymerization in Continuous-Flow Reactors. *J. Flow Chem.* 2016, 6, 260–267. 10
- (36) Chen, M.; Zhong, M.; Johnson, J. A. Light-Controlled Radical Polymerization: Mechanisms, Methods, and Applications. *Chem. Rev.* 2016, 116, 10167–10211.
- (37) Ramsey, B. L.; Pearson, R. M.; Beck, L. R.; Miyake, G. M. Photoinduced Organocatalyzed Atom Transfer Radical Polymerization Using Continuous Flow. *Macromolecules* 2017, 50, 2668–2674.
- (38) Corrigan, N.; Trujillo, F. J.; Xu, J.; Moad, G.; Hawker, C. J.; Boyer, C. Divergent Synthesis of Graft and Branched Copolymers through Spatially Controlled Photopolymerization in Flow Reactors. *Macromolecules* 2021, 54, 3430–3446. 20
- (39) Judzewitsch, P. R.; Corrigan, N.; Trujillo, F.; Xu, J.; Moad, G.; Hawker, C. J.; Wong, E. H. H.; Boyer, C. High-Throughput Process for the Discovery of Antimicrobial Polymers and Their Upscaled Production via Flow Polymerization. *Macromolecules* 2020, 53, 631–639.
- (40) Reis, M. H.; Leibfarth, F. A.; Pitet, L. M. Polymerizations in Continuous Flow: Recent Advances in the Synthesis of Diverse Polymeric Materials. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 123–133.
- (41) Chen, K.; Zhou, Y.; Han, S.; Liu, Y.; Chen, M. Main-Chain Fluoropolymers with Alternating Sequence Control via Light-Driven Reversible-Deactivation Copolymerization in Batch and Flow. *Angew. Chemie* 2022, 134, e202116135. 30
- (42) Wang, J.; Hu, X.; Zhu, N.; Guo, K. Continuous Flow Photo-RAFT and Light-PISA. *Chem. Eng. J.* 2021, 420, 127663.
- (43) Rubens, M.; Latsrisaeng, P.; Junkers, T. Visible Light-Induced Iniferter Polymerization of Methacrylates Enhanced by Continuous Flow. *Polym. Chem.* 2017, 8, 6496–6505.
- (44) Genggeng, Q.; Jones, C. W.; Schork, F. J. RAFT Inverse Miniemulsion Polymerization of Acrylamide. *Macromol. Rapid Commun.* 2007, 28, 1010–1016. 40
- (45) Song, J.; Zhang, S.; Wang, K.; Wang, Y. Synthesis of Million Molecular Weight Polyacrylamide with Droplet Flow Microreactors. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 2019, 98, 78–84.
- (46) Zhou, Y.; Gu, Y.; Jiang, K.; Chen, M. Droplet-Flow Photopolymerization Aided by Computer: Overcoming the Challenges of Viscosity and Facilitating the Generation of Copolymer Libraries. *Macromolecules* 2019, 52, 5611–5617.
- (47) Olson, R. A.; Lott, M. E.; Garrison, J. B.; Davidson, C. L. G.; Trachs 50

el, L.; Pedro, D. I.; Sawyer, W. G.; Sumerlin, B. S. Inverse Miniemulsion Photoiniferter Polymerization for the Synthesis of Ultrahigh Molecular Weight Polymers. *Macromolecules* 2022, 55, 8451–8460.

(48) Hsu, S. Y.; Kayama, Y.; Ohno, K.; Sakakibara, K.; Fukuda, T.; Tsujii, Y. Controlled Synthesis of Concentrated Polymer Brushes with Ultralarge Thickness by Surface-Initiated Atom Transfer Radical Polymerization under High Pressure. *Macromolecules* 2020, 53, 132–137.

(49) Dao, V. H.; Cameron, N. R.; Saito, K. Synthesis of UHMW Star-Shaped AB Block Copolymers and Their Flocculation Efficiency in High-Ionic-Strength Environments. *Macromolecules* 2019, 52, 7613–7624.

(50) Reis, M. H.; Varner, T. P.; Leibfarth, F. A. The Influence of Residence Time Distribution on Continuous-Flow Polymerization. *Macromolecules* 2019, 52, 3551–3557.

(51) Russum, J. P.; Jones, C. W.; Schork, F. J. Impact of Flow Regime on Polydispersity in Tubular RAFT Miniemulsion Polymerization. *AIChE J.* 2006, 52, 1566–1576.

(52) Asua, J. M. Miniemulsion Polymerization. *Prog. Polym. Sci.* 2002, 27, 1283–1346.

【0136】

比率、濃度、量、寸法、およびその他の数値データは、ここでは範囲形式で表される場合があることに注意すべきである。このような範囲形式は、利便性と簡潔さのために使用されているため、範囲の限界として明示的に記載されている数値だけでなく、各数値とサブ範囲が明示的に記載されているかのように、その範囲に含まれるすべての個別の数値またはサブ範囲も含むように柔軟に解釈されるべきであることが理解される。例えば、「約0.1%から約5%」の範囲は、明示的に記載された約0.1%から約5%の範囲だけでなく、示された範囲内の個々の範囲（例：1%、2%、3%、4%）およびサブ範囲（例：0.5%、1.1%、2.2%、3.3%、4.4%）も含むように解釈されるべきである。一実施形態では、「約」という用語には、数値および測定技術に応じた従来の丸め込み処理が含まれる場合がある。さらに、「約xからy」という語句には、「約xから約y」も含まれる。

【0137】

本開示の上記実施形態は、単に実現可能な実施例であり、本開示の原理を明確に理解するために説明されていることを強調しておく必要がある。本開示の精神および原理から実質的に逸脱することなく、本開示の上記実施形態に多くの変形および修正を加えることができる。こうした修正および変更はすべて、本開示の範囲内に含まれ、以下の請求項によって保護されることが意図されている。

10

20

30

40

50

【図 3】

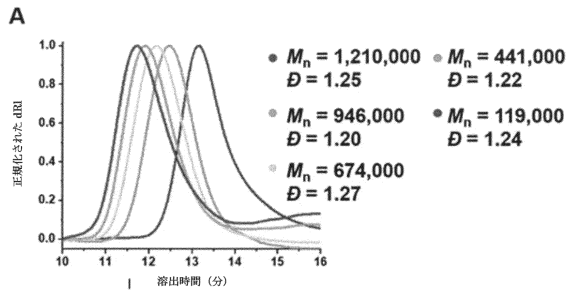


FIG. 1.3A

B

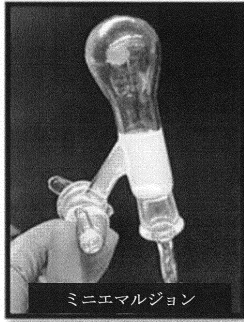


FIG. 1.3B

C

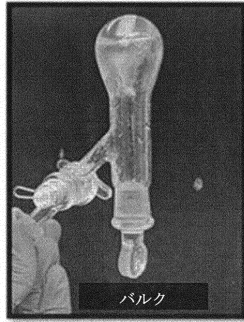


FIG. 1.3C

【図 4】

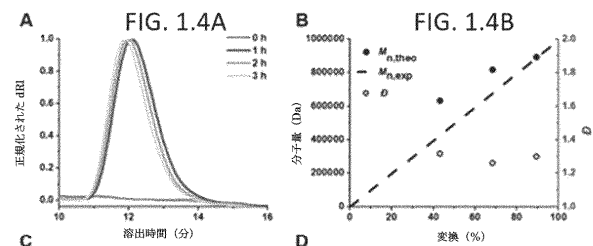
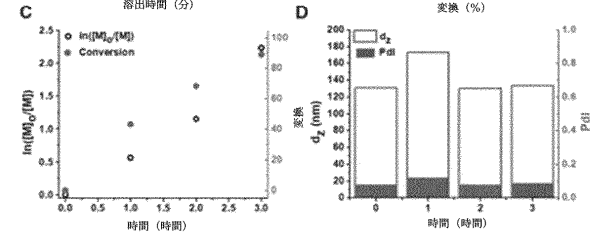


FIG. 1.4C

FIG. 1.4D



【図 5】

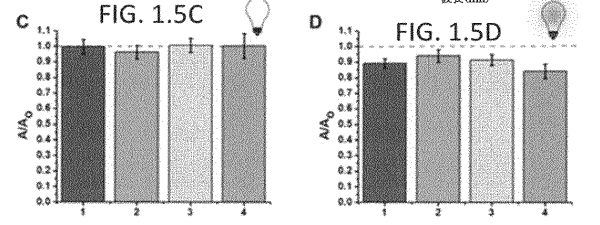
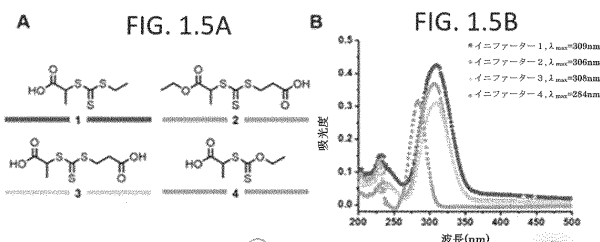


FIG. 1.5E

FIG. 1.5F

【図 6】

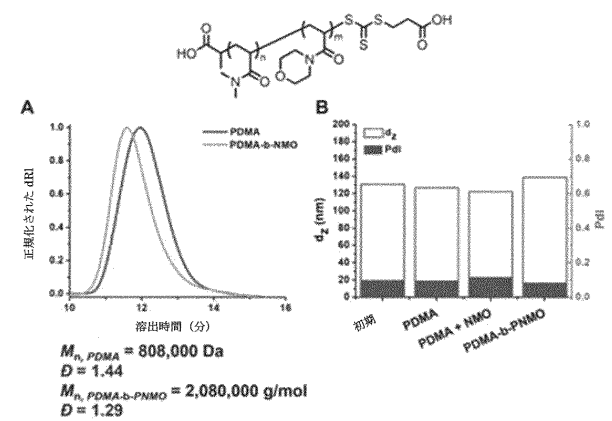
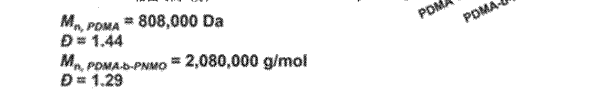
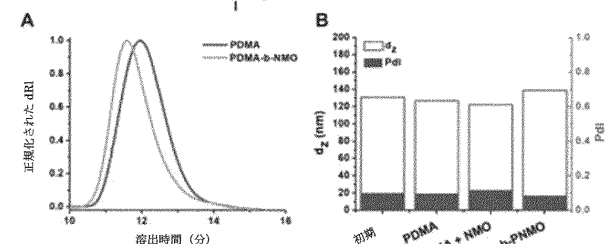


FIG. 1.6A

FIG. 1.6B



10

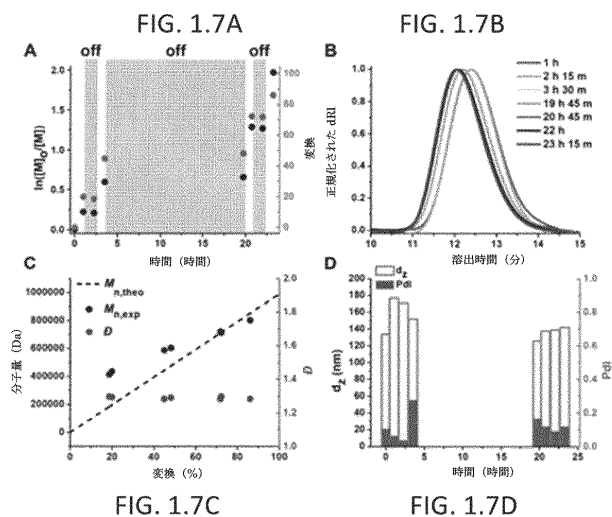
20

30

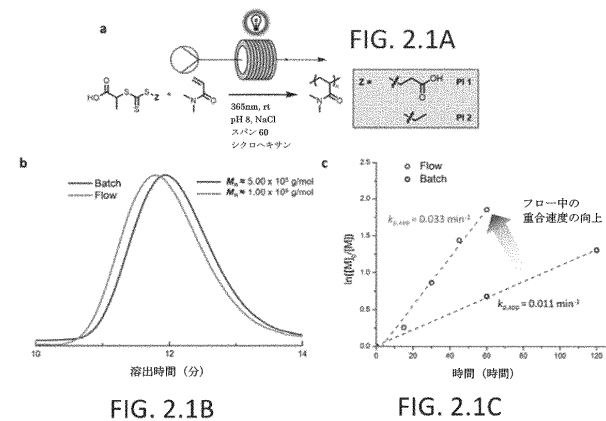
40

50

【図 7】

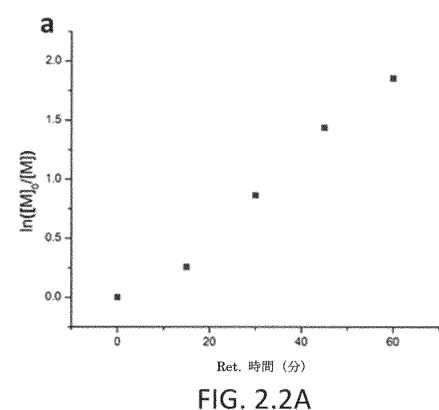


【図 8】

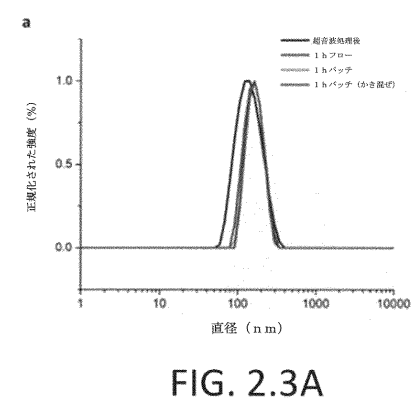


10

【図 9】



【図 10】



20

30

40

50

【図 11】

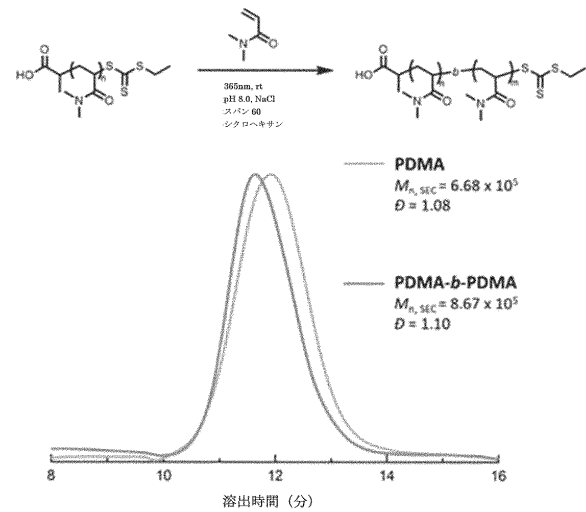


FIG. 2.4

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - C08F 220/56, 2/22, 2/48, 212/06, 220/06 (2023.01) ADD. CPC - INV. - C08F 220/56, 2/22, 2/48, 212/06, 220/06 (2023.08) ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHANMUGAM et al., Photocontrolled Living Polymerization Systems with Reversible Deactivations through Electron and Energy Transfer, Macromolecular Rapid Communications, Vol. 38, No. 1700143, 2017 [retrieved on 08 August 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/marc.201700143>. Pgs. 1-40	1-4, 8, 9, 12, 14, 16-20, 25, 29-32
A	US 2014/0005379 A1 (GU) 02 January 2014 (02.01.2014) entire document	1-4, 8, 9, 12, 14, 16-20, 25, 29-32
A	CARMEAN et al., Ultrahigh Molecular Weight Hydrophobic Acrylic and Styrenic Polymers through Organic-Phase Photoiniferter-Mediated Polymerization, ACS Macro Letters, Vol. 9, 07 April 2020 [retrieved on 22 September 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsmacrolett.0c00203>. Pgs. 613-618	1-4, 8, 9, 12, 14, 16-20, 25, 29-32
A	US 2005/0215704 A1 (BOBSEIN et al.) 29 September 2005 (29.09.2005) entire document	1-4, 8, 9, 12, 14, 16-20, 25, 29-32
P, A	OLSON et al., Inverse Miniemulsion Photoiniferter Polymerization for the Synthesis of Ultrahigh Molecular Weight Polymers, Macromolecules, Vol. 55, No. 19, 22 September 2022 [retrieved on 22 September 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.macromol.2c01239#>. abstract	1-4, 8, 9, 12, 14, 16-20, 25, 29-32
P, X	US 2023/0076717 A1 (UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION INC) 09 March 2023 (09.03.2023) entire document	1-4, 8, 9, 12, 14, 16-20, 25, 29-32
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 September 2023		Date of mailing of the international search report OCT 27 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066335

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, A	DAVIDSON et al., Inverse Miniemulsion Enables the Continuous-Flow Synthesis of Controlled Ultra-High Molecular Weight Polymers, ACS Macro Letters, Vol. 12, No. 9, 25 August 2023 [retrieved on 22 September 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsmacrolett.3c00431 >. abstract	1-4, 8, 9, 12, 14, 16-20, 25, 29-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/066335

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-7
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, 8, 9, 12, 14, 16-20, 25, 29-32

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066335

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066335

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-4 and 8-44 are drawn to synthetic methods of making a first water-soluble polymer, and synthetic methods of making a branched or hyperbranched first water-soluble polymer.

Group II+: claims 45-80 are drawn to compositions.

The first invention of Group I+ is restricted to a synthetic method of making a first water-soluble polymer, comprising: polymerizing a backbone unit, wherein the backbone unit comprises a monomer unit, wherein the monomer unit is selected from the group consisting of: acrylamide, and at least one mucin-binding unit, wherein the mucin-binding unit comprises monomer units, wherein the monomer units are: acrylic acid, methacrylic acid, and 4-vinylbenzoic acid, to form the first water-soluble polymer using photoiniferter polymerization under inverse miniemulsion conditions, wherein the first water-soluble polymer has a structure that is linear, and wherein the first water-soluble polymer is a block copolymer; and a synthetic method of making a branched or hyperbranched first water-soluble polymer thereof. The first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Specifically, the first named invention was selected based on the first listed element for each of the variables presented in the claims (backbone monomer unit – claims 8, 9; mucin-binding monomer units – claims 14, 16, 17). It is believed that claims 1-4, 8, 9, 12; 14, 16-20, 25, and 29-32 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

The first invention of Group II+ is restricted to a composition, comprising a first branched or hyperbranched water-soluble polymer having a molecular weight of about 10 kDa to 10,000 kDa, wherein the first branched or hyperbranched water-soluble polymer includes a plurality of backbone units and at least one first type of a mucin-binding unit, wherein the backbone units comprise greater than 50% of the first branched or hyperbranched water-soluble polymer based on molecular weight, wherein when the branched or hyperbranched first water-soluble polymer is formed the backbone unit is the reaction product of a multifunctional water soluble monomer and a water soluble monofunctional unit, wherein the mol% of the multifunctional water soluble monomer is less than 1 % relative to the mol% of the monofunctional water soluble monomer, wherein the monofunctional water soluble monomer is selected from N,N-dimethyl acrylamide; wherein the first type of mucin-binding unit comprises of 1 unit up to 50% of the first branched or hyperbranched water-soluble polymer based on molecular weight, wherein the first type of mucin-binding unit is functionalized so the first branched or hyperbranched water-soluble polymer has the characteristic of altering the hydration, rheology, or both of a mucin polymer, a second water-soluble polymer, or a combination thereof, wherein altering the hydration, rheology, or both is achieved through mucoadhesion, mucoability, mucointegration, or a combination thereof; and a composition thereof.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a synthetic method of making a first water-soluble polymer, comprising: polymerizing a backbone unit, wherein the backbone unit comprises a monomer unit, wherein the monomer unit is selected from the group consisting of: N,N-dimethylacrylamide, and at least one mucin-binding unit, wherein the mucin-binding unit comprises monomer units, wherein the monomer units are: acrylic acid, methacrylic acid, and 4-vinylbenzoic acid, to form the first water-soluble polymer using photoiniferter polymerization under inverse miniemulsion conditions, wherein the first water-soluble polymer has a structure that is linear, and wherein the first water-soluble polymer is a block copolymer; and a synthetic method of making a branched or hyperbranched first water-soluble polymer. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, synthetic methods of making a first water-soluble polymer, and synthetic methods of making a branched or hyperbranched first water-soluble polymer, are not present in Group II+, and the special technical features of Group II+, compositions, are not present in Group I+.

The Groups I+ and II+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the backbone monomer unit and mucin-binding monomer units and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ and II+ were considered to share the technical features of a synthetic method of making a first water-soluble polymer, comprising: polymerizing to form the first water-soluble polymer using photoiniferter polymerization under inverse miniemulsion conditions; a synthetic method of making a branched or hyperbranched first water-soluble polymer, comprising: polymerizing to form the branched or hyperbranched first water-soluble polymer, wherein the branched or hyperbranched first water-soluble polymer has a molecular weight of about 10 kDa to 10,000 kDa, wherein altering the hydration, rheology, or both is achieved through mucoadhesion, mucoability, mucointegration, or a combination thereof; and a composition, comprising a first branched or hyperbranched water-soluble polymer having a molecular weight of about 10 kDa to 10,000 kDa, wherein altering the hydration, rheology, or both is achieved through mucoadhesion, mucoability, mucointegration, or a combination thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by "Photocontrolled Living Polymerization Systems with Reversible Deactivations through Electron and Energy Transfer" to Shanmugam et al. and US 2014/0005379 A1 to Gu.

"Photocontrolled Living Polymerization Systems with Reversible Deactivations through Electron and Energy Transfer" to Shanmugam et al. discloses a synthetic method of making a first water-soluble polymer, comprising: polymerizing to form the first water-soluble polymer using photoiniferter polymerization under inverse miniemulsion conditions (Pg. 4, Col. 1, last paragraph, polymerization of PMMA under UV irradiation at ambient temperature with iniferter 1-cyano-1-methylethyl diethyldithiocarbamate (MANDC); Pg. 4, Col. 2, Para. 1, UV-mediated inverse miniemulsion of OEGMA in the presence of Ir(III) complex 2959); a synthetic method of making a branched or hyperbranched first water-soluble polymer, comprising: polymerizing to form the branched or hyperbranched first water-soluble polymer (Pg. 4, Col. 1, last paragraph, Iniferter (initiator-transfer agent-terminator) polymerization mediated by dithiocarbamate (DC) was one of the earliest forms of controlled/living radical polymerization initiated under UV irradiation which afforded synthesis of myriad graft copolymers, block copolymers, star polymers, and hyperbranched polymers; Pg. 4, Col. 2, Para. 1, UV-mediated inverse miniemulsion

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066335

of OEGMA in the presence of Irgacure 2959).

US 2014/0005379 A1 to Gu teaches a composition (Para. [0019], composition), comprising a first branched or hyperbranched water-soluble polymer having a molecular weight of about 10 kDa to 10,000 kDa (Para. [0087], the polysaccharide is a branched polysaccharide; Para. [0039], Dextran with MW 1.5 kDa, 6 kDa and 10 kDa), wherein altering the hydration, rheology, or both is achieved through mucoadhesion, mucolability, mucointegration, or a combination thereof (Para. [0015], mucoadhesive delivery systems that can be retained at a mucosal site ... adhesion can be controlled without substantially compromising the stability of the delivery system; Para. [0276], abundant hydroxyl groups on the Dextran surface may induce sufficient hydration layer around the NPs to limit protein adsorption).

The inventions listed in Groups I+ and II+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/78	(2006.01)	A 6 1 K	31/78
C 0 8 F	20/56	(2006.01)	C 0 8 F	20/56
C 0 8 F	2/38	(2006.01)	C 0 8 F	2/38
C 0 8 F	293/00	(2006.01)	C 0 8 F	293/00

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72)発明者 ロット，メーガン

アメリカ合衆国 3 2 6 1 1 フロリダ州ゲインズビル、グリンター・ホール 2 2 3

(72)発明者 オルソン，レベッカ

アメリカ合衆国 3 2 6 1 1 フロリダ州ゲインズビル、グリンター・ホール 2 2 3

(72)発明者 ペドロ，ディエゴ アイバン

アメリカ合衆国 3 2 6 1 1 フロリダ州ゲインズビル、グリンター・ホール 2 2 3

(72)発明者 ソーヤー，ウォレス グレゴリー

アメリカ合衆国 3 2 6 1 1 フロリダ州ゲインズビル、グリンター・ホール 2 2 3

(72)発明者 サマリン，ブレント エス

アメリカ合衆国 3 2 6 1 1 フロリダ州ゲインズビル、グリンター・ホール 2 2 3

F ターム (参考)

4C076 AA17 BB24 EE13 EE49 EE50 FF16 FF17
4C086 AA03 AA04 FA03 MA01 MA04 MA22 MA58 NA14 ZA33
4J011 LA04 LB04 LB06 LB07 LB10 NA26 NB04 NB05
4J026 HA11 HA33 HA38 HA39 HA48 HB11 HB33 HB38 HB39 HB42
HB45 HE01
4J100 AM19P CA01 CA27 DA03 DA38 FA03 FA04 FA20