

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7634522号
(P7634522)

(45)発行日 令和7年2月21日(2025.2.21)

(24)登録日 令和7年2月13日(2025.2.13)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 9 B	67/08 (2006.01)	C 0 9 B	67/08 C
G 0 2 C	7/04 (2006.01)	G 0 2 C	7/04
C 0 8 J	3/16 (2006.01)	C 0 8 J	3/16 C E R
C 0 8 J	3/07 (2006.01)	C 0 8 J	3/07 C E Z
B 0 1 J	13/14 (2006.01)	B 0 1 J	13/14
請求項の数 25 (全85頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-516248(P2022-516248)	(73)特許権者	521513823
(86)(22)出願日	令和2年5月25日(2020.5.25)		カラスミス・ラボズ・インコーポレイ
(65)公表番号	特表2022-533802(P2022-533802		テッド
	A)		カナダ・ノバスコシア・B 3 H・O A 8
(43)公表日	令和4年7月25日(2022.7.25)		・ハリファックス・サマー・ストリート
(86)国際出願番号	PCT/CA2020/050708		・1 3 4 4
(87)国際公開番号	WO2020/237363	(74)代理人	100108453
(87)国際公開日	令和2年12月3日(2020.12.3)		弁理士 村山 靖彦
審査請求日	令和5年5月25日(2023.5.25)	(74)代理人	100110364
(31)優先権主張番号	62/852,535		弁理士 実広 信哉
(32)優先日	令和1年5月24日(2019.5.24)	(74)代理人	100133400
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 阿部 達彦
		(72)発明者	ガブリエル・マソーネ
			カナダ・ノバスコシア・B 3 H・1 K 2
			・ハリファックス・イングリシ・ストリ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 疎水性色素及び両親媒性ブロックコポリマーを含む複合粒子並びに光学用途におけるその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

1種又は複数の複合粒子を含む、コンタクトレンズであって、1種又は複数の複合粒子が、

疎水性色素と、
疎水性色素をカプセル封入した両親媒性ブロックコポリマーと
を含み、疎水性色素は、電磁スペクトルの紫外領域から赤外領域までの範囲の吸光度を有する、コンタクトレンズ。

【請求項2】

両親媒性ブロックコポリマーが架橋されている、請求項1に記載のコンタクトレンズ。

【請求項3】

疎水性色素がレーザー色素又は吸収体色素である、請求項1又は2に記載のコンタクトレンズ。

【請求項4】

疎水性色素が、クマリン、フルオレセイン、ローダミン、ピロメテン、シアニン、カルボシアニン、フラビン、オキサジン、カルバジン、スチルベン、ジフェニルスチルベン、オキサゾール、ジフェニル、テルフェニル、クォーターフェニル、ポリフェニル、フェニルオキサゾン、フェノキサゾニウム、ピリジン、ピリジニウム、カロテノイド、レチノイド、ポルフィリン、フタロシアニン、ベンゾフェノン、金属酸化物、ベンゾトリアゾール、トコフェロール、トコトリエノール、アントラセン、ペリレン、多環式芳香族炭化水素(

PAH)、ポリエー、コリン、クロリン、コーフィン、インドレニン、クロロフィル、アゾ色素、ポリメチン、ジアリールメタン、トリアリールメタン、ポリエー、アントラセンジオン(anthracediones)、ピラゾロン、アントラキノン、ピラン、フェノチアジン、トリアジン、オキサラニリド(oxalanilides)、アクリジン、ベンズアントロン、BODIPY、AzaBODIPY及びそれらの組み合わせから選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項5】

疎水性色素が、BODIPY、AzaBODIPY、テトラフェニルポルフィリン、フタロシアニン、ナフタロシアニン、クマリン、ベンゾトリアゾール、トコフェロール、トコトリエノール、カロテノイド、アントラセン、ペリレン、金属酸化物、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項4に記載のコンタクトレンズ。

10

【請求項6】

両親媒性ブロックコポリマーが生体適合性である、請求項1から5のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項7】

両親媒性ブロックコポリマーが、ジブロックコポリマーである、請求項1から6のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項8】

両親媒性ブロックコポリマーが、ポリ(アルキルアクリレート)系コポリマー、ポリ(アルキルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(アクリル酸)系コポリマー、ポリ(メタクリル酸)系コポリマー、ポリジエン系コポリマー、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)系コポリマー、ポリエチレングリコール系コポリマー、ポリ(メチレンインダン)系コポリマー、ポリシロキサン系コポリマー、ポリスチレン系コポリマー、置換ポリスチレン系コポリマー、ポリ(ビニルピリジン)系コポリマー、ポリ(ビニルアルコール)系コポリマー、ポリ(アルキルアクリル酸)系コポリマー、ポリ(アルキレンオキシド)系コポリマー、ポリ(ジアルキルシロキサン)系コポリマー、ポリ(オレフィン)系コポリマー、ポリ(アルキレンオキシドジアクリレート)系コポリマー、ポリ(ブタンジオールジアクリレート)系コポリマー、又はそれらの組み合わせである、請求項1から7のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

20

【請求項9】

両親媒性ブロックコポリマーが、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(1,2-ブタジエン-co-1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(1,2-ブタジエン-co-1,4-ブタジエン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(1,2-ブタジエン-co-1,4-ブタジエン)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(1,2-ブタジエン-co-1,4-ブタジエン)-b-ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(n-ブチルアクリレート)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(ブタジエン)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(n-ブチルアクリレート)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(スチレン)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(tert-ブチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(スチレン)、ポリ(n-ブチルアクリレート)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(ブタジエン)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(n-ブチルアクリレート)、ポリ(プロピレンオキ

30

40

50

シド)-b-ポリ(スチレン)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(tert-ブチルメタクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(ブタジエン)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(n-ブチルアクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(スチレン)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(tert-ブチルメタクリレート)、ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500、ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500、ポリ(ジメチルシロキサン)5000-b-ポリ(エチレンオキシド)2100、ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000、ポリ(メチルメタクリレート)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)3000、ポリ(メチルメタクリレート)7400-b-ポリ(アクリル酸)24300、ポリ(n-ブチルブチルアクリレート)7500-b-ポリ(アクリル酸)5500、ポリ(スチレン)1300-b-ポリ(エチレンオキシド)5600、ポリ(ビニルアルコール)2300-b-ポリ(メチルメタクリレート)25000、ポリ(ビニルアルコール)2500-b-ポリ(スチレン)12500、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項1から8のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

10

【請求項10】

両親媒性ブロックコポリマーが、末端官能化され、任意選択で、両親媒性ブロックコポリマーが、アクリレート末端、アルキルアクリレート末端、メタクリレート末端、アルキルメタクリレート末端、又はそれらの組み合わせである、請求項1から9のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項11】

両親媒性ブロックコポリマーが、ジアルデヒド架橋、ジアミン架橋、ジオール架橋、エステル架橋、フリーラジカル開始アルケン重合、Q-アンモニウム架橋、シラン架橋、トリアルデヒド架橋、トリアミン架橋、トリオール架橋、ウレタン架橋、及びそれらの組み合わせから選択される架橋方法を使用して架橋される、請求項1から10のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

20

【請求項12】

複合粒子が、1~600ナノメートルの直径を有する、請求項1から11のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項13】

複合粒子のUV-Vis透過率スペクトルの変化が、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでの1分間、3分間、5分間、10分間、又は15分間のUV曝露による光退色後、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、又は40%未満である、請求項1から12のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

30

【請求項14】

水溶液中において108kPaで121℃にてオートクレーブ処理された後の複合粒子の最大UV-Vis吸光度が、オートクレーブ処理前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である、請求項1に記載のコンタクトレンズ。

【請求項15】

1時間の、水中25%v/v、50%v/v、75%v/v又は95%v/vエタノールでのエタノール洗浄後の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルが、実質的に変化しない、請求項1に記載のコンタクトレンズ。

40

【請求項16】

複合粒子が、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存安定性である、請求項1から15のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項17】

$12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでの1分間、3分間、5分間、10分間、又は15分間のUV曝露後の光退色後の複合粒子の最大UV-Vis透過率の変化が、それぞれ1分間、3分間、5分間、10分間、又は15分間の250nmでのUV曝露後の光退色後の、疎水性色素単独の最大UV-Vis透過率の変化よりも小さい、請求項1から16のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項18】

50

ヒドロゲル又はシリコンヒドロゲル系である、請求項1から17のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項19】

1分間、3分間、5分間、10分間、又は15分間の、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmのUVによる光退色後のコンタクトレンズの最大UV-Vis吸光度が、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでのUV曝露前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である、請求項1から18のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項20】

コンタクトレンズのUV-Vis吸光度スペクトルが、水溶液中において108kPaで121℃にてオートクレーブ処理された後、実質的に変化しない、請求項1から19のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

10

【請求項21】

1時間の、水中25%v/v、50%v/v、75%v/v又は95%v/vエタノールでのエタノール洗浄後のコンタクトレンズの最大UV-Vis吸光度が、エタノール洗浄前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である、請求項1から20のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項22】

50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存した後のコンタクトレンズの最大UV-Vis吸光度が、保存前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である、請求項1から21のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

20

【請求項23】

時間の経過、有機溶媒への曝露又は温度変化に対して、コンタクトレンズからの複合粒子の浸出が実質的に観察されない、請求項1から22のいずれか一項に記載のコンタクトレンズ。

【請求項24】

請求項1から23のいずれか一項に記載のコンタクトレンズを使用して光放射を選択的に遮断する工程を含む、光学濾波の方法。

【請求項25】

光放射が、UV光、青色光、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項24に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、1種又は複数の疎水性色素及び1種又は複数の両親媒性ブロックコポリマーを含む複合粒子、並びにそのような複合粒子を含む組成物、並びに例えば、任意選択で、ヒドロゲル系及びシリコンヒドロゲル系コンタクトレンズを含むコンタクトレンズにおいて光を選択的にフィルタリングするためのそれらの使用に関する。本開示はまた、本開示の1種若しくは複数の複合粒子又は1種若しくは複数の組成物を含む眼科用レンズに関する。

40

【背景技術】

【0002】

光学フィルタは、光源又は光の受信機に作用する波長選択的透過を有するデバイスである。そのようなフィルタは、人間の目又は任意の記録装置によって見られるような色の外観の態様を変換するように構成され得る。光学フィルタは、例えば、ある特定の光の波長を制御、変調、又は減衰する必要がある状況で、特に視覚ケア、医療処置、眼科用レンズの開発、映画撮影、及び娯楽を含むがこれらに限定されない分野において有用である。例えば、眼科用レンズの光学フィルタは、紫外線(UV)、可視、及び/又は赤外線スペクトルの高エネルギー放射線からの眼の保護を提供することができる。光学フィルタはまた、コ

50

ンタクトレンズの美観若しくは娯楽のための色の増強を改善するための、又は所望の視覚効果を達成するためのカラーバランシング等の美容上の利点を提供することができる。更に、光学フィルタは、色覚異常又は近視等の遺伝的及び/又は非遺伝的視力状態の処置に使用するために、短(S)、中(M)、及び長(L)錐体細胞光受容体に関連するヒトスペクトル応答を変更する等、眼科用レンズの医療用途に役立ち得る。

【0003】

現在、色素等の光フィルタリング添加剤を含有する光学フィルタリングコンタクトレンズを調製するための2つの異なる方法が存在する。第1の方法は、水和レンズ又は非水和レンズを色素及び溶媒の浴に浸漬することによって、コンタクトレンズに色素を組み込むことである。この方法は、バルク、ヒドロゲル材料からの色素分子の移動、光学フィルタリング能力の喪失又は低下、及び眼への色素の放出に起因する健康上の懸念の可能性をもたらす可能性がある。

【0004】

第2の方法は、色素がコンタクトレンズモノマーに反応するように特に官能化されている色素を含有するコンタクトレンズモノマーの溶液を直接硬化させることによって、コンタクトレンズに色素を組み込むことである。例えば、色素は、ビニルスルホニル基又はハロゲントリアジン基で官能化することができる。色素をヒドロゲルモノマーで重合させる試みは、バルクヒドロゲル材料からの色素分子の移動を大幅に減らすことができるが、バルクヒドロゲル材料への共有結合に必要な正しい局所化学を有する商業的に価値のある色素の数は限られている。この方法を非官能化色素に適用する場合、バルクヒドロゲル材料内の共有結合を満たすために、色素の精巧なデノボ再設計及び改変が、多くの場合必要になる。更に、このように非官能化色素を合成的に変化させると、色素の天然の吸収スペクトルが変化し、選択された所望の用途の光学フィルタとしての使用に好適でなくなる可能性がある。

【0005】

例えば、光吸収色素亜鉛(II)テトラフェニルポルフィリン(Zn(II)TPP)は、コンタクトレンズのHEV/青色光遮断剤として商業的に価値のある光学特性を有する。しかし、Zn(II)TPPは、バルクヒドロゲル材料への直接共有結合に必要な正しい局所化学を有していない。Zn(II)TPPを合成的に改変して正しい官能化を提供すると、そのHEV/青色光遮断能力が失われ、低下し、及び/又は変化する。

【0006】

光吸収添加剤が使用される特定の設定に応じて、使用される色素の種々の特性を必要とするこの方法からさまざまな課題が生じる。

【0007】

例えば、コンタクトレンズモノマーに組み込まれる色素は、UV/HEV光による光硬化、熱の適用による熱硬化、及び/又は、バルクコンタクトレンズモノマーに重合触媒を組み込むことによる触媒開始重合等の多くの過酷なレンズ製造プロセス及び条件にさらされる場合がある。更に、使用中、色素を含有するコンタクトレンズは、天然及び/又は人工の源からの有害なUV/HEV放射線にさらされる場合がある。

【0008】

ヒドロゲル系コンタクトレンズの製造は、UV/HEV光の使用による光硬化を多くの場合使用し、これは色素の光学特性を低下させる可能性があり、これにより、多くの色素がコンタクトレンズの光学フィルタリング用途に有用でなくなる。

【0009】

更に、色素は、レンズ製造中に、種々の有機溶媒抽出、溶媒洗浄、水和、オートクレーブ滅菌、及び/又は製造中の高温若しくは低温への長時間の曝露にさらされる可能性がある。コンタクトレンズの製造中に使用される溶媒のうちの1つはエタノールである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本開示は、複合粒子、そのような複合粒子を含む組成物、及びその調製方法に関する。
本開示はまた、コンタクトレンズにおける光学フィルタとしてのそれらの使用、及びコンタクトレンズにおける光学濾波の方法に関する。本開示は更に、複合粒子又はその組成物を含むコンタクトレンズに関する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

したがって、一態様では、本開示は、

疎水性色素と、

疎水性色素をカプセル封入した両親媒性ブロックコポリマーと

を含む複合粒子であって、疎水性色素は、電磁スペクトルの紫外領域から赤外領域までの範囲の吸光度を有する、複合粒子を含む。

10

【0012】

別の態様では、本開示は、水性溶媒、有機溶媒、及びそれらの組み合わせから選択される溶媒中に本開示の複合粒子を含む組成物を含む。

【0013】

別の態様では、本開示は、本開示の1種若しくは複数の複合粒子又は組成物を含むコンタクトレンズを含む。

【0014】

別の態様では、本開示は、光学フィルタとして、任意選択で、任意選択でヒドロゲル又はシリコーンヒドロゲル系であるコンタクトレンズの光学フィルタとしての使用のための、本開示の複合粒子又は組成物を含む。

20

【0015】

別の態様では、本開示は、光学フィルタとしての、任意選択でコンタクトレンズの光学フィルタとしての、本開示の1種又は複数の複合粒子又は組成物の使用を含む。

【0016】

別の態様では、本開示は、本開示の1種若しくは複数の複合粒子又は組成物を使用して光放射を選択的に遮断する工程を含む、光学濾波の方法を含む。

【0017】

別の態様では、本開示は、本開示の組成物を調製する方法であって、

有機溶媒中に疎水性色素と両親媒性ブロックコポリマーとを含む色素/ポリマー溶液を調製する工程と、

30

混合しながら色素/ポリマー溶液を水に加えて、ミセル水溶液として組成物を得る工程とを含む、方法を含む。

【0018】

別の態様では、本開示は、水溶液として、本開示の複合粒子を含む本開示の組成物を調製する方法であって、

有機溶媒中の疎水性色素、両親媒性ブロックコポリマー及び1種又は複数の架橋剤を含む色素/ポリマー/架橋剤溶液を調製する工程と、

色素/ポリマー/架橋剤溶液を混合しながら水に加えて、ミセル水溶液を得る工程とを含む、方法を含む。

40

【0019】

本開示の複合粒子を調製する方法は、

有機溶媒中に疎水性色素と両親媒性ブロックコポリマーとを含む色素/ポリマー溶液を調製する工程と、

混合しながら色素/ポリマー溶液を水に加えて、水溶液中の複合粒子を得る工程と、

任意選択で、濾過により水溶液から複合粒子を得る工程とを含む。

【0020】

本開示の複合粒子を調製する方法は、

有機溶媒中に疎水性色素、両親媒性ブロックコポリマー、及び架橋剤を含む色素/ポリマー

50

/架橋剤溶液を調製する工程と、
色素/ポリマー/架橋剤溶液を混合しながら水に加えて、水溶液を得る工程と、
任意選択で、濾過により水溶液から複合粒子を得る工程と
を含む。

【0021】

本開示の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、
詳細な説明及び特定の例は、出願の実施形態を示すが、例示としてのみ与えられ、特許請
求の範囲は、これらの実施形態によって限定されるべきではなく、全体としての説明と一
致する、最も広い解釈を与えられるべきであることを理解すべきである。

【0022】

ここで、本出願の実施形態は、以下の添付の図面を参照してより詳細に説明される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】本開示の一実施形態によるカプセル封入プロセスの例示的な表現を示す。

【図2】カプセル封入によらない及びカプセル封入による色素Epoliget(商標)5843の紫
外可視(UV-Vis)吸収スペクトル間の比較を示す。

【図3A】カプセル封入によらない及びカプセル封入による色素Epoliget(商標)5843の
物理的外観を示す。パネルAは、カプセル封入によらない水中の不溶性色素を示す。

【図3B】カプセル封入によらない及びカプセル封入による色素Epoliget(商標)5843の
物理的外観を示す。パネルBは、テトラヒドロフラン(THF)に溶解した色素を示す。

【図3C】カプセル封入によらない及びカプセル封入による色素Epoliget(商標)5843の
物理的外観を示す。パネルCは、水性媒体中のカプセル封入色素の例示的な画像を示す。

【図4A】本開示の実施形態による色素Exciton ABS594を含む複合粒子組成物のスペク
トルデータ及び物理的外観を示す。パネルAは、カプセル封入によらない及びカプセル封
入による色素のUV-Vis吸収スペクトル間の比較を示す。

【図4B】本開示の実施形態による色素Exciton ABS594を含む複合粒子組成物のスペク
トルデータ及び物理的外観を示す。パネルBは、10%THF及び90%水中のカプセル封入色
素の検量線を示す。

【図5A】本開示の実施形態による色素Exciton ABS456を含む複合粒子組成物のスペク
トルデータ及び物理的外観を示す。パネルAは、カプセル封入によらない及びカプセル封
入による色素のUV-Vis吸収スペクトル間の比較を示す。

【図5B】本開示の実施形態による色素Exciton ABS456を含む複合粒子組成物のスペク
トルデータ及び物理的外観を示す。パネルBは、10%THF及び90%水中のカプセル封入色
素の検量線を示す。

【図6A】本開示の実施形態による色素Exciton ABS594を含む複合粒子の例示的な透過
型電子顕微鏡法(TEM)画像及び動的光散乱(DLS)結果を示す。パネルAは、色素Exciton A
BS594を含む複合粒子のTEM画像を示す。スケールバーは、100nmを示す。

【図6B】本開示の実施形態による色素Exciton ABS594を含む複合粒子の例示的な透過
型電子顕微鏡法(TEM)画像及び動的光散乱(DLS)結果を示す。パネルBは、色素Exciton A
BS594を含む複合粒子のDLS結果を示す。

【図7A】本開示の実施形態による色素Exciton ABS456を含む複合粒子の例示的な透過
型電子顕微鏡法(TEM)画像及び動的光散乱(DLS)結果を示す。パネルAは、色素Exciton A
BS456を含む複合粒子のTEM画像を示す。スケールバーは、200nmを示す。

【図7B】本開示の実施形態による色素Exciton ABS456を含む複合粒子の例示的な透過
型電子顕微鏡法(TEM)画像及び動的光散乱(DLS)結果を示す。パネルBは、色素Exciton A
BS456を含む複合粒子のDLS結果を示す。

【図8】本開示の一実施形態によるExciton ABS594複合粒子及びExciton ABS456複合
粒子の組成物のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。

【図9A】本開示の実施形態による、基本カプセル封入手順1、2、及び3を使用して形成
された複合粒子組成物のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。パネルAは、遊離色素とシリ

10

20

30

40

50

ジポンプを使用して形成された複合粒子組成物の比較を示す(基本カプセル封入手順2)。

【図9B】本開示の実施形態による、基本カプセル封入手順1、2、及び3を使用して形成された複合粒子組成物のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。パネルBは、シリンジポンプ(基本カプセル封入手順2)及びパストゥールピペット(基本カプセル封入手順1)を使用して形成された複合粒子組成物の比較を示す。

【図9C】本開示の実施形態による、基本カプセル封入手順1、2、及び3を使用して形成された複合粒子組成物のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。パネルCは、シリンジポンプ(基本カプセル封入手順2)及びFNP(基本カプセル封入手順3)を使用して形成された複合粒子組成物の比較を示す。

【図10】本開示の実施形態による、異なる時点(1日、1週間、3週間、7週間、及び11週間)でのExciton ABS456複合粒子組成物のUV-Visスペクトルのオーバーレイを示す。

10

【図11A】本開示の実施形態によるExciton ABS456複合粒子組成物及び遊離色素のUV安定性試験の結果を示す。パネルAは、種々の時間(10、20、又は30分)のUV曝露前後の遊離色素のUV-Vis吸光度スペクトル間の比較を示す。

【図11B】本開示の実施形態によるExciton ABS456複合粒子組成物及び遊離色素のUV安定性試験の結果を示す。パネルBは、UV照射前後の複合粒子組成物のUV-Vis吸光度スペクトル間の比較を示す。

【図12A】本開示の一実施形態による、UV曝露前後のExciton ABS456複合粒子組成物のDLS結果を示す。パネルAは、UV照射前の複合粒子組成物の数分布を示す。

【図12B】本開示の一実施形態による、UV曝露前後のExciton ABS456複合粒子組成物のDLS結果を示す。パネルBは、UV照射前の複合粒子組成物の強度分布を示す。

20

【図12C】本開示の一実施形態による、UV曝露前後のExciton ABS456複合粒子組成物のDLS結果を示す。パネルCは、UV照射後の複合粒子組成物の数分布を示す。

【図12D】本開示の一実施形態による、UV曝露前後のExciton ABS456複合粒子組成物のDLS結果を示す。パネルDは、UV照射後の複合粒子組成物の強度分布を示す。

【図12E】本開示の一実施形態による、UV曝露前後のExciton ABS456複合粒子組成物のDLS結果を示す。パネルEは、UV照射前後の複合粒子の走査型電子顕微鏡(SEM)画像を示す。SEMのスケールバーは5 μm を示す。

【図12F】本開示の一実施形態による、UV曝露前後のExciton ABS456複合粒子組成物のDLS結果を示す。パネルFは、UV照射前後の複合粒子の走査型電子顕微鏡(SEM)画像を示す。SEMのスケールバーは5 μm を示す。

30

【図13】加熱前後の本開示の一実施形態による、Exciton ABS456複合粒子組成物のUV-Visスペクトルの比較を示す。

【図14】加熱前後の本開示の一実施形態による、Exciton ABS594複合粒子組成物の吸光度スペクトルを示す。

【図15A】異なる時点での、及びUV退色後の、異なる濃度のTHF/水中での本開示の実施形態によるExciton ABS456複合粒子組成物のUV-Visスペクトルを示す。パネルAは、種々の時間のUV照射後の35%v/v THF中の複合粒子組成物のUV-Visスペクトルを示す。

【図15B】異なる時点での、及びUV退色後の、異なる濃度のTHF/水中での本開示の実施形態によるExciton ABS456複合粒子組成物のUV-Visスペクトルを示す。パネルBは、種々の時間のUV照射後の10%v/v THF中の複合粒子組成物のUV-Visスペクトルを示す。

40

【図15C】異なる時点での、及びUV退色後の、異なる濃度のTHF/水中での本開示の実施形態によるExciton ABS456複合粒子組成物のUV-Visスペクトルを示す。パネルCは、種々の時間のUV照射後の64%v/v THF中の複合粒子組成物のUV-Visスペクトルを示す。

【図15D】異なる時点での、及びUV退色後の、異なる濃度のTHF/水中での本開示の実施形態によるExciton ABS456複合粒子組成物のUV-Visスペクトルを示す。パネルDは、種々の時間のUV照射後の99%v/v THF中の複合粒子組成物のUV-Visスペクトルを示す。

【図16】本開示の一実施形態による、ABS594及びABS456カプセル封入色素ミセルでドープされたポリアクリルアミドゲルの光学画像を示す。

【図17】本開示の一実施形態による、ABS594及びABS456カプセル封入色素ミセルで

50

ドーブされたポリアクリルアミドゲルの吸光度スペクトルを示す。

【図 1 8】直接注入(A)、フラッシュナノ沈殿(B)、超音波法(C)及びボルテックス法(D)を使用して調製された複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。

【図 1 9】塩化カルシウムで凝集させた後の両親媒性ブロックコポリマー、遊離色素及び色素+両親媒性ブロックコポリマーのUV-Vis吸光度を示す。

【図 2 0 A】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。1,3,5,7-テトラメチル-8-(4-ヒドロキシフェニル)BODIPY(A)を示す;

【図 2 0 B】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。1,7-(ジ-4,N,N-ジメチルアミノフェニル)-3,5-(ジ-4-ブromoフェニル)AZABODIPY(B)を示す;

【図 2 0 C】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。2,3,7,8,12,13,17,18-(オクタブromo)-5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(C)を示す;

【図 2 0 D】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。亜鉛(II)2,9,16,23-(テトラニトロ)フタロシアニン(D)を示す;

【図 2 0 E】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。クマリン153(E)を示す;

【図 2 0 F】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。ビタミンE(F)を示す;

【図 2 0 G】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。 β -カロテン(G)を示す;

【図 2 0 H】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。ペリレン(H)を示す;

【図 2 0 I】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。P-クォーターフェニル(I)を示す;

【図 2 0 J】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。バナジル2,3-ナフタロシアニン(J)を示す;

【図 2 0 K】異なる色素を含む複合粒子のTEM画像を示す。2-[3-(2H-ベンゾトリアゾール-2イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]エチルメタクリレート(NORBLOC商標)(K)を示す。

【図 2 1 A】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。1,3,5,7-テトラメチル-8-(4-ヒドロキシフェニル)BODIPY(A)を示す;

【図 2 1 B】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。1,7-(ジ-4,N,N-ジメチルアミノフェニル)-3,5-(ジ-4-ブromoフェニル)AZABODIPY(B)を示す;

【図 2 1 C】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。2,3,7,8,12,13,17,18-(オクタブromo)-5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(C)を示す;

【図 2 1 D】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。亜鉛(II)2,9,16,23-(テトラニトロ)フタロシアニン(D)を示す;

【図 2 1 E】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。クマリン153(E)を示す;

【図 2 1 F】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。ビタミンE(F)を示す;

【図 2 1 G】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。 β -カロテン(G)を示す;

【図 2 1 H】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。ペリレン(H)を示す;

【図 2 1 I】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。P-クォーターフェニル(I)を示す;

【図 2 1 J】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。バナジル2,3-ナフタロシアニン(J)を示す;

【図 2 1 K】異なる色素を含む複合粒子のUV-Vis吸光度を示す。2-[3-(2H-ベンゾトリアゾール-2イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]エチルメタクリレート(NORBLOC商標)(K)を示す。

【図 2 2 A】亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリンを含有するTEOS架橋複合粒子の ^{29}Si 固体NMRスペクトルを示す。パネルAは、TEOSで架橋されたポリ(スチレン) $_{1300}$ -b-ポリ(エチレンオキシド) $_{5600}$ のスペクトルを示す。

【図 2 2 B】亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリンを含有するTEOS架橋複合粒子の ^{29}Si 固体NMRスペクトルを示す。パネルBは、TEOSで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン) $_{1500}$ -b-ポリ(アクリル酸) $_{6500}$ のスペクトルを示す。

【図 2 2 C】亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリンを含有するTEOS架橋複合粒子の ^{29}Si 固体NMRスペクトルを示す。パネルCは、TEOSで架橋されたポリ(1,2-ブタ

10

20

30

40

50

ジエン)₃₁₅₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₁₀₀₀のスペクトルを示す。

【図22D】亜鉛(II)_{5,10,15,20}-(テトラフェニル)ポルフィリンを含有するTEOS架橋複合粒子の²⁹Si固体NMRスペクトルを示す。パネルDは、対照試料のスペクトルを示す。

【図23】TEOS架橋複合粒子のSEM及びTEM画像を示す:親水性ポリマーブロックの質量に対し、1x、2x、又は5xの質量のTEOSで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)₁₅₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₆₅₀₀(パネルAの左から右);親水性ポリマーブロックの質量に対し、1x、2x、又は5xの質量のTEOSで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)₃₁₅₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₁₀₀₀(パネルBの左から右);親水性ポリマーブロックの質量に対し、1x、2x、又は5xの質量のTEOSで架橋されたポリ(スチレン)₁₃₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₅₆₀₀(パネルCの左から右);親水性ポリマーブロックの質量に対し、1x、2x、又は5xの質量のTEOSで架橋されたポリ(ビニルアルコール)₂₃₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₅₀₀₀(パネルDの左から右)。

【図24】凍結防止剤PEG4000で凍結乾燥された亜鉛(II)_{5,10,15,20}-(テトラフェニル)ポルフィリンを含む複合粒子ポリ(1,2-ブタジエン)₃₁₅₀₀-b-PMMA₂₁₀₀₀のUV-Vis吸光度を示す。

【図25】M2Dxプレポリマー溶液中の種々の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。

【図26】本開示の複合粒子を含有する重合化M2Dxゲルの代表的な写真を示す。

【図27】異なる複合粒子(CS28~42)、比較粒子(BC01、PH01、PN01)及び対照粒子(CS00)を含有するM2DxポリマーゲルのUV-Vis吸光度を示す。

【図28】各パネルの左側に、95%エタノール抽出後のCS34(A)、CS37(B)、CS41(C)又はCS42(D)複合粒子を含有するM2DxポリマーゲルのUV-Vis吸光度を示し、各パネルの右側に、対応する95%エタノール洗浄のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。

【図29】異なる複合粒子を含有するオートクレーブ処理されたM2Dxポリマーゲルの代表的なUV-Vis吸光度スペクトルを示す。例として、CS38、CS39、CS40、及びCS41を含有するゲルを示す。

【図30】異なる複合粒子を含有するM2Dxポリマーゲルがオートクレーブ処理された生理食塩水のオートクレーブ処理後のUV-Vis吸光度を示す。

【図31A】異なる溶媒への曝露後の複合粒子のUV-Visを示す。パネルAは、エタノール曝露後の複合粒子PN01を示す。

【図31B】異なる溶媒への曝露後の複合粒子のUV-Visを示す。パネルBは、エタノール曝露後の複合粒子CS19を示す。

【図31C】異なる溶媒への曝露後の複合粒子のUV-Visを示す。パネルCは、エタノール曝露後の複合粒子CS29を示す。

【図31D】異なる溶媒への曝露後の複合粒子のUV-Visを示す。パネルDは、エタノール曝露後の複合粒子CS31を示す。

【図31E】異なる溶媒への曝露後の複合粒子のUV-Visを示す。パネルEは、エタノール曝露後の複合粒子CS33を示す。

【図31F】異なる溶媒への曝露後の複合粒子のUV-Visを示す。パネルFは、エタノール曝露後の複合粒子CS34を示す。

【図31G】異なる溶媒への曝露後の複合粒子のUV-Visを示す。パネルGは、異なる溶媒への曝露後の複合粒子CS20のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。

【図31H】異なる溶媒への曝露後の複合粒子のUV-Visを示す。パネルHは、異なる溶媒への曝露後の複合粒子CS22のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。

【図31I】異なる溶媒への曝露後の複合粒子のUV-Visを示す。パネルIは、異なる溶媒への曝露後の複合粒子CS04のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。

【図32】光退色の1分、2分、3分、4分又は5分後の複合粒子CS35を含有するM2Dxポリマーゲルの代表的なUV-Vis吸光度を示す。

【図33】生理食塩水中に異なる複合粒子を含有するM2Dxポリマーゲルの光老化後の生理食塩水のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】**【0024】****種々の実施形態の説明****I. 定義**

別段の指示がない限り、このセクション及び他のセクションで説明される定義及び実施形態は、当業者によって理解されるように好適である、本明細書で説明される本開示のすべての実施形態及び態様に適用可能であることが意図される。

【0025】

本開示で使用されるように、単数形「a」、「an」及び「the」は、内容上明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。

【0026】

本明細書で使用される「約」、「実質的に」及び「およそ」という用語は、最終結果が大幅に変更されないように、修正された用語の妥当な量の逸脱を意味する。これらの程度 of 用語は、この逸脱が、それが修正する単語の意味を否定しない場合、又は文脈が当業者に別の方法を示唆しない限り、修正された用語の少なくとも±5%の逸脱を含むと解釈されるべきである。

【0027】

本明細書は、当業者によって使用される複数の化学用語及び略語に言及している。それにもかかわらず、選択された用語の定義を、明確さ及び一貫性のために提供する。

【0028】

本明細書で、例えば「疎水性色素」で使用される「疎水性」という用語は、水分子に引き付けられない分子又はその一部の特性を指す。例えば、その特性は、水に反発するか、又は水と結合しない傾向があるか、又は水に完全に溶解することができないことを含む。例えば、疎水性色素に言及する場合、疎水性という用語は、色素が水に実質的に不溶性であるが、水混和性有機溶媒に可溶性であり得ることを意味し得る。

【0029】

本明細書で使用される「親水性」という用語は、水分子に引き付けられる分子又はその一部の特性を指す。

【0030】

本明細書で使用される「任意選択で置換された」という用語は、非置換であるか、又は1つ若しくは複数の置換基で置換されている基、構造、又は分子を指す。

【0031】

本明細書で使用される「両親媒性コポリマー」という用語は、異なる疎水性及び親水性特性を有するサブユニット又はモノマーを含むコポリマーを指す。例えば、同じ特性のサブユニット又はモノマーが同じコポリマー鎖のブロックに存在する場合、そのコポリマーはブロックコポリマーと呼ばれる。例えば、両親媒性ブロックコポリマーは、1つ又は複数のブロックが1つ又は複数のタイプの親水性サブユニット又はモノマーを含み、他のブロックが1つ又は複数のタイプの疎水性サブユニット又はモノマーを含み、各ブロックが実質的に親水性又は疎水性であるブロックを含む。1つ又は複数のタイプの親水性又は疎水性サブユニット又はモノマーが、コポリマー全体に分散し、それでも実質的に全体的に親水性又は疎水性であるブロックを生成することが可能である。

【0032】

本明細書で使用される「ヒドロゲル」という用語は、膨潤剤が水であるゲルを指す。いくつかの実施形態では、ヒドロゲルは、少なくとも10% w/wの平衡含水量を有するポリマーネットワーク材料を含むゲルを指す。シリコン成分を含むヒドロゲルは、本明細書では「シリコンヒドロゲル」と呼ばれる。

【0033】

本明細書で使用される「青色光」という用語は、スペクトルの高エネルギー青色部分を指す。例えば、それは、約380nm～500nmの範囲のスペクトルの部分を指すことができる。

10

20

30

40

50

【0034】

本明細書で使用される「光を選択的に遮断する」又は「光を選択的に遮断すること」等の用語は、スペクトルの選択された部分で最小透過率を提供することを指す。

【0035】

II. 複合粒子、組成物及びその使用

一態様では、本開示は、

疎水性色素と、

疎水性色素をカプセル封入した両親媒性ブロックコポリマーと

を含む複合粒子であって、疎水性色素は、電磁スペクトルの紫外領域から赤外領域までの範囲の吸光度を有する、複合粒子を含む。

10

【0036】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは架橋されている。例えば、架橋は、1種又は複数の架橋剤によるものである。

【0037】

いくつかの実施形態において、複合粒子は、合成ポリマーミセルである。

【0038】

疎水性色素は、電磁スペクトルの紫外領域から赤外領域までの範囲の吸光度を有する、任意の好適な疎水性色素である。いくつかの実施形態では、疎水性色素は、レーザー色素又は吸収体色素である。一実施形態では、疎水性色素はレーザー色素である。当業者は、レーザー色素溶液がより短い波長で吸収し、より長い波長で放出することを理解するであろう。本開示の別の実施形態では、疎水性色素は吸収体色素である。

20

【0039】

いくつかの実施形態では、疎水性色素は、クマリン、フルオレセイン、ローダミン、ピロメテン、シアニン、カルボシアニン、フラビン、オキサジン、カルバジン、スチルベン、ジフェニルスチルベン、オキサゾール、ジフェニル、テルフェニル、クォーターフェニル、ポリフェニル、フェニルオキサゾン、フェノキサゾニウム、ピリジン、ピリジニウム、カロテノイド、レチノイド、ポルフィリン、フタロシアニン、ベンゾフェノン、金属酸化物、ベンゾトリアゾール、トコフェロール、トコトリエノール、アントラセン、ペリレン、多環式芳香族炭化水素(PAH)、ポリエン、コリン、クロリン、コーフィン、インドレニン、クロロフィル、アゾ色素、ポリメチン、ジアリールメタン、トリアリールメタン、ポリエン、アントラセンジオン(anthracenediones)、ピラゾロン、アントラキノン、ピラン、フェノチアジン、トリアジン、オキサラニリド(oxalanilides)、アクリジン、ベンズアントロン、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、疎水性色素は、BODIPY、AzaBODIPY、テトラフェニルポルフィリン、フタロシアニン、ナフタロシアニン、クマリン、ベンゾトリアゾール、トコフェロール、トコトリエノール、カロテノイド、アントラセン、ペリレン、金属酸化物、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、疎水性色素は、1,3,5,7-テトラメチル-8-(4-ヒドロキシフェニル)BODIPY、1,7-(ジ-4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-3,5-(ジ-4-プロモフェニル)AZABODIPY、2,3,7,8,12,13,17,18-(オクタプロモ)-5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン、Zn(II)5,10,15,20-テトラフェニル-21H,23H-ポルフィリン(Zn(II)TPP)、Zn(II)2,9,16,23-(テトラニトロ)フタロシアニン、クマリン153、2-(2'ヒドロキシ-5'-メタクリロキシエチルフェニル)-2H-ベンゾトリアゾール、ビタミンE、β-カロテン、9,10-ジフェニルアントラセン、ペリレン、酸化クロム(III)、P-クォーターフェニル、バナジル2,3-ナフタロシアニン、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、疎水性色素は、Zn(II)5,10,15,20-テトラフェニル-21H,23H-ポルフィリン(Zn(II)TPP)である。

30

40

【0040】

両親媒性ブロックコポリマーは、疎水性色素をカプセル封入する任意の好適な両親媒性ブロックコポリマーである。いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ポリ(アルキルアクリレート)系コポリマー、ポリ(アルキルメタクリレート)系コポリマー

50

、ポリ(アクリル酸)系コポリマー、ポリ(メタクリル酸)系コポリマー、ポリ(ジエン)系コポリマー、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)系コポリマー、ポリ(エチレングリコール)系コポリマー、ポリ(メチレンインダン)系コポリマー、ポリ(シロキサン)系コポリマー、ポリ(スチレン)系コポリマー、置換ポリ(スチレン)系コポリマー、ポリ(ビニルピリジン)系コポリマー、ポリ(ビニルアルコール)系コポリマー、ポリ(アルキルアクリレート)系コポリマー、ポリ(アルキレンオキシド)系コポリマー、ポリ(ジアルキルシロキサン)系コポリマー、ポリ(オレフィン)系コポリマー、ポリ(アルキレンオキシドジアクリレート)系コポリマー、ポリ(ブタンジオールジアクリレート)系コポリマー、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ポリ(アルキルアクリレート)系コポリマー、ポリ(アルキルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(アクリル酸)系コポリマー、ポリ(メタクリル酸)系コポリマー、ポリ(ジエン)系コポリマー、ポリ(オレフィン)系コポリマー、ポリ(エチレングリコール)系コポリマー、ポリ(シロキサン)系コポリマー、ポリ(スチレン)系コポリマー、ポリ(ビニルアルコール)系コポリマー、ポリ(ジアルキルシロキサン)系コポリマー、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ポリ(メチルアクリレート)系コポリマー、ポリ(n-ブチルアクリレート)系コポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(tert-ブチルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(アクリル酸)系コポリマー、ポリ(メタクリル酸)系コポリマー、ポリ(1,2-ブタジエン)系コポリマー、ポリ(1,4-ブタジエン)系コポリマー、ポリ(スチレン)系コポリマー、ポリ(ジメチルシロキサン)系コポリマー、ポリ(ビニルアルコール)系コポリマー、ポリ(プロピレンオキシド)系コポリマー、又はそれらの組み合わせである。

【0041】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ジブロックコポリマー若しくはトリブロックコポリマー、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ジブロックコポリマーである。いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ポリ(エチレングリコール)-b-ポリ(スチレン)、ポリ(n-ブチルアクリレート)-b-ポリ(アクリル酸)又はポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(メタクリル酸)である。いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(1,2-ブタジエン-co-1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(1,2-ブタジエン-co-1,4-ブタジエン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(1,2-ブタジエン-co-1,4-ブタジエン)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(1,2-ブタジエン-co-1,4-ブタジエン)-b-ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(n-ブチルアクリレート)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(ブタジエン)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(n-ブチルアクリレート)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(スチレン)、ポリ(エチレンオキシド)-b-ポリ(tert-ブチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(メタクリル酸)、ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(スチレン)、ポリ(n-ブチルアクリレート)-b-ポリ(アクリル酸)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(ブタジエン)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(n-ブチルアクリレート)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(スチレン)、ポリ(プロピレンオキシド)-b-ポリ(tert-ブチルメタクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(ブタ

ジエン)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(ジメチルシロキサン)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(n-ブチルアクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(スチレン)、ポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(tert-ブチルメタクリレート)、ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500、ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500、ポリ(ジメチルシロキサン)5000-b-ポリ(エチレンオキシド)2100、ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000、ポリ(メチルメタクリレート)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)3000、ポリ(メチルメタクリレート)7400-b-ポリ(アクリル酸)24300、ポリ(n-ブチルブチルアクリレート)7500-b-ポリ(アクリル酸)5500、ポリ(スチレン)1300-b-ポリ(エチレンオキシド)5600、ポリ(ビニルアルコール)2300-b-ポリ(メチルメタクリレート)25000、ポリ(ビニルアルコール)2500-b-ポリ(スチレン)12500、及びそれらの組み合わせから選択される。

【0042】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ポリ(1,2-ブタジエン)系コポリマー、ポリ(1,2-ブタジエン-co-1,4-ブタジエン)系コポリマー、ポリ(1,2-イソプレン)系コポリマー、ポリ(1,2-イソプレン-co-1,4-イソプレン)系コポリマー、ポリ(1,4-ブタジエン)系コポリマー、ポリ(1,4-ブタンジオールジアクリレート)系コポリマー、ポリ(1,4-ブタンジオールジメタクリレート)系コポリマー、ポリ(1,4-イソプレン)系コポリマー、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸ナトリウム塩)系コポリマー、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸)系コポリマー、ポリ(2-エチルオキサゾリン)系コポリマー、ポリ(2-エチルヘキシルアクリレート)系コポリマー、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(2-メトキシエチルアクリレート)系コポリマー、ポリ(2-メチルオキサゾリン)系コポリマー、ポリ(2-ビニルナフタレン)系コポリマー、ポリ(2-ビニルピリジン)系コポリマー、ポリ(4-クロロメチルスチレン)系コポリマー、ポリ(4-ヒドロキシスチレン)系コポリマー、ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム塩)系コポリマー、ポリ(4-スチレンスルホン酸)系コポリマー、ポリ(4-ビニルビフェニル)系コポリマー、ポリ(4-ビニルピリジン)系コポリマー、ポリ(4-ビニル安息香酸)系コポリマー、ポリ(4-ビニルピリジンデシルヨージド)系コポリマー、ポリ(アクリルアミド)系コポリマー、ポリ(アクリレート)系コポリマー、ポリ(アクリル酸ナトリウム塩)系コポリマー、ポリ(アクリル酸)系コポリマー、ポリ(アクリロニトリル)系コポリマー、ポリ(無水アジピン)系コポリマー、ポリ(アルキルアクリレート)系コポリマー、ポリ(アルキルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(アルキルシロキサン)系コポリマー、ポリ(アルキルアクリル酸)系コポリマー、ポリ(アルキレンオキシド)系コポリマー、ポリ(ブチレンオキシド)系コポリマー、ポリ(シクロヘキシルエチレン)系コポリマー、ポリ(ジアルキルシロキサン)系コポリマー、ポリ(ジエン)系コポリマー、ポリ(ジメチルシロキサン)系コポリマー、ポリ(ジメチルシロキサン, ω -シラノール末端)系コポリマー、ポリ(エチレンオキシドジアクリレート)系コポリマー、ポリ(エチレンオキシドジメタクリレート)系コポリマー、ポリ(エチレンオキシド)系コポリマー、ポリ(エチレンプロピレン)系コポリマー、ポリ(エチレン)系コポリマー、ポリ(エチレン-co-ブチレン)系コポリマー、ポリ(グリセロールジアクリレート)系コポリマー、ポリ(グリセロールジメタクリレート)系コポリマー、ポリ(グリコリド)系コポリマー、ポリ(イソブチレン)系コポリマー、ポリ(ラクチド)系コポリマー、ポリ(メタクリレート)系コポリマー、ポリ(メタクリル酸ナトリウム塩)系コポリマー、ポリ(メタクリル酸)系コポリマー、ポリ(メチルアクリレート)系コポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(メチレンインダン)系コポリマー、ポリ(N,N-ジメチルアクリルアミド)系コポリマー、ポリ(N,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(n-ブチルアクリレート)-系コポリマー、ポリ(ネオペンチル4-スチレンスルホネート)系コポリマー、ポリ(ネオペンチルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)系コポリマー、ポリ(ニトロベンジルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(N-メチル2-ビニルピリジニウムヨージド)系コポリマー、ポリ(N-ビニルイミダゾール)系コポリマー、ポリ(N-ビニルピロリドン)系コポリマー、ポリ(オレフィン)系コポリマー、ポリ(プロピレンオキシドジアクリレート)系コポリマー、ポリ(プロピレンオキシドジメタクリ

10

20

30

40

50

レート)系コポリマー、ポリ(プロピレンオキシド)系コポリマー、ポリ(p-ビニルベンゼン
スルホン酸)系コポリマー、ポリ(シロキサン)系コポリマー、ポリ(スチレンスルホン酸ナ
トリウム)系コポリマー、ポリ(スチレン)系コポリマー、ポリ(スチレン-co-4-スチレンス
ルホン酸ナトリウム塩)系コポリマー、ポリ(スチレン-co-4-スチレンスルホン酸)系コポリ
マー、ポリ(スルホン化グリシジルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(tert-ブチル4-ビ
ニルベンゾエート)系コポリマー、ポリ(tert-ブチルアクリレート)系コポリマー、ポリ(ter
t-ブチルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(tert-ブチルメタクリレート-co-n-ブチルメ
タクリレート)系コポリマー、ポリ(テトラヒドロフルフリルメタクリレート)系コポリマー
、ポリ(トリメチルシロキシ-2-エチルメタクリレート)系コポリマー、ポリ(ビニルアルコ
ール)系コポリマー、ポリ(ビニルピリジン)系コポリマー、ポリ(α -メトキシ-末端)系コポリ
マー、ポリ(α -プロピルアクリル酸)系コポリマー、ポリ(ϵ -カプロラクトン)系コポリマ
ー、置換ポリ(スチレン)系コポリマー、ポリ(メチル水素シロキサン)系コポリマー、及び
それらの組み合わせから選択される。

10

【0043】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、末端官能化され、任意選択
で、両親媒性ブロックコポリマーは、アクリレート末端、アルキルアクリレート末端、メ
タクリレート末端、アルキルメタクリレート末端、又はそれらの組み合わせである。

【0044】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーの各ブロックの数平均分子量(M_n)は、独立して、約1300~約32500、約250~約10000、又は2000から約8000であ
る。

20

【0045】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーの疎水性ブロックの M_n の、親水
性ブロックの M_n に対する比は、約0.02対約128、約0.05対約20、約0.23対約10.9、又
は約0.33対約3である。

【0046】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ポリ(エチレングリコール)-
b-ポリ(スチレン)である。いくつかの実施形態では、ポリ(エチレングリコール)-b-ポリ(ス
チレン)中のポリ(スチレン)ブロックの数平均分子量(M_n)は、約500~約2000である。い
くつかの実施形態では、ポリ(エチレングリコール)-b-ポリ(スチレン)中のポリ(エチレング
リコール)ブロックの数平均分子量(M_n)は、約2500~約10000である。

30

【0047】

いくつかの実施形態では、ポリ(エチレングリコール)-b-ポリ(スチレン)中のポリ(スチレ
ン)ブロックのポリ(エチレングリコール)ブロックに対する M_n の比は、約2対約5であり、
任意選択で、約2.5対約4.5又は約3対約4である。

【0048】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、PS(1500)-PEO(6200)、P
EG5000-PS1600、PS(1300)-PEO(5600)及びそれらの組み合わせから選択される。当
業者には、「ポリエチレンオキシド」という用語及び略称「PEO」は、ポリエチレングリ
コール(PEG)と同じ一般的な化学構造を有するポリエーテル化合物を指すことが理解され
るであろう。

40

【0049】

いくつかの実施形態では、複合粒子に含まれる両親媒性ブロックコポリマーは架橋され
ている。いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ジアルデヒド架橋、
ジアミン架橋、ジオール架橋、エステル架橋、フリーラジカル開始アルケン重合、Q-アン
モニウム架橋、シラン架橋、トリアルデヒド架橋、トリアミン架橋、トリオール架橋、ウ
レタン架橋、及びそれらの組み合わせから選択される架橋方法を使用して架橋される。

【0050】

いくつかの実施形態では、シラン架橋は、モノアルキルシリケート、ジアルキルシリケ
ート、トリアルキルシリケート、テトラアルコキシオルトシリケート、ヒュームドシリカ

50

、及びそれらの組み合わせから選択されるシランを用いて行われる。いくつかの実施形態では、テトラアルコキシシリケートは、テトラメチルオルトシリケート(TMOS)、テトラエチルオルトシリケート(TEOS)、及びそれらの組み合わせから選択される。

【0051】

いくつかの実施形態では、フリーラジカル開始アルケン重合は、熱活性化及び/又は光活性化フリーラジカル開始剤で開始され、任意選択で、フリーラジカル開始剤は、ニトリル系開始剤、過酸化物系開始剤及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、フリーラジカル開始剤は、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)、ジイソプロピルペルオキシジカーボネート(IPP)、過酸化ベンゾイル(BPO)、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオフェノン、トリメチルプロパントリ(3-メルカプトプロピオネート)、及びそれらの組み合わせから選択される。

10

【0052】

いくつかの実施形態では、本開示の複合粒子に含まれる両親媒性ブロックコポリマーは、2つ以上の架橋方法を使用して架橋することができる。いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、シラン架橋及びフリーラジカル開始アルケン重合架橋を使用して架橋される。いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、TEOS及びAIBNを使用して架橋される。

【0053】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、AIBNで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、ヒュームドシリカで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOS及びAIBNで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、AIBNで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOS及びAIBNで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、TEOSで架橋されたポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(エチレンオキシド)、非架橋ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(エチレンオキシド)、TEOSで架橋されたポリ(n-ブチルアクリレート)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(スチレン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、TEOSで架橋されたポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(メチルメタクリレート)、TEOSで架橋されたポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(スチレン)、AIBNで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)₁₅₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₆₅₀₀、ヒュームドシリカで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)₁₅₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₆₅₀₀、TEOSで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)₁₅₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₆₅₀₀、TEOS及びAIBNで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)₁₅₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₆₅₀₀、AIBNで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)₉₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₃₅₀₀、TEOSで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)₉₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₃₅₀₀、TEOS及びAIBNで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)₉₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₃₅₀₀、TEOSで架橋されたポリ(ジメチルシロキサン)₅₀₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₂₁₀₀、TEOSで架橋されたポリ(ジメチルシロキサン)₈₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₈₀₀₀、TEOSで架橋されたポリ(メチルメタクリレート)₃₀₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₃₀₀₀、非架橋ポリ(メチルメタクリレート)₃₀₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₃₀₀₀、TEOSで架橋されたポリ(メチルメタクリレート)₇₄₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₂₄₃₀₀、TEOSで架橋されたポリ(n-ブチルアクリレート)₇₅₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₅₅₀₀、TEOSで架橋されたポリ(スチレン)₁₃₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₅₆₀₀、TEOSで架橋されたポリ(ビニルアルコール)₂₃₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₅₀₀₀、TEOSで架橋されたポリ(ビニルアルコール)₂₅₀₀-b-ポリ(スチレン)₁₂₅₀₀、並びにそれらの組み合わせから選択される。

20

30

40

【0054】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、非架橋ポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(エチレンオキシド)、TEOSで架橋されたポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ

50

(ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(メチルメタクリレート)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOSで架橋されたポリ(ジメチルシロキサン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、TEOSで架橋されたポリ(ビニルアルコール)-b-ポリ(エチレンオキシド)、TEOSで架橋されたポリ(スチレン)-b-ポリ(エチレンオキシド)、TEOSで架橋されたポリ(n-ブチルアクリレート)-b-ポリ(アクリル酸)、AIBNで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、AIBNで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOS及びAIBNで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、TEOS及びAIBNで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)、並びにそれらの組み合わせから選択され、任意選択で、両親媒性ブロックコポリマーは、非架橋ポリ(メチルメタクリレート)₃₀₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₃₀₀₀、TEOSで架橋されたポリ(メチルメタクリレート)₃₀₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₃₀₀₀、TEOSで架橋されたポリ(ジメチルシロキサン)₈₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₈₀₀₀、TEOSで架橋されたポリ(メチルメタクリレート)₇₄₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₂₄₃₀₀、TEOSで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)₁₅₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₆₅₀₀、TEOSで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)₉₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₃₅₀₀、TEOSで架橋されたポリ(ジメチルシロキサン)₅₀₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₂₁₀₀、TEOSで架橋されたポリ(ビニルアルコール)₂₃₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₂₁₀₀、TEOSで架橋されたポリ(スチレン)₁₃₀₀-b-ポリ(エチレンオキシド)₅₆₀₀、TEOSで架橋されたポリ(n-ブチルアクリレート)₇₅₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₅₅₀₀、AIBNで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)₁₅₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₆₅₀₀、AIBNで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)₉₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₃₅₀₀、TEOS及びAIBNで架橋されたポリ(1,2-ブタジエン)₁₅₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₆₅₀₀、TEOS及びAIBNで架橋されたポリ(1,4-ブタジエン)₉₀₀₀-b-ポリ(アクリル酸)₃₅₀₀、並びにそれらの組み合わせから選択される。

【0055】

複合粒子がコンタクトレンズで使用される場合、両親媒性ブロックコポリマーは、生体適合性両親媒性ブロックコポリマーであり得る。そのような両親媒性ブロックコポリマーは、当業者に知られている。例えば、このような両親媒性ブロックコポリマーは、対象の眼に接触するのに好適である。

【0056】

いくつかの実施形態では、複合粒子は、ナノメートル～マイクロメートルの範囲の直径を有する。一実施形態では、複合粒子は、マイクロメートル範囲の直径を有する。別の実施形態では、複合粒子は、ナノメートル範囲の直径を有する。いくつかの実施形態では、複合粒子は、約1nm～約600nmの直径を有する。いくつかの実施形態では、複合粒子は、約30nm～約100nmの直径を有する。いくつかの実施形態では、複合粒子は、約40nm～約60nmの直径を有する。いくつかの実施形態では、複合粒子は、約50nmの直径を有する。いくつかの実施形態では、本開示の複合粒子は、約50～約400ナノメートルの直径を有する。いくつかの実施形態では、複合粒子の直径は、約90～約200ナノメートルである。

【0057】

いくつかの実施形態では、本開示の複合粒子は、2種以上の疎水性色素を含む。いくつかの実施形態では、本開示の複合粒子は、2種以上の両親媒性ブロックコポリマーを含む。

【0058】

いくつかの実施形態では、両親媒性ブロックコポリマーは、ミセル形成において色素をカプセル封入する。

【0059】

いくつかの実施形態では、複合粒子は実質的に無溶媒である。

【0060】

本開示の複合粒子は、ヒドロゲル、シリコーンヒドロゲル、及び/又はコンタクトレンズの製造に使用されるある特定の条件に耐えることができることが示されている。

【0061】

いくつかの実施形態では、複合粒子は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ での30分間のUV曝露後に実質的に変化しない紫外可視(UV-Vis)吸光度スペクトルを有する。

【0062】

いくつかの実施形態では、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ での30分間のUV曝露後の複合粒子の最大UV-Vis吸光度は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ でのUV曝露前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0063】

いくつかの実施形態では、複合粒子のUV-Visスペクトルは、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでの約1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間のUV曝露後の光退色後、実質的に変化しない。

【0064】

いくつかの実施形態では、1分、約3分、約5分、約10分、又は約15分でのUVによる光退色後の複合粒子の最大UV-Vis吸光度は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでのUV曝露前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0065】

いくつかの実施形態では、複合粒子のUV-Vis透過率スペクトルの変化は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでの1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間のUV曝露による光退色後、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、又は40%未満である。

【0066】

いくつかの実施形態では、約60℃、約70℃、約80℃、約90℃又は約100℃で約1時間、約3時間、約5時間、約8時間、約10時間、約12時間、約18時間、約24時間、又は約30時間加熱後の、水、THF又はそれらの混合物中の複合粒子の最大UV-Vis吸光度は、加熱前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0067】

いくつかの実施形態では、複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルは、水溶液中において108kPaで約121℃にてオートクレーブ処理された後、実質的に変化しない。

【0068】

いくつかの実施形態では、水溶液中において108kPaで約121℃にてオートクレーブ処理された後の複合粒子の最大UV-Vis吸光度は、オートクレーブ処理前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0069】

いくつかの実施形態では、約1時間の、水中約25%v/v、約50%v/v、約75%v/v又は約95%v/vエタノールでのエタノール洗浄後の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルは、実質的に変化しない。

【0070】

いくつかの実施形態では、約1時間の、水中約25%v/v、約50%v/v、約75%v/v又は約95%v/vエタノールでのエタノール洗浄後の複合粒子の最大UV-Vis吸光度スペクトルは、エタノール洗浄前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0071】

いくつかの実施形態では、複合粒子は、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存安定性である。

【0072】

いくつかの実施形態では、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存した後の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルは、実質的に変化しない。

【0073】

いくつかの実施形態では、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生

10

20

30

40

50

理食塩水中で保存した後の複合粒子の最大UV-Vis吸光度は、保存前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0074】

いくつかの実施形態では、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでの約1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間のUV曝露後の光退色後の複合粒子の最大UV-Vis吸光度の変化は、約1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間の250nmでのUV曝露後の光退色後の、疎水性色素単独の最大UV-Vis吸光度の変化よりも小さい。

【0075】

いくつかの実施形態では、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでの約1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間のUV曝露後の光退色後の複合粒子の最大UV-Vis透過率の変化は、それぞれ約1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間の250nmでのUV曝露後の光退色後の、疎水性色素単独の最大UV-Vis透過率の変化よりも小さい。

【0076】

いくつかの実施形態では、約60℃、約70℃、約80℃、約90℃又は約100℃で約1時間、約3時間、約5時間、約8時間、約10時間、約12時間、又は約18時間の加熱後の、複合粒子の最大UV-Vis吸光度の変化は、約60℃、約70℃、約80℃、約90℃又は約100℃でそれぞれ約1時間、約3時間、約5時間、約8時間、約10時間、約12時間、又は約18時間の加熱後の、疎水性色素の最大UV-Vis吸光度の変化よりも小さい。

【0077】

いくつかの実施形態では、水溶液中において108kPaで約121℃にてオートクレーブ処理された後の複合粒子の最大UV-Vis吸光度の変化は、水溶液中において108kPaで約121℃にてオートクレーブ処理された後の疎水性色素の最大UV-Vis吸光度の変化よりも小さい。

【0078】

いくつかの実施形態では、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存した後の複合粒子の最大UV-Vis吸光度の変化は、50℃でそれぞれ少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存した後の疎水性色素の最大UV-Vis吸光度の変化よりも小さい。

【0079】

いくつかの実施形態では、疎水性色素は、紫外領域、可視領域、及びそれらの組み合わせから選択される領域に吸光度を有する。一実施形態では、疎水性色素は、紫外領域に吸光度を有する。別の実施形態では、疎水性色素は、可視領域に吸光度を有する。別の実施形態では、疎水性色素は、紫外領域及び可視領域に吸光度を有する。

【0080】

別の態様では、本開示は、水性溶媒、有機溶媒、及びそれらの混合物から選択される溶媒中に本開示の1種又は複数の複合粒子を含む組成物を含む。本開示はまた、水性媒体中の複合粒子であって、

疎水性色素と、

疎水性色素をカプセル封入した両親媒性ブロックコポリマーと

を含み、疎水性色素は、電磁スペクトルの紫外領域から赤外領域までの範囲の吸光度を有する、複合粒子

を含む組成物を含む。

【0081】

本開示の組成物中の複合粒子は、本開示の複合粒子の実施形態のように変化させることができるのが当業者によって理解されるであろう。

【0082】

いくつかの実施形態では、溶媒は、水性溶媒である。いくつかの実施形態では、溶媒は水である。

【0083】

いくつかの実施形態では、有機溶媒は水混和性である。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、アルコール、エーテル、ケトン、アミド、アミン、チオール、アルデヒド、カルボン酸、ブタンジオール、エタノールアミン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、アルキルアミン、ピロリドン、プロパンジオール、ピリジン、及びそれらの組み合わせから選択される。

【0084】

いくつかの実施形態では、有機溶媒は、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、ブトキシエタノール、THF、テトラヒドロピラン(THP)、ジオキサン、DMF、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、メチルエチルケトン、アセトアルデヒド、1,2-ブタンジオール、1,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、ジエタノールアミン、ジエチレントリアミン、ジメトキシエタン、エチルアミン、メチルアミン、N-メチル-2-ピロリドン、1-プロパノール、1,3-プロパンジオール、ピリジン、及びそれらの組み合わせから選択される。

【0085】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ での30分間のUV曝露後に実質的に変化しない紫外可視(UV-Vis)吸光度スペクトルを有する。

【0086】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、テトラヒドロフラン(THF)、水又はそれらの混合物中で、少なくとも1日、1週間、3週間、7週間、11週間、3か月、又は6か月間安定である。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、THF中で、少なくとも1日、1週間、3週間、7週間、又は11週間安定である。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、THF中で少なくとも6か月間安定である。

【0087】

いくつかの実施形態では、水、水性THF又はそれらの混合物中において15分間、約60℃、約70℃、約80℃、約90℃又は約100℃で加熱後の、本開示の組成物の最大UV-Vis吸光度は、加熱前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。いくつかの実施形態では、本開示の複合粒子組成物のUV-Vis吸光度は、標準的な室温での3か月の保存にわたって実質的に変化しない。

【0088】

いくつかの実施形態では、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ での30分間のUV曝露後の組成物の最大UV-Vis吸光度は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ でのUV曝露前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0089】

いくつかの実施形態では、複合粒子のUV-Visスペクトルは、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでの1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間のUV曝露後の光退色後、実質的に変化しない。

【0090】

いくつかの実施形態では、約1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間の、250nmでのUV曝露による光退色後の組成物の最大UV-Vis吸光度は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでのUV曝露前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0091】

いくつかの実施形態では、組成物のUV-Vis透過率スペクトルの変化は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでの約1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間のUV曝露による光退色後、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、又は40%未満である。

【0092】

いくつかの実施形態では、約60℃、約70℃、約80℃、約90℃又は約100℃で約1時間、約3時間、約5時間、約8時間、約10時間、約12時間、約18時間、約24時間、又は約30時間の加熱後の、水、THF又はそれらの混合物中の組成物の最大UV-Vis吸光度は、加熱

10

20

30

40

50

前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0093】

いくつかの実施形態では、組成物のUV-Vis吸光度スペクトルは、水溶液中において108 kPaで約121℃にてオートクレーブ処理された後、実質的に変化しない。

【0094】

いくつかの実施形態では、水溶液中において108 kPaで約121℃にてオートクレーブ処理された後の組成物の最大UV-Vis吸光度は、オートクレーブ処理前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0095】

いくつかの実施形態では、約1時間の、水中約25%v/v、約50%v/v、約75%v/v又は約95%v/vエタノールでのエタノール洗浄後の組成物のUV-Vis吸光度スペクトルは、実質的に変化しない。

10

【0096】

いくつかの実施形態では、約1時間の、水中約25%v/v、約50%v/v、約75%v/v又は約95%v/vエタノールでのエタノール洗浄後の組成物の最大UV-Vis吸光度スペクトルは、エタノール洗浄前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0097】

いくつかの実施形態では、組成物は、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存安定性である。

20

【0098】

いくつかの実施形態では、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存した後の組成物のUV-Vis吸光度スペクトルは、実質的に変化しない。

【0099】

いくつかの実施形態では、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存した後の組成物の最大UV-Vis吸光度は、保存前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

30

【0100】

いくつかの実施形態では、組成物は、水性テトラヒドロフラン(THF)、水又はそれらの混合物中で、少なくとも1日、少なくとも1週間、少なくとも3週間、少なくとも7週間、少なくとも11週間、少なくとも3か月、又は少なくとも6か月間安定である。

【0101】

いくつかの実施形態では、組成物は、水性THF中で、少なくとも1日、1週間、3週間、7週間、又は11週間安定であり、組成物は、THF中で少なくとも6か月間安定である。

【0102】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、150nm未満のFWHMを有する。いくつかの実施形態では、組成物のFWHMは、色素のFWHMの2倍未満である。

40

【0103】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、有機溶媒中に疎水性色素と両親媒性ブロックコポリマーを含む色素/ポリマー溶液を調製する工程と、色素/ポリマー溶液を水に加えて、ミセル水溶液として組成物を得る工程を含む方法によって調製される。いくつかの実施形態では、水への色素/ポリマー溶液の添加、又は色素/ポリマー溶液と水との組み合わせは、フラッシュナノ沈殿(又は同等のカプセル封入技術)、マイクロ流体混合、超音波処理、音波処理、機械的攪拌、シリンジポンプ又はパストゥールピペットを含むプロセスを使用することによって行われる。別の実施形態では、プロセスは、フラッシュナノ沈殿を含む。いくつかの実施形態では、水は、添加中に攪拌又は混合される。いくつかの実施形態では、プロセスは、ミセル水溶液を遠心分離して、組成物を含む上清を含有する工

50

程を更に含む。

【0104】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、有機溶媒中に疎水性色素と両親媒性ブロックコポリマーとを含む色素/ポリマー溶液を調製する工程と、色素/ポリマー溶液を水と合わせる工程と、色素/ポリマー溶液と水とを混合して、ミセル水溶液として組成物を得る工程とを含む方法によって調製される。いくつかの実施形態では、色素/ポリマー溶液と水との組み合わせ、及び色素/ポリマー溶液と水との混合は、フラッシュナノ沈殿(又は同等のカプセル封入技術)、マイクロ流体混合、超音波処理、音波処理、機械的攪拌、シリンジポンプ又はパストゥールピペットを含むプロセスを使用することによって行われる。別の実施形態では、プロセスは、フラッシュナノ沈殿を含む。いくつかの実施形態では、プロセスは、ミセル水溶液を遠心分離して、組成物を含む上清を含有する工程を更に含む。

10

【0105】

したがって、別の態様では、本開示はまた、有機溶媒中に疎水性色素と両親媒性ブロックコポリマーとを含む色素/ポリマー溶液を調製する工程と、色素/ポリマー溶液を水に加えて、ミセル水溶液として組成物を得る工程とを含む、本開示の組成物を調製する方法を含む。いくつかの実施形態では、水への色素/ポリマー溶液の添加は、フラッシュナノ沈殿(又は同等のカプセル封入技術)、マイクロ流体混合、超音波処理、音波処理、機械的攪拌、シリンジポンプ又はパストゥールピペットを含むプロセスを使用することによって行われる。別の実施形態では、プロセスは、フラッシュナノ沈殿を含む。いくつかの実施形態では、水は、添加中に攪拌又は混合される。いくつかの実施形態では、方法は、ミセル水溶液を遠心分離して、組成物を含む上清を得る工程を更に含む。

20

【0106】

別の態様では、本開示はまた、有機溶媒中に疎水性色素と両親媒性ブロックコポリマーとを含む色素/ポリマー溶液を調製する工程と、色素/ポリマー溶液と水とを合わせる工程と、色素/ポリマー溶液と水とを混合して、ミセル水溶液として組成物を得る工程とを含む、本開示の組成物を調製する方法を含む。いくつかの実施形態では、色素/ポリマー溶液と水との組み合わせ、及び混合は、フラッシュナノ沈殿(又は同等のカプセル封入技術)、マイクロ流体混合、超音波処理、音波処理、機械的攪拌、シリンジポンプ又はパストゥールピペットを含むプロセスを使用することによって行われる。別の実施形態では、プロセスは、フラッシュナノ沈殿を含む。いくつかの実施形態では、方法は、ミセル水溶液を遠心分離して、組成物を含む上清を得る工程を更に含む。

30

【0107】

更に、本開示は、有機溶媒中に疎水性色素と両親媒性ブロックコポリマーとを含む色素/ポリマー溶液を調製する工程と;混合しながら色素/ポリマー溶液を水に加えて、水溶液中の複合粒子を得る工程と;任意選択で、濾過により水溶液から複合粒子を得る工程とを含む、本開示の複合粒子を調製する方法を含む。

【0108】

別の態様では、本開示は、有機溶媒中に疎水性色素と両親媒性ブロックコポリマーとを含む色素/ポリマー溶液を調製する工程と;色素/ポリマー溶液と水とを合わせる工程と、色素/ポリマー溶液と水とを混合して、水溶液中の複合粒子を得る工程と;任意選択で、濾過により水溶液から複合粒子を得る工程とを含む、本開示の複合粒子を調製する方法を含む。

40

【0109】

いくつかの実施形態では、本開示の複合粒子は、1種又は複数の架橋剤を使用して架橋される両親媒性ブロックコポリマーを含む。両親媒性ポリマーの架橋は、当技術分野で知られている任意の好適な方法を使用することができることを、当業者は理解することができる。一態様では、本開示はまた、有機溶媒中の疎水性色素、両親媒性ブロックコポリマー及び1種又は複数の架橋剤を含む色素/ポリマー/架橋剤溶液を調製する工程と;色素/ポリマー/架橋剤溶液を混合しながら水に加えて、ミセル水溶液を得る工程とを含む、本開示の複合粒子を含む組成物を調製する方法を含む。

【0110】

50

別の態様では、本開示はまた、有機溶媒中の疎水性色素、両親媒性ブロックコポリマー及び1種又は複数の架橋剤を含む色素/ポリマー/架橋剤溶液を調製する工程と;色素/ポリマー/架橋剤溶液と水とを合わせる工程と、色素/ポリマー/架橋剤溶液と水とを混合して、ミセル水溶液を得る工程とを含む、本開示の複合粒子を含む組成物を調製する方法を含む。

【0111】

別の態様では、本開示は、有機溶媒中に疎水性色素、両親媒性ブロックコポリマー、及び架橋剤を含む色素/ポリマー/架橋剤溶液を調製する工程と;色素/ポリマー/架橋剤溶液を混合しながら水に加えて、水溶液を得る工程と;任意選択で、濾過により水溶液から複合粒子を得る工程とを含む、本開示の複合粒子を調製する方法を含む。

【0112】

別の態様では、本開示は、有機溶媒中に疎水性色素、両親媒性ブロックコポリマー、及び架橋剤を含む色素/ポリマー/架橋剤溶液を調製する工程と;色素/ポリマー/架橋剤溶液と水とを合わせる工程と、色素/ポリマー/架橋剤溶液と水とを混合して、水溶液を得る工程と、任意選択で、濾過により水溶液から複合粒子を得る工程とを含む、本開示の複合粒子を調製する方法を含む。

【0113】

いくつかの実施形態では、架橋剤は、上記で定義されたシラン、上記で定義された熱活性化及び/又は光活性化フリーラジカル開始剤、並びにそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、架橋剤は、上記のようにシラン及びそれらの組み合わせから選択され、この方法は、任意選択でミセル水溶液又は水溶液を加熱する工程を含む。いくつかの実施形態では、加熱によって、架橋を開始する。いくつかの実施形態では、架橋剤は、熱活性化及び/又は光活性化フリーラジカル開始剤から選択され、この方法は、ミセル水溶液又は水溶液を加熱及び/又はUV照射する工程を含む。いくつかの実施形態では、架橋剤は、上記で定義された1種又は複数のシラン及び1種又は複数のフリーラジカル開始剤であり、この方法は、ミセル水溶液又は水溶液を加熱及び/又はUV照射する工程を含む。いくつかの実施形態では、加熱及び/又はUV照射によって、アルケン重合架橋をもたらすフリーラジカルプロセスを開始した。

【0114】

いくつかの実施形態では、本開示の複合粒子は、凍結防止剤を更に含む。いくつかの実施形態では、凍結防止剤は、PEG4000である。いくつかの実施形態では、本開示の組成物又は複合粒子を調製する方法は、水溶液又はミセル水溶液に凍結防止剤を加える工程と、水溶液又はミセル水溶液を乾燥させて、乾燥複合粒子を得る工程とを更に含む。例えば、乾燥は凍結乾燥又は吸引濾過によって行うことができる。

【0115】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物の調製方法において使用される有機溶媒は、THF、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール又は他の好適なアルコール、エチレングリコール、グリセロール、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルエチルケトン、ジクロロオキシエタン、キシレン、アセトン、ベンゼン、トルエン、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、有機溶媒はTHFである。

【0116】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、THF等の有機溶媒中及び水等の水性溶媒中で、並びに種々の高温で、安定性を示すので、本開示の組成物は、異なる溶媒及び異なる温度等の異なる条件を含む製造プロセスに適している可能性がある。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の複合粒子及び/又は組成物は、シリコーンヒドロゲル等のヒドロゲルにおける光学フィルタとして使用することができる。例えば、任意選択でコンタクトレンズがヒドロゲル又はシリコーンヒドロゲル系であるコンタクトレンズの光学フィルタとして使用する。

【0117】

したがって、別の態様では、本開示は、本開示の1種若しくは複数の複合粒子又は1種若

10

20

30

40

50

しくは複数の組成物を含むコンタクトレンズを含む。

【0118】

いくつかの実施形態では、コンタクトレンズは、ヒドロゲル又はシリコーンヒドロゲル系である。

【0119】

いくつかの実施形態では、ヒドロゲル又はシリコーンヒドロゲルは、生体適合性であり、及び/又は動物対象における使用に好適であり;任意選択で、動物対象は哺乳動物であり;任意選択で、哺乳動物はヒトである。

【0120】

いくつかの実施形態では、約1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間の、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmのUV曝露による光退色後のコンタクトレンズの最大UV-Vis吸光度は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでのUV曝露前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

10

【0121】

いくつかの実施形態では、コンタクトレンズのUV-Vis透過率スペクトルの変化は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で250nmでの約1分間、約3分間、約5分間、約10分間、又は約15分間のUV曝露による光退色後、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、又は40%未満である。

【0122】

いくつかの実施形態では、コンタクトレンズのUV-Vis吸光度スペクトルは、水溶液中において108kPaで約121℃にてオートクレーブ処理された後、実質的に変化しない。

20

【0123】

いくつかの実施形態では、約1時間の、水中約25%v/v、約50%v/v、約75%v/v又は約95%v/vエタノールでのエタノール洗浄後のコンタクトレンズのUV-Vis吸光度スペクトルは、実質的に変化しない。

【0124】

いくつかの実施形態では、約1時間の、水中約25%v/v、約50%v/v、約75%v/v又は約95%v/vエタノールでのエタノール洗浄後のコンタクトレンズの最大UV-Vis吸光度スペクトルは、エタノール洗浄前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

【0125】

いくつかの実施形態では、コンタクトレンズは、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存安定性である。

30

【0126】

いくつかの実施形態では、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存した後のコンタクトレンズのUV-Vis吸光度スペクトルは、実質的に変化しない。

【0127】

いくつかの実施形態では、50℃で少なくとも1日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも125時間、少なくとも130時間、又は少なくとも136時間、生理食塩水中で保存した後のコンタクトレンズの最大UV-Vis吸光度は、保存前の最大UV-Vis吸光度の少なくとも50%、60%、70%、80%、又は90%である。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、疎水性色素は、ヒドロゲル又はシリコーンヒドロゲルに対して非反応性である。例えば、本明細書で使用される「非反応性」という用語は、色素が、ヒドロゲルを作出する重合/架橋プロセスに関与することができる官能基を含まないことを意味し得る。例えば、非反応性色素は、任意選択で、ビニル基又はメタクリレート基を含まない。

【0129】

50

本開示のコンタクトレンズでは、任意の好適なヒドロゲルポリマー材料を使用することができる。例えば、いくつかの一般的なヒドロゲル材料は、好適な親水性モノマー、疎水性モノマー、シロキサンモノマー、又はそれらの組み合わせ、及び任意選択で好適な架橋剤から調製することができる。いくつかの実施形態では、コンタクトレンズは、生体適合性であるか、又は対象の眼での使用に好適な材料で調製されることが当業者によって理解されている。いくつかの実施形態では、対象は、動物対象、例えば、ヒト対象である。

【0130】

例えば、親水性モノマーとしては、メチルアクリレート、エチルアクリレート、アクリル酸、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、メタクリル酸、2,2,2-トリフルオロエチルメタクリレート、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルメタクリレート、ヘキサフルオロイソプロピルメタクリレート、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ2-ヒドロキシプロピルメタクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、テトラエチレングリコールジメタクリレート、ジ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メタクリレート、トリメチロールプロパントリメタクリレート、ペンタエリスリトールテトラメタクリレート、ビスフェノールAジメタクリレート、ビニルメタクリレートトリアリルトリメリテート、及びアリルメタクリレート2-メタクリロイルカルバモイルオキシエチルメタクリレート、2-(2-メタクリロキシカルバモイルオキシ)エチルアクリレート、2-(2-メタクリロキシエチルカルバモイルオキシ)プロピルメタクリレート、2-メタクリロキシエチルカルバモイルオキシテトラエチレングリコールメタクリレート、メタクリロイルオキシエチルイソシアネート、トリフルオロエチルメタクリレート、1,1,2,2-テトラエトキシ-2-ヒドロキシプロピルメタクリレート、3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-2-ヒドロキシプロピルメタクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、N-メチル-N-ビニルアセトアミド、ヒドロキシブチルメタクリレート、グリセロールモノメタクリレート、グリセロールジメタクリレート、N-ビニルホルムアミド、N-ビニル-N-エチルホルムアミド、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルイソプロピルアミド、N-ビニル-N-メチルアセトアミド、N-ビニル-N-エチルアセトアミド、N-ビニルピロリドン、N-ビニルカプロラクタム、N-ビニルラクタム、1-ビニルアゾナン-2-オン、2-ヒドロキシプロピルメタクリレート、2-ヒドロキシブチルアクリレート、4-ヒドロキシブチルアクリレート、グリセロールメタクリレート、イタコン酸、フマル酸、マレイン酸、ジメチルアミノエチルメタクリレート、ジエチルアミノエチルメタクリレート、N,N-ジメチルアクリルアミド、N,N-ジエチルアクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、メチレンビスアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、メトキシエチレングリコールモノメタクリレート、メトキシプロピレングリコールモノアクリレート、アクリル酸フルオロアルキルエステル、テトラフルオロエチルメタクリレート、テトラフルオロプロピルメタクリレート、ペンタフルオロプロピルメタクリレート、トリフルオロエチルアクリレート、テトラフルオロエチルアクリレート、テトラフルオロプロピルアクリレート、ペンタフルオロプロピルアクリレート、ヘキサフルオロブチルアクリレート、ヘキサフルオロイソプロピルアクリレート、ポリエチレングリコール、エトキシ化アルキルグルコシド、無水メタクリル酸、塩化メタクリロイル、塩化ビニルベンゾイル、及びN-イソプロピルアクリルアミド、が挙げられる。

【0131】

例えば、疎水性モノマーとしては、イソボルニルメタクリレート、メチルメタクリレート、トリアリルイソシアヌレート、アリルメタクリレート、スチレン、tert-ブチルスチレン、 α -メチルスチレン、t-ブチルメタクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、アルキルメタクリレート、フッ素化アルキルメタクリレート、長鎖アクリルアミド(例えば、オクチルアクリルアミド)、シクロペンチルメタクリレート、及びペルフルオロシクロヘキシルメタクリレートが挙げられる。

【0132】

例えば、シリコーンヒドロゲルは、上記のモノマーのいずれか1種又は複数から調製することができ、また、フルオロシリコーンアクリレート等の1種又は複数のシリコーン成

10

20

30

40

50

分及び/又はポリジメチルシロキサン(PDMS)等のポリオルガノシロキサンを含む。例えば、他のシロキサンモノマーとしては、トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルメタクリレート、ビス(トリメチルシロキシ)メチルシリルプロピルメタクリレート、ペンタメチルジシロキサンプロピルメタクリレート、トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルオキシエチルメタクリレート、トリス(ポリジメチルシロキシ)シリルプロピルメタクリレート、トリ(ジメチルトリフルオロプロピルシロキシ)シリルプロピルメタクリレート、テトラメチルジシロキサンプロピルメタクリレート、2-メタクリロイルカルバモイルオキシエチルメタクリレート、2-2(2-メタクリロキシカルバモイルオキシ)エチルアクリレート、2-(2-メタクリロキシエチルカルバモイルオキシ)プロピルメタクリレート、2-メタクリロキシエチルカルバモイルオキシテトラエチレングリコールメタクリレートメタクリロイルオキシエチルイソシアネート、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリジメチルシロキサン(PDMS)、1,3-ビス(3-メタクリロキシプロピル)テトラメチルジシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、1,3,5-トリメチルトリフルオロプロピル-シクロトリシロキサン、1,3,5,7-テトラメチル-シクロテトラシロキサン、1,3-ビス(3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル)テトラメチルジシロキサン、アルファ-ブチル-オメガ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル)ポリジメチルシロキサン、トリス(ジメチルトリフルオロプロピルシロキシ)シリルプロピルメタクリレート、ペンタメチルジシロキサニルメチルメタクリレート、トリス(トリメチルシロキシ)メタクリロキシプロピルシラン、フェニルトテトラメチル-ジシロキサニルエチルアクリレート、メチルジ(トリメチルシロキシ)メタクリロキシメチルシラン、3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルビニルカルバメート、3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルアシルカルバメート、3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルビニルカーボネート、メタクリロキシプロピルトリス(トリメチルシロキシ)シラン、3-メタクリロキシプロピルビス(トリメチルシロキシ)メチルシラン、及びメタクリロキシプロピルペンタメチルジシロキサン、が挙げられる。

【0133】

ヒドロゲル材料の調製はまた、好適な架橋剤、光重合反応開始剤、熱反応開始剤、触媒、及び/又は重合阻害剤の使用を含み得る。

【0134】

例えば、架橋剤としては、エチレングリコールジメタクリレート、ジエチレングリコールジメタクリレート、ト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メタクリレート、トリメチロールプロパントリメタクリレート、ペンタエリスリトールテトラメタクリレート、ビスフェノールAジメタクリレート、ビニルメタクリレート、アシルメタクリレート、エチレングリコールジアクリレート、ジエチレングリコールジアクリレート、ト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レート、トリメチロールプロパントリアクリレート、ペンタエリスリトールテトラアクリレート、ビスフェノールAジアクリレート、ビニルアクリレート、及びアシルアクリレートを挙げることができる。

【0135】

例えば、光開始剤は、ベンゾイネチルエーテル、ベンジルジメチルケタール、 α, α -ジエトキシアセトフェノン、及び2,4,6-トリメチルベンゾイルジフェニルホスフィンオキシドを含み得る。

【0136】

例えば、熱開始剤は、過酸化ベンゾイル、t-ブチルペルオキシド、アゾビスイソブチロニトリル、及びアゾビスジメチルバレロニトリルを含み得る。

【0137】

例えば、触媒は、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸、及び酸性クレイを含み得る。

【0138】

例えば、重合阻害剤は、ヒドロキノン、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol)、及びパラ-メトキシフェノールを含み得る。

【0139】

いくつかの実施形態では、本開示の複合粒子及び/又は組成物を使用して、ある範囲の波長の光放射をフィルタリング又は遮断することができるので、異なる吸収特性の異なる色素を組み込むことによって、及び/又は本開示の複数の複合粒子又は組成物を使用することによって、異なる波長を選択的に遮断することができる。したがって、別の態様では、本開示は、本開示の1種若しくは複数の複合粒子又は組成物を使用して光放射を選択的に遮断する工程を含む、光学濾波の方法を含む。

【0140】

別の態様では、本開示は、光学フィルタとしての、本開示の1種若しくは複数の複合粒子又は組成物の使用を含む。いくつかの実施形態では、光学フィルタとしての本開示の1種若しくは複数の複合粒子又は組成物の使用は、コンタクトレンズにある。いくつかの実施形態では、光学フィルタとしての本開示の1種若しくは複数の複合粒子又は組成物の使用は、ヒドロゲルにある。いくつかの実施形態では、光学フィルタは、光放射を選択的に遮断するためのものである。

【0141】

いくつかの実施形態では、選択的に遮断される光放射は、赤外光、UV光、可視光、青色光、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、選択的に遮断される光放射は、選択的に遮断される光放射は、UV光又は青色光である。一実施形態では、選択的に遮断される光放射は赤外光である。別の実施形態では、選択的に遮断される光放射はUV光である。更なる実施形態では、選択的に遮断される光放射は、赤色光、青色光、又は緑色光等の可視光である。別の実施形態では、選択的に遮断される光放射は青色光である。本開示の更なる実施形態では、選択的に遮断される光放射は、赤外光、UV光、可視光、及び/又は青色光の組み合わせである。

【0142】

以下の非限定的な例は、本開示の例示である。

【実施例】

【0143】

(実施例1)

一般的方法及び材料

色素Exciton(登録商標)ABS 456及び594は、Luxototica/Exciton社から購入した(製品番号04560、05940)。ブロックコポリマーPS(1500)-PEO(6200)は、Polymer Source Inc.社から購入した、製品番号P11112-SEO。使用したテトラヒドロフラン(THF)は、Fisher Scientific社から購入した(T397-4)。

【0144】

分光光度計石英キュベット(VWR(登録商標)分光光度計セル、標準長方形)は、VWR社から購入した、カタログ番号414004-064。使用したマイクロピペットは、Fisherbrand(商標)Finnpipette(商標)II容量調整可能ピペット、100~1000 μ L、Mandel PSR番号14440であった。UV-Visスペクトルは、Agilent社Cary(商標)60分光光度計で取得した。UV退色実験は、UV反応器Rayonet Photochemical Reactor、モデルRPR-100を使用して、10個の253.7nmランプと4個の350nmランプを使用し、強度読取値は12,800 μ W/cm²であった。動的光散乱(DLS)実験は、DLS機器BI-200SM Research Goniometer System、シリアル番号80615、DLS検出器BI-APDx DLS(Brookhaven Instruments社)、シリアル番号29244を使用して実施した。DLS機器及び検出器を、TMC振動制御クリーントップ(AMETEK Ultra Precision Technologies社)に取り付けた。使用した丸底フラスコ反応ブロックは、ChemglassのOptitherm(商標)、Radleys Discovery Technologies社、RR98072であった。使用した冷却管はKIMBLE(登録商標)21800KIMAX(登録商標)であった。

【0145】

(実施例2)

カプセル封入プロセス

色素カプセル封入プロセス10の実施形態の例示的な表現を、図1に示す。一般論として、図1に示される例示的な方法は、色素12及び両親媒性ブロックコポリマー14をTHF等の有機溶媒16に溶解して混合物を形成し、次に、カプセル封入に好適な条件下で混合物18を水20に加えて、複合粒子22を形成する工程を含む。図1に示されるように、両親媒性ブロックコポリマー14は、色素12をカプセル封入し、疎水性コア24及び親水性シェル26を含む。ミセルを作製するための3つの異なる基本手順を使用した：

【0146】

基本カプセル封入手順1

一実施形態では、約50mgの色素及び50mgのブロックコポリマーを、10mLのTHF中に溶解した。ブロックコポリマーの溶解を助けるために、任意選択で、穏やかな熱を加えることができる。90mLのMilliQ(商標)水を、ビーカー内で1200rpmにて急速に攪拌した。パスツールピペットを使用して、色素及びブロックコポリマーの溶液を室温で3.5分間にわたって攪拌水に加えた。

【0147】

基本カプセル封入手順2

約100mgの色素及び100mgのブロックコポリマーを、20mLのTHF中に溶解した。THF中のコポリマーの溶解を助けるために、任意選択で、穏やかな熱を加えることができる。得られた色素/コポリマー溶液10mLを、シリンジを使用して取り込み、シリンジポンプに配置した。シリンジ内の色素/コポリマー溶液を、1200rpmで攪拌しながら、2.115mL/分の速度で90mLの超純水に加えた。

【0148】

任意選択で、複合粒子組成物を含有する得られたミセル水溶液を14,000rpmで30分間遠心分離し、複合粒子組成物を含有する上清を保持した。

【0149】

基本カプセル封入手順3

約100mgの色素及び100mgのブロックコポリマーを、20mLのTHF中に溶解した。THF中のコポリマーの溶解を助けるために、任意選択で、穏やかな熱を加えることができる。得られた色素/コポリマー溶液10mLを、針を装着したシリンジに取り込んだ。針を装着した別のシリンジで10mLの超純水を取り込んだ。色素/コポリマー溶液を含むシリンジ及び超純水を含むシリンジを、閉じ込め衝突ジェット(confined impinging jet)(CIJ)ミキサーの各アームに接続した。内容物をCIJで混合し、フラッシュノ沈殿(FNP)を実行した。得られた混合物を、1200rpmで攪拌しながら80mLの超純水に滴下した。

【0150】

任意選択で、複合粒子を含有する得られたミセル水溶液を14,000rpmで30分間遠心分離し、複合粒子組成物を含有する上清を保持した。

【0151】

(実施例3)

Exciton ABS594、456及びEpilight5843の複合粒子

Epilight 5843

色素Epilight(商標)5843を、ジブロックコポリマーPEG5000-PS1600を用いた基本カプセル封入手順1を使用してカプセル封入した。図2は、カプセル封入前後の色素のUV-Visスペクトルの比較を示す。THFで得られたUV-Visスペクトルは、非カプセル封入色素Epilight5843の最大吸光度ピークが445nmで、FWHMが51nmであることを示す。カプセル封入すると、色素の小さなスペクトルシフトが観察され、結果として得られる最大吸光度の波長は451nmであり、FWHMは80nmに等しいことが観察された。図2に示すピーク広がり及びシフトは、複合粒子の形成を示している。理論に拘束されることを望むものではないが、カプセル封入時の色素分子の直接の環境の変化(例えば、異なる溶媒相互作用、複合粒子内の色素分子の異なるパッキング)は、吸光度スペクトルの変化につながる可能性がある。しかし、ピークシフトは小さく、広がりは最小限であるため、複合粒子組成物は、光学フィルタとしてある特定の狭い範囲の波長を選択的に遮断する能力を保持する

であろう。

【0152】

図3は、水及びTHF中の色素の物理的外観、及び水性環境中のカプセル封入色素の物理的外観を示す。色素は疎水性で水に不溶性である。含水率の高い環境では、非カプセル封入色素は溶解せず、ボトル内にペレットとして沈殿した。カプセル封入された色素複合粒子組成物を、水性媒体中に均一に分散させた。

【0153】

Exciton(登録商標)ABS594及び456

色素Exciton ABS594及び456を、ブロックコポリマーPEG5000～PS1600を用いた基準カプセル封入手順1に従って、複合粒子に個別に配合した。カプセル封入による場合とよらない場合の色素のUV-Visスペクトルの間の比較を、図4及び図5に示す。図4Aは、色素Exciton ABS594の比較を示し、一方、図5Aは、色素Exciton ABS456の比較スペクトルを示す。Epolight5843と比較して、同様の結果が観察された。

【0154】

図4B及び図5Bは、それぞれ10%THF及び90%水中でのカプセル封入色素Exciton ABS 594及び456の検量線を示し、複合粒子組成物のそれぞれの吸光係数を示している。10%THF中での複合粒子の一連の希釈を生成し、吸光度スペクトルを収集した。それぞれの色素の最大吸光度の波長での吸光度を使用して、カプセル封入各色素溶液の検量線を作成した。色素濃度の値は、100%のカプセル封入効率を想定して計算した。結果として得られる吸光係数(extension coefficients)は、色素Exciton ABS456の吸収率がExciton ABS 594よりも低いことを示す。

【0155】

(実施例4)

複合粒子の粒径及び多分散度

ブロックコポリマーPEG5000-PS1600を用いて基本カプセル封入手順1に従って調製されたABS594及びABS456の複合粒子組成物を、トンネル電子顕微鏡法(TEM)及び動的散乱(DLS)によって更に特徴付けた。ABS594及びABS456カプセル封入粒子の代表的なTEM画像をそれぞれ図6A及び図7Aに示す。DLSによる得られた粒径の特性評価を図6B及び図7Bに示す。

【0156】

TEMの結果は、直径50～170nmの多分散粒径を示している。ABS594粒子は、定性的にABS456よりも凝集しているように見えた。DLSの特性評価では、粒径が約120～350nmの範囲であることが分かった。

【0157】

(実施例5)

ノッチ濾波

Exciton ABS594及び456複合粒子の混合物を、ブロックコポリマーPEG5000-PS1600を用いて基本カプセル封入手順1に従って調製し、UV-Vis吸光度スペクトルを取得し、図8に示した。例えば、2つの色素の比率は、図4及び5に示すような検量線に従って変更及び制御することができる。混合カプセル封入色素の吸光度スペクトルは、混合されると、個々のカプセル封入色素のスペクトル特性が維持されることを実証した。432nmと596nmの特徴的なピークは、それぞれABS456とABS594に起因する。混合プロセスは、更に有意なピーク広がりをもたらさなかった。

【0158】

(実施例6)

基本カプセル封入手順1～3の間の比較

3つの手順の効率を比較するために、基本カプセル封入手順1～3を使用して、100mgのExciton ABS456色素を、100mgのブロックコポリマーPS(1500)-PEO(6200)との複合粒子に配合した。各方法で、0.5mLの複合粒子組成物溶液を、ホールピペットを使用してピペットで移し、50mLの超純水に加えた。使用したブランクは超純水であった。UV-Vis

吸光度を、UV-Vis分光計(Agilent社Cary60分光光度計)を使用して測定した。

【0159】

図9Aは、THF中の遊離Exciton ABS456色素のUV-Vis吸光度、及びシリンジポンプを用いた基本カプセル封入手順2を使用して調製された水溶液中のカプセル封入色素複合粒子を示す。図9Bは、シリンジポンプを用いて(基本カプセル封入手順2)又はパスツールピペットを用いて(基本カプセル封入手順1)調製した水溶液中の遠心分離されたカプセル封入色素複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルのオーバーレイを示す。図9Cは、シリンジポンプを用いて(基本カプセル封入手順2)又はFNPにより(基本カプセル封入手順3)調製した水溶液中の遠心分離されたカプセル封入色素複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルのオーバーレイを示す。

10

【0160】

UV-Vis吸光度を測定するために同じ濃度のミセルが使用され、シリンジポンプを使用して作製されたミセルの吸光度は、パスツールピペットを使用して作製されたものよりも高いので、ある特定の実施形態では、シリンジポンプを使用したカプセル封入は、パスツールピペットよりも効果的であり得る。更に、結果は、ある特定の実施形態において、FNPを使用する色素のカプセル封入が、シリンジポンプを使用するよりも効果的であり得ることを示している。それにもかかわらず、3つの方法すべてを使用して、本出願の複合粒子組成を調製することができる。

【0161】

(実施例7)

20

複合粒子組成物の安定性

経時的安定性

基本カプセル封入手順3を使用して、色素Exciton ABS456及びブロックコポリマーPS(1500)-PEO(6200)により調製された複合粒子組成物を、室温(rt)にて、暗所で最大11週間、水溶液中で保存した。アリコートを、1日、1週間、3週間、7週間、11週間後に採取した。UV-Vis吸光度スペクトルを収集して、複合粒子組成物の安定性を評価した。図10は、さまざまな時点で採取されたアリコートのUV-Visスペクトルのオーバーレイを示す。結果は、複合粒子組成物の光吸収が、経時的に実質的に変化しないままであることを示している。

【0162】

30

紫外線退色に対する安定性

Exciton ABS456

90%THF及び10%水中の遊離色素Exciton ABS456溶液を、石英キュベットに入れた。上記の基本カプセル封入手順3を使用して色素Exciton ABS456及びブロックコポリマーPS(1500)-PEO(6200)により調製した1mLの複合粒子組成物を、50mLの10%THF/90%水で希釈した。希釈された複合粒子溶液を、別の石英キュベットに入れた。遊離色素溶液を含有するキュベットと複合粒子溶液を含有するキュベットに、12.8mW/cm²でUVを30分間照射した。UV-Visスペクトルを、UV曝露前、並びにUV曝露の10、20、及び30分後に取得した。

【0163】

40

図11Aは、種々の時間のUV曝露前後の遊離色素のUV-Vis吸光度スペクトルの比較を示す。458nmの吸収ピークで光吸光度が低下していることは、遊離色素Exciton ABS456がUV下で退色したことを示す。

【0164】

図11Bは、種々の時間のUV曝露前後の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルの比較を示す。吸光度スペクトルは実質的に変化しておらず、このことは、複合粒子組成物がUV下で安定であることを示唆している。

【0165】

DLS実験を、粒径及び多分散特性を評価するために、UV曝露の前後の複合粒子組成物について実施した。図12パネルA及びBは、それぞれ、UV照射前の複合粒子組成物の数分布

50

及び強度分布を示す。図12パネルC及びDは、それぞれ、UV照射後の複合粒子組成物の数分布及び強度分布を示す。図12パネルE及びFは、それぞれUV照射前後の複合粒子組成物の走査型電子顕微鏡画像を示しており、UV曝露後の複合粒子の存在を確認している。

【0166】

Exciton ABS594

上記と同様のUV安定性試験を、遊離色素Exciton ABS594、及び基本カプセル封入手順3に従って調製したExciton ABS594とブロックコポリマーPS(1500)-PEO(6200)の複合粒子について繰り返した。同様の結果が観察された。90%THF/10%水中の遊離色素溶液は、 $12.8\text{mW}/\text{cm}^2$ で30分間のUV曝露後に退色したが、複合粒子は実質的に変化していなかった。

【0167】

UV安定性試験の結果は、複合粒子の構造が、遊離色素よりもUV曝露に対してより安定であることを示した。

【0168】

(実施例8)

熱安定性

上記の基本カプセル封入手順3を使用して色素Exciton ABS456及びブロックコポリマーPS(1500)-PEO(6200)により調製した1mLの複合粒子を、50mLの10%THF/90%水で希釈した。UV-Visスペクトルの最大吸光度は、1以下であると判定された。超純水を、分光測定ブランクとして使用する。

【0169】

希釈溶液のUV-Vis吸光度を、加熱前に取得した。約8mLの希釈液を、丸底フラスコに入れた。丸底フラスコを反応ブロックに入れ、冷却管を装着し、冷水を流した。丸底フラスコの内容物を、温度が100℃に達した後、15分間加熱した。15分後、加熱を停止し、丸底フラスコを室温まで冷却させた。加熱溶液のUV-Vis吸光度を、再び取得した。

【0170】

図13は、加熱前後の色素Exciton ABS456の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルの比較を示す。最大UV-Vis吸光度がわずかに減少しても、吸光度のピーク波長は影響を受けない。

【0171】

同様の熱安定性試験を、色素Exciton ABS594(遊離色素であり、上記の基本カプセル封入手順3を使用してブロックコポリマーPS(1500)-PEO(6200)との複合粒子として配合された)を使用して、上記の手順を使用して行った。希釈した複合粒子組成物を、10%THF/90%水中で2時間、90℃に加熱した。図14は、複合粒子の吸光度スペクトルが加熱の前後で実質的に変化しないことを示す。

【0172】

熱安定性の結果は、複合粒子が、水及びTHF中で種々の長さの時間で高温に加熱するのに十分に安定しており、製造プロセスに適していることを示している。

【0173】

(実施例9)

有機溶媒中の安定性

複合粒子を、上記の基本カプセル封入手順3を使用して色素Exciton ABS456及びブロックコポリマーPS(1500)-PEO(6200)により調製した。1mLの複合粒子溶液を、50mLの90%THF/10%水で希釈した。UV-Visスペクトルの最大吸光度は、1以下であると判定された。

【0174】

1mLの希釈された複合粒子溶液を、石英キュベットに加えた。2.5mLの50%THF/50%水混合物を、キュベットに加えた。UV-Vis吸光度スペクトルは、THF/水混合物の添加直後、及び添加後、室温で30分間のインキュベーション後に得られた。

【0175】

室温インキュベーションの30分後、キュベットを光化学チャンバー反応器に入れ、12.8mW/cm²でUVを10分間照射した。UV-Vis吸光度スペクトルを、UV曝露後に再度記録した。

【0176】

上記の手順を、10%THF/90%水を使用して繰り返した。

【0177】

99%THF/1%水中での複合粒子の安定性を試験するために、基本カプセル封入手順3に従って調製された0.5mLの複合粒子を、希釈せずに50mLのTHFに加えた。UV-Vis吸光度スペクトルを、t=0分(添加直後)、t=30分(室温で30分のインキュベーション後)、及び12.8mW/cm²で10分のUV曝露後に収集した。

【0178】

図15Aは、実験の異なる時点での35%v/v最終THF濃度におけるExciton ABS456の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。吸光度スペクトルは、30分のインキュベーション後及びUV退色後も実質的に変化しなかった。

【0179】

図15Bは、実験の異なる時点での10%v/v最終THF濃度におけるExciton ABS456の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。吸光度スペクトルは、30分のインキュベーション後及びUV退色後も実質的に変化しなかった。

【0180】

図15Cは、実験の異なる時点での64%v/v最終THF濃度におけるExciton ABS456の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。吸光度スペクトルは、30分のインキュベーション後及びUV退色後も実質的に変化しなかった。

【0181】

図15Dは、実験の異なる時点での99%v/v最終THF濃度におけるExciton ABS456の複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。吸光度スペクトルは、30分のインキュベーション後及びUV退色後も実質的に変化しなかった。

【0182】

結果は、複合粒子が、種々の濃度の有機溶媒THFで安定しており、有機溶媒でのUV退色に対して安定であることを示している。対照的に、図11Aを参照すると、遊離色素Exciton ABS456は、90%THF/10%水中でのUV退色に対して安定ではない。

【0183】

(実施例10)

ヒドロゲルへの含有

Si-PDMSマクロマーを調製し、ポリエチレングリコールメチルアクリレートと反応させた。UV活性剤ジエトキシアセトフェノンを混合物に加えた。重合を、UV光によって誘発させた。カプセル封入ABS456又はABS594ナノ粒子を、UV重合の直前に混合物に加えた。

【0184】

ポリアクリルアミドゲルを、1.50mLの水、2.15mLの40%アクリルアミド、1.25mLのTRIS緩衝液(pH=8.6)、50μLのテトラメチルエチレンジアミン(TEMED)、50μLの10%過硫酸アンモニウム及び約200μLのカプセル封入色素ABS456及びABS594を含有するストック溶液を使用して調製した。ゲルを、1mmのゲル厚さで2枚のガラスプレート間にキャストした。

【0185】

図16は、光学画像を示し、図17は、ABS594及びABS456カプセル封入色素ミセルでドーブされたポリアクリルアミドゲルの吸光度スペクトルを示す。カプセル封入色素のスペクトル特性は、ポリアクリルアミドゲルにドーブした後も維持された。

【0186】

(実施例11)

複合粒子の作製方法

10

20

30

40

50

Zn(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン及びブロックコポリマーポリ(1,2-ブタジエン)₃₁₅₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₁₀₀₀を使用して、複合粒子を形成する異なる方法を試験した。この方法には、フラッシュナノ沈殿(FNP)、直接注入、超音波処理、及びボルテックス処理が含まれる。使用した閉じ込め衝突ジェット(CIJ)ミキサーは、3D印刷で製造され、高温樹脂で作製された。各方法には、再現性のため試験のための5つの複製があった。DLS及び分光光度計を使用して試料を分析し、粒径、多分散度、光退色率、及び吸光度の再現性を測定した。

【0187】

方法論の説明

すべての試料を、2,500mg/mLのブロックコポリマー及び色素の同じストックから得た。ナノ粒子形成の種々の方法を使用して、1mlのストックを9mlの脱イオン水と混合した。ボルテックス法では、9mlの脱イオン水が入った遠心分離管の内壁に1mlのストックをゆっくりと加え、60秒間ボルテックスした。FNP法では、8mlの水を攪拌し、次に1mlの水と1mlのストック溶液とを注入して、ナノ粒子を形成した。直接注入法では、バイアル内で9mlの水を攪拌し、次に1mlのストック溶液を針を介して注入した。超音波破碎装置には9mlの水があり、超音波破碎装置がオンになっている間に1mlのストック溶液を加えた。すべての試料を、形成後に遠心分離した。すべての試料を分光光度計(Agilent 8453)及びDLS(Brook-Haven BI-200SM)で分析し、粒径、多分散度、光退色率、及び吸光度の再現性を測定した。分光光度計で測定された試料を、脱イオン水を使用して2.5mg/mLの色素及びポリマーに希釈した。

【0188】

結果

UV/Vis分光法を使用して評価された形成方法の再現性。図18は、各方法で作成された複合粒子のUV-Vis吸光度スペクトルを示す。各方法で作成された複合粒子の平均ピーク吸光度を表1に示す。直接注入法及びFNP法が、最も高い吸光度を示したが、各方法は色素のカプセル封入に成功した。

【0189】

【表1】

Table 1 - さまざまな粒子形成方法の吸光度読取値

	FNP	直接注入法	ボルテックス法	超音波法
平均ピーク吸光度	0.344	0.654	0.095	0.089
標準偏差	0.085	0.205	0.023	0.011
誤差	25%	31%	24%	12%

【0190】

粒径分析を使用して評価された形成方法の再現性。各方法の平均粒径を表2に示す。すべての試料は、11.6~7.6nmの範囲の標準偏差で、同様の粒度直径を示す。FNP法及び超音波処理は14%及び13%の誤差を示す。直接注入及びボルテックスは20%及び22%の誤差を示す。

【0191】

10

20

30

40

50

【表 2】

Table 2 - さまざまな方法を使用して形成された粒子の DLS 研究

	FNP	直接注入法	ボルテックス法	超音波法
平均粒径	55.4	57.4	50.5	57.3
標準偏差	7.8	11.6	11.0	7.6
多分散度	0.177	0.167	0.201	0.186
誤差	14%	20%	22%	13%

10

【0192】

この研究は、4つの方法すべてがナノ粒子を形成することができたことを示している。

【0193】

(実施例12)

カプセル封入効率

色素を複合粒子にカプセル封入する効率を、凝集によって試験した。凝集剤(例えば、塩化カルシウム(CaCl_2))を使用して、カプセル封入色素から遊離色素を分離した。凝集剤は、遊離色素を凝集させずに、色素を含むナノ粒子を選択的に凝集させることができる CaCl_2 濃度及び吸光度への影響

20

【0194】

Zn(II)TPP及びポリ(1,2-ブタジエン)₃₁₅₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₁₀₀₀を使用して、3種の試験試料を調製した:

- 1.テトラヒドロフラン(THF)中2500mg/mLの遊離色素;
- 2.テトラヒドロフラン(THF)中2500mg/mLのコポリマー;及び
- 3.テトラヒドロフラン(THF)中2500mg/mLのコポリマー及び2500mg/mLの遊離色素。

【0195】

次に、各ストック溶液を使用して、直接注入法を使用して試料を作製し、この方法で、THF中1mLの試料を、ビーカー内で攪拌しながら9mLの水溶液に注入する。針先を水没させ、攪拌方向に向ける。試料を5分間攪拌したままにする。

30

【0196】

この実験では、4つのことを試験する必要がある、 CaCl_2 が存在する場合と CaCl_2 が存在しない場合の色素の吸光度、色素含有量の差を無視できる CaCl_2 濃度を決定すること、この濃度の CaCl_2 がすべてのポリマーミセルから沈殿することを確認すること、及びカプセル封入色素を含むポリマーに対し、この CaCl_2 濃度を繰り返し実行し、カプセル封入の効率を確認すること。

【0197】

色素の試料に対して、4つの試験を実施した:

- 1.色素を1時間攪拌した後、遠心分離にかける
- 2.色素+25mg/mL CaCl_2 を1時間攪拌した後、遠心分離にかける
- 3.色素+50mg/mL CaCl_2 を1時間攪拌した後、遠心分離にかける
- 4.色素+100mg/mL CaCl_2 を1時間攪拌した後、遠心分離にかける

40

【0198】

次に、各試料をUV-Vis分光光度計で測定して、色素含有量を決定した。これらの試験と並行して、ポリマーの試料を試験して、すべてのポリマーが沈殿したかどうかを確認した。

- 1.ポリマーを1時間攪拌した後、遠心分離にかける
- 2.ポリマー+25mg/mL CaCl_2 を1時間攪拌した後、遠心分離にかける
- 3.ポリマー+50mg/mL CaCl_2 を1時間攪拌した後、遠心分離にかける
- 4.ポリマー+100mg/mL CaCl_2 を1時間攪拌した後、遠心分離にかける

50

【0199】

粒子がまだ存在するかどうかを決定するために、これらの試料をDLSによって評価した。

【0200】

さまざまな量の CaCl_2 を含む溶液の吸光度を測定することによって、 CaCl_2 が存在する場合と CaCl_2 が存在しない場合の色素の吸光度を決定した。この方法では、色素の凝集に影響を与えない CaCl_2 の量も決定される。 CaCl_2 が100mg/mL以下の場合、 CaCl_2 を含まない試料と比較して、存在する色素の量にごくわずかな差があることが見出された。

【0201】

CaCl_2 が加えられたポリマーについて行われたDLS測定は、100mg/mL及び50mg/mLの CaCl_2 が加えられたときに、ナノ粒子が検出されなかったことを示している。25mg/mLの CaCl_2 を加えると、若干の小粒子が観察されたが、測定は非常に困難であった。最後に、 CaCl_2 を加えなかった場合、ナノ粒子が観察され、平均粒径は55nm、PDIは0.117であった。50mg/mLは色素濃度に影響を与えず、すべてのポリマーを除去するため、50mg/mLを使用してカプセル封入効率を特定することができる。

10

【0202】

Zn(II)TPP及びブロックコポリマーポリ(1,2-ブタジエン)₃₁₅₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₁₀₀₀の複合粒子を、両親媒性ブロックコポリマーのみ及び色素のみで形成された粒子と比較して、カプセル封入効率を評価する。試験項目を、3回試験した。

【0203】

Zn(II)TPP及びポリ(1,2-ブタジエン)₃₁₅₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₁₀₀₀を使用して、3種の試験試料を調製した：

20

1. 1:9比のテトラヒドロフラン(THF)/水中250mg/mLの遊離色素；
2. 1:9比のテトラヒドロフラン(THF)/水中250mg/mLのコポリマー；
3. 1:9比のテトラヒドロフラン(THF)/水中250mg/mLのコポリマー及び250mg/mLの遊離色素。

【0204】

直接注入法を使用して各試料を調製し、この方法で、THF中1mLの試料を、ビーカー内で攪拌しながら9mLの水溶液に注入する。針先を水没させ、攪拌方向に向ける。試料を5分間攪拌したままにする。

【0205】

次に、3mLの各試料を別々のバイアルに加えた。各試料に加えられる最終濃度が100mg/mLになるように、 CaCl_2 の溶液を作製した。各試料を1時間攪拌すると、今回はすべてのポリマー溶液が沈殿し、色素溶液は沈殿せず、色素でカプセル封入されたミセル溶液は着色試料が沈殿し、試み3におけるように一部の色素は溶液中に残っていた。次に、各試料を、80-02電子遠心分離機を使用して4000RPMで1時間遠心分離し、次にデカントした。これにより、固体粒子は除去されたが、遊離色素は溶液中に保持された。これらの試料をUV-Vis分光光度計で測定し、Brookhaven BI-200SM動的光散乱装置を使用して吸光度及び動的光散乱(DLS)を測定した。

30

【0206】

ポリマーのみを含有する溶液は、色素の吸光度を示さなかった(予想通り、色素は全く溶液に加えられていなかった)。(図19)色素を含有する溶液は、亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン色素に対して非常に大きなピークを示し、高度に希釈されており、幅広い。色素のいずれも除去されなかったはずなので、溶液条件(水)及び希釈係数のために幅広さを説明することができた。最後に、色素及びポリマーを含有する溶液は、若干の吸光度を示した(色素溶液の約1/10の吸光度)。これは、遊離色素と比較して、色素のかなりの部分が除去されたことを示す。除去された色素はカプセル封入色素であったはずであり、残存遊離色素が残っていた。

40

【0207】

結論

溶液中の遊離色素の量は、溶液からカプセル封入色素のすべてを凝集させた後に決定さ

50

れた。使用した凝集剤は塩化カルシウム(CaCl_2)であり、これは、ナノ粒子溶液にイオン結合し、溶液から引き抜くことができる。凝集剤は、遊離色素を凝集させずに、色素を含むナノ粒子を選択的に凝集させることができる33300mg/mL及び1660mg/mLの高濃度の塩化カルシウムは、ナノ粒子にカプセル封入された色素の溶液を凝集させるだけでなく、凝集した遊離色素を凝集させる。100mg/mL及び50mg/mLの低濃度では、ナノ粒子にカプセル封入された色素を凝集させるが、遊離色素は凝集させない。塩化カルシウムの添加後、溶液中にナノ粒子が存在しないことも、DLSによって見出された。ナノ粒子にカプセル封入された色素の溶液に50mg/mLの塩化カルシウムを加え、遊離色素に50mg/mLの塩化カルシウムを加えた後、吸光度測定を行って、ナノ粒子間でカプセル封入されていない色素の量を決定した。吸光度測定値の比率は、カプセル封入のパーセントを示し、ここで、遊離色素溶液の平均補正吸光度は55.8であり、カプセル封入色素溶液の平均補正吸光度は1.33である。これらの値を比較すると、97.6%のカプセル封入効率を得られる。

【0208】

凝集剤として塩化カルシウムを使用すると、選択的凝集は、ミセルにカプセル封入された色素の試料において起こり得る。ポリ(1,2-ブタジエン)₃₁₅₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₁₀₀₀(ジブロック-co-ポリマー)中の亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)を使用して形成されたミセルを試験すると、97.6% $\pm$ 1.57%のカプセル封入効率を示す。

【0209】

(実施例13)

異なる色素のカプセル封入

両親媒性ブロックコポリマーによってカプセル封入される能力を試験するために、11の構造的に異なる疎水性色素を選択した:

1. 1,3,5,7-テトラメチル-8-(4-ヒドロキシフェニル)BODIPY(PorphyChem社から購入)(狭帯域、可視吸収体)
2. 1,7-(ジ-4,N,N-ジメチルアミノフェニル)-3,5-(ジ-4-ブromoフェニル)AZABODIPY(PorphyChem社から購入)(広帯域、可視吸収体)
3. 2,3,7,8,12,13,17,18-(オクタブromo)-5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(PorphyChem社から購入)(狭帯域、可視吸収体)
4. 亜鉛(II)2,9,16,23-(テトラニトロ)フタロシアニン(PorphyChem社から購入)(広帯域、UV吸収体)
5. 2,3,6,7-テトラヒドロ-9-(トリフルオロメチル)-1H,5H,11H-[1]ベンゾピラノ(6,7,8-ij)キノリジン-11-オン(99%色素含有量)、クマリン153としても知られている(Sigma Aldrich社から購入)(広帯域、可視吸収体)
6. 2,5,7,8-テトラメチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデシル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イルアセテート(>95.5%、液体)、ビタミンE又は α -トコフェロールとしても知られている(Sigma Aldrich社から購入)(広帯域、UV吸収体)
7. 1,3,3-トリメチル-2-[(1E,3E,5E,7E,9E,11E,13E,15E,17E)-3,7,12,16-テトラメチル-18-(2,6,6-トリメチルシクロヘキセン-1-イル)オクタデカ-1,3,5,7,9,11,13,15,17-ノナエニル]シクロヘキセン(>93%、粉末)、 β -カロテンとしても知られている(広帯域、可視吸収体)
8. ペリレン(>99%)(Sigma Aldrich社から購入)
9. バナジル2,3-ナフタロシアニン(Sigma Aldrich社から購入)(狭帯域、可視及び近赤外線吸収体)
10. P-クォーターフェニル(>98%)(TCI AMERICA社から購入)(広帯域、UV吸収体)
11. 2-[3-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]エチルメタクリレート(99%)、NORBLOC(商標)としても知られている(Sigma Aldrich社から購入)

【0210】

カプセル封入には、t-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)(Polymer Source Inc.社から購入)を使用した。

【0211】

脱イオン水中の1:9テトラヒドロフラン(DI水中10%v/v THF)を溶媒として使用した。

【0212】

すべての化学物質及び溶媒を室温に保ち、UV劣化を避けるために、ビタミンEを暗い環境に保つ。

【0213】

以下の11種の複合粒子を作製した:

1. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中の1,3,5,7-テトラメチル-8-(4-ヒドロキシフェニル)BODIPY
2. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中の1,7-(ジ-4,N,N-ジメチルアミノフェニル)-3,5-(ジ-4-ブromoフェニル)AZABODIPY 10
3. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中の2,3,7,8,12,13,17,18-(オクタブromo)-5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン
4. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中の亜鉛(II)2,9,16,23-(テトラニトロ)フタロシアニン
5. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中のクマリン153
6. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中のビタミンE
7. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中のβ-カロテン
8. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中のペリレン
9. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中のP-クォーターフェニル 20
10. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中のバナジル2,3-ナフタロシアニン
11. ポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)中の2-[3-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]エチルメタクリレート

【0214】

カプセル封入

カプセル封入を、9:1の脱イオン水-THF溶媒系における標準的なフラッシュナノ沈殿手順に従って実行した。2mlの2500mg/mLポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)及び色素溶液を、3mLシリンジに充填し、2mlの脱イオン水を別のシリンジで調製し、次にこれを使用してカプセル封入手順を実行した。 30

【0215】

特性評価

カプセル封入が成功したことを検証するために使用される主要な検証方法は、透過型電子顕微鏡法(TEM)である。鮮明な画像を得るために、250mg/mLのFNP後溶液を同じ溶媒系を使用して100倍に希釈して2.5mg/mLにした後、450nmフィルタを使用して濾過した。濾過した試料を24時間乾燥し、FEI Tecnai(商標)120kV透過型電子顕微鏡を使用して測定した。粒子が明確なエッジ、高密度のコア、及び一貫した形状を有する最も代表的な領域で、画像をキャプチャした。

【0216】

ナノ粒子の存在を検出するための二次的方法として、動的光散乱(DLS)を使用した。正確な測定値を得るために、250mg/mLのFNP後溶液を、濾過した脱イオン水を使用して100倍に希釈して2.5mg/mLにした後、450nmフィルタを使用して濾過して浮遊粉塵を除去した。濾過した試料を、Brook-Haven BI200-SM動的光散乱法を使用して測定した。各試料を3回測定し、次に粒径を、NNLS、CONTIN、又は有効径として解釈した。

【0217】

赤外領域を測定することができるAgilent 8653分光光度計を使用して、FNP後スペクトルを測定した。最も正確なスペクトルデータを取得するために、同じ溶媒系を使用して試料を0.5~1の吸光度範囲に希釈した。

【0218】

結果

同じポリt-ブチルメタクリレート(8300)-b-ポリエチレンオキシド(5900)ジブロックコポリマー及び9:1脱イオン水-THF溶媒系を使用して、11種の色素をカプセル封入することに成功した。これらの色素には、

1. 1,3,5,7-テトラメチル-8-(4-ヒドロキシフェニル)BODIPY
2. 1,7-(ジ-4,N,N-ジメチルアミノフェニル)-3,5-(ジ-4-ブロモフェニル)AZABODIPY
3. 2,3,7,8,12,13,17,18-(オクタブロモ)-5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン
4. 亜鉛(II)2,9,16,23-(テトラニトロ)フタロシアニン
5. クマリン153
6. ビタミンE
7. β -カロテン
8. ペリレン
9. P-クォーターフェニル
10. バナジル2,3-ナフタロシアニン
11. 2-[3-(2H-ベンゾトリアゾール-2イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]エチルメタクリレートが含まれる。

【0219】

図20～21(A～K)は、異なる色素をカプセル封入した粒子のTEM画像、及びUV-Vis吸収データを示し、異なる色素を、UV-Vis吸収特性を保持しながら両親媒性ブロックコポリマーにカプセル封入できることを示す。DLSによってUV-Vis吸光度とともに測定された粒径及び多分散度の結果を、表3にまとめている。

【0220】

10

20

30

40

50

【表 3 A】

Table 3 - 異なる色素をカプセル封入した粒子の粒径および吸光度

色素	粒径(nm) (括弧内は SD)	多分散指数(nm) (括弧内は SD)	吸光度ピーク(nm) (括弧内は FWHM)
1,3,5,7-テトラメチル-8-(4-ヒドロキシフェニル)BODIPY	67 (12.15)	0.146 (0.038)	503 (38)
1,7-(ジ-4,N,N-ジメチルアミノフェニル)-3,5-(ジ-4-ブロモフェニル)AZABODIPY	75.4 (12.15)	0.109 (0.0078)	635 (298)
2,3,7,8,12,13,17,18-(オクタブロモ)-5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン	80 (8.01)	0.127 (0.0164)	498 (105) UV-A、UV-B 及び有害な青色光領域における幅広い吸光度
亜鉛(II)2,9,16,23-(テトラニトロ)フタロシアニン	92.86 (24.22)	0.109 (0.0249)	641 (143) UV-A、UV-B 及び有害な青色光領域における幅広い吸光度
クマリン 153	116 (0.432)	0.0887 (0.00997)	407 (100)
ビタミン E	116.03 (14.27)	0.154 (0.0171)	UV 範囲、有害な青色光及び有害な赤色光領域における幅広い吸光度
β-カロテン	65.43 (15.13)	0.251 (0.0167)	可視赤色領域における幅広いピーク
ペリレン	76.7 (20.66)	0.188 (0.0263)	398 (189) UV-B 領域における幅広い吸光度
P-クォーターフェニル	138.23 (0.618)	0.0927 (0.00694)	250~350nm の間の幅広い UV 吸光度
バナジル 2,3-ナフタロシアニン	87.53 (13.83)	0.133 (0.0254)	860 (450) UV-A、UV-B 及び可視領域における幅広い吸光度

【 0 2 2 1】

10

20

30

40

50

【表 3 B】

2-[3-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-ヒドロキシフェニル]エチルメタクリレート	77.13 (19.36)	0.121 (0.0275)	UV 範囲、有害な青色光における幅広い吸光度
---	---------------	----------------	------------------------

【0222】

(実施例14)

両親媒性ブロックコポリマーにおける架橋

グルタルアルデヒド架橋

ジブロックコポリマー及び疎水性色素を両方について2500mg/mLの濃度で2mLのTHFに溶解する標準的な方法(前の実施例11に記載)を使用して、20mLのストック複合粒子を作出し、その後、別の2mLの脱イオン(DI)水を注入した高温樹脂閉じ込め衝突ジェット(CIJ)ミキサーに注入し、これらの溶液を16mLのDI水に滴下した。より高い濃度の粒子がミセル間架橋、及び懸濁されたミセルの目に見える凝集及び沈殿をもたらすことが観察されたので、亜鉛(II)テトラフェニルポルフィリンを充填したPVA(2,500)-PMMA(25,000)をストックと比較して1000倍に希釈して、架橋実験に使用した。試薬の濃度を調整して、ミセル間架橋による凝集を避けることができる。

【0223】

グルタルアルデヒド(GA)を、ジブロックコポリマーのPVA末端に対して8.9%、13.4%、及び26.8%のモル比に対応する、さまざまな濃度でこれらの溶液のそれぞれに加えた。GAを各試料に加えたら、DLS測定の前に試料を室温で24時間反応させた。第4の粒子試料を、同じ希釈率で調製したが、粒径について対照として使用するために、GAは加えていない。

【0224】

DLSを使用した粒径分析の結果を、表4に示す。

【0225】

【表4】

Table 4 - GA 架橋粒子の DLS

試料	CONTIN 直径(nm)	CONTIN 標準偏差 (nm)	有効直径 (nm)	有効直径 St. Dev. (nm)	多分散指数
対照	56.2	1.1	102.2	0.3	0.16
8.9% GA	913.0	491.8	6200.1	562.6	0.46
13.4% GA	53.1	10.3	120.6	5.0	0.19
26.8% GA	475.2	649.7	10133.1	1103.6	0.53

【0226】

ポリブタジエン架橋

ストックTHF溶液を、50mg/mLのポリマーで作出した。次に、試料を、ポリブタジエンと比較して1質量%の濃度の架橋剤、及び任意選択で1質量%のTRISで処理した。試験項

目を、高温樹脂閉じ込め衝突ジェット(CIJ)ミキサーを使用して作出した。作出後、粒子をFalconチューブに挿入し、Canfort 80-2 Electronic Centrifugeを使用して4000rpmで30分間遠心分離した。次に、試料を80℃で24時間加熱した。

【0227】

ポリブタジエン架橋を有する試料は、耐溶媒性の増加を示しており、内部コア架橋が起こったことを示唆している。CS18(架橋なし)はエタノール曝露に耐えられず、CS38(ポリブタジエン架橋)はエタノール曝露に耐える。

【0228】

テトラエチルオルトシリケート(TEOS)架橋

100mgのポリマー、100mgの亜鉛(II)テトラフェニルポルフィリン(Zn(II)TPP)、及び1mL(0.933g)のTEOSを含有する20mLの粒子溶液を作出した。これらは、材料を2mLのTHFに溶解し、17mLの水に注入する直接注入法を使用して形成した(TEOSは1mLで加えるため、総量は20mLになる)。以下のシステムを試験した。

- ・ Zn(II)TPPを充填し、TEOSを使用して架橋した(1,2)PbD(15,000)-b-PAA(6,500)。
- ・ Zn(II)TPPを充填し、TEOSを使用して架橋した(1,2)PbD(31,500)-b-PMMA(21,000)。
- ・ ZnTPPを充填し、TEOSを使用して架橋したPS(1,300)-b-PEO(5,600)。

【0229】

対照試料を、ポリマー又は色素を含まないことを除いて、上記の実験試料と同じ方法で作出した。これもまた、1mL(1.21g)のTEOSを2mLのTHFに加え、17mLの水に注入する直接注入法を使用して作出した。

【0230】

各試料を、ポリマー、ZnTPP、及びTEOSを含有するそれ自体の個別のストック溶液を使用して作出した-ストック溶液を、48時間混合して材料を確実に溶解し、その後、DI水への直接注入によって作出した。これらを、固体核磁気共鳴(ssNMR)測定の実行を成功させるために必要な材料の量のために高濃度で作出した。作出後、SEM試験用に少量のアリコートを取り出し、100倍に希釈し、ssNMRを使用して測定するために、続いてこれらの試料を凍結乾燥して、すべての水及びTHFを除去した。

【0231】

マジックアングルスピニング(MAS)¹H NMRを実行して、試料中の最も遅いプロトンの遅延時間を、シリコン核に近接する水素核に対応する0.2ppmで決定した。続いて、²⁹Si交差分極実験を実行してこれらのシリコン核の環境を測定した。交差分極は、感度の高い核(¹H)の分極を感度の低い核(²⁹Si)に移して、感度を上げる手法である。更に、この技術によって、ポリマー水素に近接するシリコン核の観察が可能になり、ミセルのシリコンシェルに組み込まれた²⁹Si核の測定が効果的に可能になった。

【0232】

²⁹Si及び¹Hマジックアングルスピニング(MAS)NMR実験を、Chemistry Department of Dalhousie UniversityのNMR-3において9.4Tの磁石(400.24MHzプロトンラーモア周波数、79.52MHz ²⁹Siラーモア周波数)を備えたBruker Avance DSXNMR分光計で実施した。試料を直径4mmのローターに詰め、7.00kHzで回転させた。

【0233】

粒子に関する²⁹Si交差分極(CP)/MASデータについては、¹Hパラメータを知る必要がある:¹H MAS NMRスペクトルを、1パルス励起とそれに続くバックグラウンド抑制を伴う7kHzの試料回転周波数の下で取得した。¹H NMR実験の緩和時間は、反転回復シーケンスによって決定され、最も遅い成分では(0.2ppmで)0.84秒のオーダーであると推定された。スペクトルを、4.2秒の遅延で取得した。化学シフトスケールは、IUPAC勧告2001の換算率を使用した²⁹Si化学シフト基準に基づいて参照した。²⁹Si(CP)/MAS NMR実験を、7.0kHzで回転する直径4mmのローターで実施した。²⁹Si CP/MAS NMRスペクトルを、4.2秒の繰り返し時間、5ミリ秒のCP接触時間で取得し、1024回のスキャンが蓄積された。交差分極(CP)パラメータはカオリンで最適化され、カオリンは、-91.0ppmでの二次化

学シフト標準としても機能し、-91.5ppmはTMSに対する二次化学シフト参照標準としても機能した。

【0234】

^{29}Si CP/MAS NMRスペクトルを、図22A～Cに示す。-91.6ppm、-101ppm、及び-111.0ppmでの最大値のシフト位置に3つのピークが見られる。これらは、それぞれ典型的なQ2、Q3、及びQ4の化学シフト値とよく一致している。対照試料を、このセクションの実験試料と全く同じように調製したが、ポリマーや色素は加えていなかった。96時間の反応時間及びそれに続く凍結乾燥後、白色の粉末が得られた。この対照試料の測定値は、非カプセル封入シリカが実験試料で示す信号を示すはずである。 ^{29}Si ssNMRスペクトルを図22Dに示す。これらのNMRの結果は、TEOSが複合粒子の周囲で加水分解及び縮合に成功したことを示している。(1,2)PbD(15,000)-b-PAA(6,500)及びPS(1,300)-b-PEO(5,600)ポリマーシステムの場合、ノイズと比較して非常に強い信号があり、このことは、測定された固体においてシリカが豊富にあることを示している。理論に拘束されることを望むものではないが、これは、これらの2つのポリマーシステムの高いカプセル封入効率に起因する可能性が高い。(1,2)PbD(31,500)-PMMA(21,000)で観察された信号の雑音に対する低い比は、この系のカプセル封入効率が低いことに起因する可能性が高い。

10

【0235】

TEOS濃度の変動。2.5mgのポリマー、2.5mgのZn(II)TPP、及び以下に説明するさまざまな量のTEOSを含有する10mLの粒子溶液を作出した。試験されたポリマーは以下のとおりである：

20

1. (1,2)PbD(15,000)-b-PAA(6,500)

a. 12.5mgのTEOSを含む

b. 5mgのTEOSを含む

c. 2.5mgのTEOSを含む

2. (1,2)PbD(31,500)-b-PMMA(21,000)

a. 12.5mgのTEOSを含む

b. 5mgのTEOSを含む

c. 2.5mgのTEOSを含む

3. PS(1,300)-b-PEO(5,600)

a. 12.5mgのTEOSを含む

b. 5mgのTEOSを含む

c. 2.5mgのTEOSを含む

4. PMMA(25,000)-b-PVA(2,300)

a. 12.5mgのTEOSを含む

b. 5mgのTEOSを含む

c. 2.5mgのTEOSを含む

30

【0236】

異なる試料間で同じ濃度を確保するために、ポリマー及びZn(II)TPPを含む各ポリマーシステムに対して1つのストック溶液を調製した-ストック溶液を48時間混合して材料を確実に溶解し、その後、高温樹脂閉じ込め衝突ジェット(CIJ)ミキサーを使用して作出した。

40

【0237】

アリコートを取り出し、同じポリマータイプの各試料に対してTEOSをさまざまな量で加え、THFを使用して体積を補正して、すべての試料が同じストック体積に同じ濃度のポリマー及びZn(II)TPPを確実に含有するようにした。作成したら、試料を、動的光散乱(DLS)による測定のために400倍に希釈し、SEMイメージングのために100倍に希釈した。残りの試料は、安定性研究で使用するために保持された。

【0238】

TEOSが粒子複合体の周りで反応及び架橋することを可能にするために、すべての試料を、試験の前に最低96時間室温に保持した。

50

【 0 2 3 9 】

試験した4つのポリマーシステムすべてについて、粒径及び多分散度を測定するためにDLSを実行した。データは、以下のTable5(表5)、Table6(表6)、Table7(表7)、及びTable8(表8)にまとめられている。

【 0 2 4 0 】

【表 5】

Table 5 - (1,2)PbD(15000)-b-PAA(6500)ポリマーシステムの DLS データ

試料	NNLS 直径	NNLS 標準偏差	CONTIN 直径	CONTIN 標準偏差	有効 直径	有効直径 St. Dev.	多分散 指数
PbD-PAA 1x	22.8	25.5	37.0	4.9	60.2	0.5	0.17
PbD-PAA 2x	3.0	0.7	24.5	0.3	43.8	0.2	0.15
PbD-PAA 5x	12.4	6.8	32.9	2.4	65.0	0.9	0.18

10

【 0 2 4 1 】

【表 6】

Table 6 - (1,2)PbD(15000)-b-PMMA(21000)ポリマーシステムの DLS データ

試料	NNLS 直径	NNLS 標準偏差	CONTIN 直径	CONTIN 標準偏差	有効 直径	有効直径 St. Dev.	多分散 指数
PbD-PMMA 1x	18.5	2.0	26.5	10.5	77.5	0.9	0.21
PbD-PMMA 2x	30.3	12.8	30.4	15.8	75.7	0.6	0.21
PbD-PMMA 5x	13.6	3.6	22.1	11.1	79.7	1.8	0.21

20

30

【 0 2 4 2 】

【表 7】

Table 7 - PS(1300)-b-PEO(5600)ポリマーシステムの DLS データ

試料	NNLS 直径	NNLS 標準偏差	CONTIN 直径	CONTIN 標準偏差	有効 直径	有効直径 St. Dev.	多分散 指数
PS-PEO 1x	17.6	1.2	41.3	20.3	113.1	1.1	0.19
PS-PEO 2x	39.2	34.5	55.9	5.8	108.7	0.8	0.23
PS-PEO 5x	33.3	27.1	41.1	28.2	116.9	9.7	0.21

40

【 0 2 4 3 】

50

【表 8】

Table 8 - PMMA(25000)-b-PVA(2300)ポリマーシステムの DLS データ

試料	NNLS 直径	NNLS 標準偏差	CONTIN 直径	CONTIN 標準偏差	有効 直径	有効直径 St. Dev.	多分散 指数
PMMA-PVA 1x	2.7	0.1	20.5	3.0	51.0	0.1	0.20
PMMA-PVA 2x	13.1	0.7	25.1	2.9	58.5	0.3	0.21
PMMA-PVA 3x	7.9	1.0	12.5	13.7	60.6	0.6	0.19

【0244】

DLSデータは、2nmから最大100nmを超える範囲の粒径を示す。

【0245】

粒子を視覚化するために、またTEMイメージング(図23)を使用して試料を測定した。若干の凝塊が観察されるが、DLSデータが有意な凝集を示さないため、これは水の乾燥が遅いことと、乾燥時のポリマーの粘着性が原因であると考えられる。

【0246】

この研究において、合成ポリマーミセルは、(1,2)PbD(15,000)-b-PAA(6,500)、(1,2)PbD(31,500)-b-PMMA(21,000)、PS(1,300)-b-PEO(5,600)、及びPMMA(25,000)-b-PVA(2,300)のさまざまなポリマー系を使用して形成された。これらは、粒子の周りのTEOS加水分解と縮合を介して架橋に成功した。対照試料は、交差分極/マジックアングルスピニングssNMR測定を使用することにより、非カプセル封入重合TEOSが信号を生成しないことを示している。対照試料で観察されたこの信号の欠如により、実験試料で観察された信号が粒子の周りの架橋シリカシェルからのものであり、CP/MAS ssNMR実験が非カプセル封入シリカに非反応性であることが確認される。NMR研究の実験試料では、信号が明確に観察される。²⁹Si核の交差分極実験で信号を観察するには、シリカ核が高分子プロトンに近接している必要があるため、これらの実験で信号を観察すると、粒子の周囲に重合シリカが存在することが確認される。DLS測定及びSEMイメージングにより、粒子の存在が確認される。TEOS架橋は、TEOSとポリマー間のカプセル封入反応を必要としないため、TEOSが粒子のコアに組み込まれる限り、この架橋方法はどのポリマーシステムにも適用することができる。この架橋方法は、粒子を水溶液に懸濁して、TEOSを加水分解してその後縮合するときに実行することができる。示されているシリカシェル架橋により、TEOS架橋を安定性研究に使用して、溶媒、高温、及びその他の製造条件に対する安定性への影響を判定することができる。

【0247】

(実施例15)

粒子乾燥

ポリ(1,2-ブタジエン)₃₁₅₀₀-b-ポリ(メチルメタクリレート)₂₁₀₀₀を使用して、上記のFNP法を使用してZn(II)TPPをカプセル封入した。ポリエチレングリコール4000(PEG 4000)を、凍結防止剤として使用した。ブロックコポリマーと色素の両方の、THF中250mg/mLのストック溶液を作製した。FNP法では、8mlの水、次に1mlの水と1mlのストック溶液を攪拌してナノ粒子を形成した。すべての試料を分光光度計(Agilent社)及びDLS(Brook-Haven BI-200SM)で分析し、粒径、多分散度、及び吸光度を測定した。分光光度計で測定された試料を、脱イオン水を使用して5mg/mLの色素及びポリマーに希釈した。試料を、DLSの実行中は25°Cに設定し、分光光度計の場合は室温に設定する。

【0248】

図24は、90%v/v水/10%v/vTHFに再懸濁した後の凍結防止剤を含む凍結乾燥複合粒子

のUV-Visスペクトルを示す。再懸濁された粒子は、非凍結乾燥粒子と同じ波長で最大UV吸光度を示し、このことは、粒子が凍結乾燥に対して安定していることを示している。

【0249】

Table9(表9)は、凍結防止剤を用いた凍結乾燥前及び後の粒子試料の粒径分析を示す。粒径は、実質的に変化しない。

【0250】

【表9】

Table 9 - 凍結乾燥前及び後の粒子のDLS データ

	乾燥前凍結防止剤を含むストック	凍結防止剤を含む凍結乾燥試料
平均粒径 (nm)	65.4	62.4
標準偏差	7.75	11.33
多分散度	0.203	0.205

10

【0251】

DLS及びTEMデータは、PEG4000を含むストック溶液が、凍結乾燥後、おそらく同じサイズであることを示している。PEG4000を含むストック粒子溶液は、平均粒径が65nm(標準偏差は11nm)で、多分散度は0.203(標準偏差は0.033)である。PEG4000では、ナノ粒子のサイズが20nm増加した。ナノ粒子を24時間凍結乾燥させた後、10%THF/90%水に再懸濁した。次に、試料を水で希釈し、DLSで測定した。再懸濁した試料は、直径が62nm(標準偏差は11.3nm)、多分散度が0.205(標準偏差は0.023)であり、これは、再懸濁した試料の粒径が凍結防止剤による凍結乾燥によって変化しなかったことを示している。

20

【0252】

(実施例16)

ヒドロゲルモノマー及びヒドロゲルポリマーにおける安定性

コンタクトレンズ製造における統合プロセスをシミュレートするために、本開示の複合粒子を、M2Dx配合物を使用する代表的なコンタクトレンズモノマーに組み込んだ。粒子の安定性を、目視検査及びUV/Vis分光法によって評価した。本開示の14種の粒子及び2種の比較実施形態が組み込まれ、すべてがM2Dxモノマーへの曝露に耐えることが見出された。非カプセル封入亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリンも統合することができた。すべての試験項目はM2Dxモノマーに均一に再懸濁され、溶液の明らかな黄変及び曇りは観察されなかった。統合によって、試験されたいかなる粒子複合材料の実施形態においても、光学フィルタリング特性が変わるようには見えなかった。次に、すべての試験項目がUV硬化によってM2Dxポリマーに均一に統合され、コンタクトレンズのプロトタイプ of 明らかな黄変及び曇りは観察されなかった。統合によって、試験されたいかなる粒子複合材料の実施形態の、光学フィルタリング特性が変わるようには見えなかった。したがって、すべての試験項目及び対照項目は、このコンタクトレンズプレポリマー研究に合格した。

30

40

【0253】

複合粒子がコンタクトレンズで使用されるために、複合粒子は、コンタクトレンズマトリックスの化学的環境と理想的に適合しており、コンタクトレンズ製造の均質化及び硬化条件に適している。

【0254】

この研究では、候補粒子を、Tangible Science LLC社によって提供されたM2Dx組成物を使用して、代表的なシリコンヒドロゲルモノマーにおいて評価した。9種のシェル架橋、2種のコア架橋、2種の二重架橋(シェルとコアの両方)、及び両方の架橋方法を用い

50

る2種の組成物を、3種の比較実施形態及び2種の対照項目とともにM2Dxモノマーにおいて評価した。製造プロセスをシミュレートするために、すべての試験項目を凍結防止剤ポリ(エチレングリコール)4000の存在下で真空濾過により乾燥させ、次に乾燥粒子をM2Dxに加えて均質化した。一次評価は、目視検査及びスペクトル分析によって行った。

【0255】

試験項目

3種の比較粒子BC01、PH01及びPN01を作製した:

・BC01:色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(2-メチルオキサゾリン)2400-b-ポリ(ジメチルシロキサン)5000-b-ポリ(2-メチル)オキサゾリン)2400(トリブロックコポリマー)}

・PH01:色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(n-ブチルアクリレート)7500-b-ポリ(アクリル酸)5500(ジブロックコポリマー)}

・色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(エチレンオキシド)4000-b-ポリ(プロピレングリコール)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)4000(トリブロックコポリマー)}

【0256】

試験項目BC01及びPH01を、9:1の脱イオン水-テトラヒドロフラン溶媒系において(上記のように)標準的なフラッシュナノ沈殿(FNP)手順に従って合成した。6mLの2500mg/L色素ブロックコポリマーと6mLの脱イオン水を2つの10mlシリンジで調製した。次に、ストック溶液を、攪拌しながら48mLの水浴に水に対して注入した。FNP後溶液を3つのシリンジョンバイアルに均等に移した。

【0257】

本開示の14種の複合粒子を試験した:

1. CS28(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して摂氏80度で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000(ジブロックコポリマー)}シェル

2. CS29(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して摂氏80度で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)7400-b-ポリ(アクリル酸)24300(ジブロックコポリマー)}シェル

3. CS30(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して摂氏80度で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}シェル

4. CS31(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(エチレンオキシド)ブロックの5倍の質量)を使用して摂氏80度で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)5000-b-ポリ(エチレンオキシド)2100(ジブロックコポリマー)}シェル

5. CS33(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(エチレンオキシド)ブロックの5倍の質量)を使用して摂氏80度で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(スチレン)1300-b-ポリ(エチレンオキシド)5600(ジブロックコポリマー)}シェル

6. CS34(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して摂氏80度で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(n-ブチルアクリレート)7500-b-ポリ(アクリル酸)5500(ジブロックコポリマー)}シェル

7. CS35(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ

(エチレンオキシド)ブロックの5倍の質量)を使用して摂氏80度で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)3000(ジブロックコポリマー)}シェル

8. CS36(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して摂氏80度で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500(ジブロックコポリマー)}シェル

9. CS37(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、ヒュームド(シリカ)(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して摂氏80度で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}シェル

10. CS38(Coloursmith社)摂氏80度24時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}コア

11. CS39(Coloursmith社)80℃で24時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500(ジブロックコポリマー)}コア

12. CS40(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}シェル、摂氏80度で24時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、コア

13. CS41(Coloursmith社)0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500(ジブロックコポリマー)}シェル、摂氏80度で24時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、コア

14. CS42(Coloursmith社)色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)3000(ジブロックコポリマー)}

【0258】

シェル架橋試験項目を、親水性ブロックの5倍の質量であるテトラエチルオルトシリケート(TEOS)を色素ブロックコポリマーストック溶液にカプセル封入することによって合成した。次に、塩酸(HCl)を、酸触媒として0.001Mの濃度で水浴に加えた。粒子を、FNPを使用して製造し、摂氏80度で24時間熱処理した。CS37は、TEOSの代わりにヒュームドシリカを使用してシェル架橋した。コア架橋を、フリーラジカル移動剤トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート(TRIS)及び熱活性化フリーラジカル開始剤アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)をカプセル封入することによって達成した。ストック溶液の調製に使用したTHFには、フリーラジカル阻害剤であるブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)は含まれていなかった。FNP後を、摂氏80度で24時間熱処理した。

【0259】

2つの対照項目が含まれていた:

- ・CS00(遊離色素)遊離亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン

・空のM2Dxプレポリマー。

【0260】

二重架橋試験項目(CS40及びCS41)を、2種の架橋方法を組み合わせることによって製造した。AIBN、TRIS、及びTEOSを、FNPを介してジブロックコポリマーを使用して、色素とともに上記と同じ濃度でカプセル封入した。得られた粒子溶液を、HClの存在下、摂氏80度で24時間加熱した。

【0261】

乾燥ナノ粒子を得るために、10mg/mLのポリ(エチレングリコール)4000を、凍結防止剤として各FNP後溶液に加え、次に粒子溶液を30nmメンブレンフィルタに通して真空乾燥させるか、又は空気乾燥させた。

【0262】

M2Dxプレポリマーの調製及び粒子の統合

187.5mLのM2Dxストック溶液を、14mLのメタクリロキシプロピル末端ポリジメチルシロキサン(M2Dx)、28mLの3-[トリス(トリメチルシロキシ)シリル]プロピルメタクリレート(Tris)、28mLのジメチルアクリルアミド(DMA)及び17.5mLの1-ヘキサノールを混合することによって調製した。溶液を攪拌し、琥珀色のガラス瓶に保持して、望ましくない重合を防いだ。ストックを24時間攪拌し、その後粒子を統合した。

【0263】

乾燥粒子をフィルタから分離することができなかったため、粒子をフィルタから各プレポリマー溶液に定量的に移すことは不可能であった。したがって、メスを使用して、フィルタから2.0mm×0.5mmの細片を切り取り、0.5mLのM2Dxプレポリマー溶液に完全に浸漬して、濃縮粒子含有M2Dx溶液を得た。

【0264】

標準スペクトルは、1mg/mLの凍結乾燥粒子(PEG4000を含む)を含有するM2Dxプレポリマー溶液を測定することによって得られ、これは、ゲルに重合された後、426nmで約50%の光透過率を有することが確認されていた。二次ピークの標準吸光度値は、560nmで約0.5と判定された。次に、Agilent 8453分光光度計で測定しながら、スペクトルと二次吸光度が標準に一致するまで、濃度が不明な少量の濃縮粒子含有M2Dx溶液を1.5mLのM2Dxストックに徐々に加えて、試験項目を調製した。

【0265】

M2Dxプレポリマーにおける評価

粒子含有M2Dx溶液を、スペクトル測定及び目視検査によって評価した。試験項目のスペクトルを、粒子の統合段階中に検査し、M2Dx溶液を目視検査した。

【0266】

結果

遊離色素を含むすべての試験項目を、M2Dxプレポリマーに均一に再懸濁することができた。粒子含有プレポリマーを目視検査したところ、顕著な異常は観察されなかった。図25に示すように、すべての試験項目のスペクトルは、亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリンと同じ特徴的なピークを有していた。

【0267】

M2Dxマトリックスの重合

コンタクトレンズのプロトタイプを、2枚のスライドガラスを使用して、1mLの指定された体積を有するアルミニウムフレームを挟むことによって組み立てられた型の中で重合した。油性離型剤をフレーム及びスライドに離型剤としてスプレーし、その後型を組み立てた。型をビニール袋に入れ、漏れを防ぐために、4つのクランプを使用してスライドに圧力をかけた。スペクトル測定を実行したら、10µlの光開始剤2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオフェノン(Darocure(商標)1173)を、粒子含有M2Dx溶液に直ちに加えた。次に、3mLシリンジを使用して、注入口から溶液を型に注入した。溶液を充填したら、真空シール機を使用して袋を真空シールし、UVチャンバーに入れた。M2Dx溶液を、ビニール袋内で10分間UV硬化させた。硬化プロセスが完了したら、先丸型ピンセットを使用して、ゲル

10

20

30

40

50

を、型から20mLの脱イオン水が入ったシンチレーションバイアルに注意深く移した。

【0268】

M2Dxポリマーにおける評価

粒子含有M2Dxポリマーを、スペクトル測定及び目視検査によって評価した。良好なスペクトルデータを取得するために、同じ手順を使用して作製した空のM2Dxゲルを使用して分光光度計をブランクにし、キムワイプを使用してゲルを拭いて水を除去し、その後スペクトル測定した。すべてのプロトタイプを視覚的に検査して、視覚的異常のない高品質の試験項目を確保した。試料のベースラインを補正するために、各試料について700~1000nm超の平均値を取得し、これを各波長における吸光度値から差し引いた。遊離色素を含むすべての試験項目を、M2DxポリマーにUV硬化することができた。図26は、試験されたすべての試料を表すM2Dxポリマーゲルの写真を示しているが、顕著な異常は観察されなかった。しかし、すべての試験項目の色合いの程度は異なっていた。異なる複合粒子を含有する各M2DxポリマーのUV-Vis吸光度スペクトルを取得し、図27Aに示した。透過スペクトルを図27Bに示す。

10

【0269】

M2Dxポリマー自体が光学特性及び視覚的特性を有さないことを考えると、試験項目の吸光度ピークは、異なる粒子の組み込みに起因する可能性がある。本開示の粒子の組み込みによって、複合粒子にカプセル封入された色素の吸光度に対応する吸光度を与えることができた。

【0270】

20

(実施例17)

コンタクトレンズにおける光学濾波

この研究は、代表的なシリコンヒドロゲルレンズに組み込まれた本開示の種々の複合粒子の光学特性を実証している。その目的は、例えばスペクトルの青色光ハザード領域(400~450nm)での光曝露を制限する能力について、試験項目試料を比較することである。乾燥粒子複合材料をM2Dx配合モノマーに加えることによって試験項目を作出し、続いて重合してレンズを作出した。試験項目を含有するコンタクトレンズのスペクトルは、青色光ハザード遮断剤を示し、すべての試験項目は、遊離亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(Zn(II)TPP)色素を含有する対照項目と同じ特徴的なピークを示しており、これは、カプセル封入によって色素ペイロードのスペクトルの形状が変化しないことを示唆していた。加えて、カプセル封入は、CS28を除いて試料帯域幅に影響を与えなかった。ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000(ジブロックコポリマー)を使用したカプセル封入により、このポリマーシステムでは色素ペイロードのスペクトルが8nm広がった。

30

【0271】

比較項目BC01、PH01及びPN01を使用した。本開示の複合粒子、CS28~CS42を、上記のように作製して、試験した。M2Dxプレポリマーを、上記のように調製した。CS00(遊離色素)及び空のM2Dxポリマーの2種の対照項目も、上記のように調製し、この研究で使用した。粒子を、凍結防止剤PEG4000により乾燥させた。粒子溶液を、10nmメンブレンフィルタを使用して濾過したPN01を除いて、30nmメンブレンフィルタに通して真空乾燥させた。試験項目CS42及びPN01は、30nm又は10nmのメンブレンフィルタを使用して濾過することができなかった、このことは、粒子が10nmより小さいか、カプセル封入効率が低いことを示していた。その結果、CS42及びPN01を、室温で空気乾燥させた。M2Dxプレポリマーを各粒子と混合し、上記のように重合させた。

40

【0272】

それらの光学特性を評価するために、UV/Vis分光法を使用してゲルを測定した。粒子を含有しないM2Dxゲルを使用して、分光光度計をブランクにした。試料のベースラインを補正するために、各試料について700~1000nm超の平均値を取得し、これを各波長における吸光度値から差し引いた。

【0273】

50

M2Dxポリマーゲルの光学特性をTable10(表10)にまとめている。

【0274】

【表10】

Table 10 - さまざまな粒子を含む M2Dx ポリマーの光学特性

試験項目	ピーク波長 (nm)	ピーク時の透過率 (%T)	ピーク時の吸光度 (正規化されたデータ)	半値全幅 (nm)
THF 中の遊離 色素	422	10.0 (正規化されたデータ)	1.0 (正規化されたデータ)	11
M2Dx における 遊離色素	425	17.09	0.77	11
BC01	425	17.74	0.75	12
PH01	425	24.58	0.61	10
PN01	425	79.59	0.099	10
CS28	425	63.87	0.19	19
CS29	425	13.11	0.88	12
CS30	425	32.56	0.49	11
CS31	425	18.61	0.73	11
CS32	425	65.18	0.19	13
CS33	425	34.37	0.46	12
CS34	425	27.41	0.56	13
CS35	425	18.62	0.73	12
CS36	425	26.94	0.60	12
CS37	425	31.19	0.51	14
CS38	425	26.84	0.57	12
CS39	425	36.27	0.44	12
CS40	425	21.71	0.66	12
CS41	425	24.75	0.61	12
CS42	425	7.44	1.13	10

【0275】

すべての試験及び対照項目は、THF中の遊離色素として一貫した形状、帯域幅、及びピーク波長を有していた。CS28では、帯域幅のわずかな広がり(19nm)が観察された。特徴的なピークは、すべての試験及び対照項目で、425nmにピーク位置を伴う青色光ハザード領域(410~450nm)において検出された。溶媒系の変更により、THF中の遊離色素と比較して3nmのピークシフトが、すべての試験及び対照項目で観察された。対照項目と試験項目を比較することにより、カプセル封入によって亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン色素の吸光度スペクトルは有意に変化しなかったという結論を確信して引き出すことができた。

【0276】

(実施例18)

複合粒子を含有するコンタクトレンズのエタノール抽出

コンタクトレンズの製造において、製造されたコンタクトレンズは、レンズが安全に眼

に入るために、未反応モノマーを除去するために一連のエタノール洗浄工程を経る。複合粒子を介してコンタクトレンズに組み込まれた色素は、理想的にはエタノール洗浄によってコンタクトレンズから抽出されるべきではない。

【0277】

比較項目BC01、PH01及びPN01を使用した。本開示の複合粒子、CS28～CS42を、上記のように作製して、試験した。M2Dxプレポリマーを、上記のように調製した。CS00(遊離色素)及び空のM2Dxポリマーの2種の対照項目も、上記のように調製し、この研究で使用した。

【0278】

ゲルを作出し、この実験に必要なサイズに切断したら、すべてのゲルを脱イオン(DI)水バイアルに24時間保持して、それらを水和させた。

【0279】

試料を、それらの水バイアルから取り出し、空の標識されたシンチレーションバイアルに入れた。時間=0で、10mLの25%エタノール抽出溶液をすべての試料に同時に注ぎ、ゲルをこの溶液に1時間浸漬したままにした。1時間の時点で、ゲルを溶液から取り出し、水バイアルに入れて抽出をすばやく停止した。この時点で、適切なブランクを使用して、UV/Vis分光計を使用してゲル及びエタノールを測定した。

【0280】

このプロセスを、50%、75%、及び95%エタノール抽出工程について繰り返し、各抽出溶液に10mLの体積を使用した。エタノールに曝露されると破損されやすくなり得るゲルの損傷を避けるために、溶液を攪拌しなかった。ゲルが弱くなったように見え、ゲルの破損が懸念されたため、75%エタノール抽出後にゲルを測定しなかったことに注意されたい。

【0281】

UV-Vis吸光度測定を、すべてのゲルについて行った。補正係数を適用して、各ゲル試料中の粒子の量の違いを説明した。補正係数をTable11(表11)に示す。

【0282】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

Table 11 - 補正係数

試験項目	ゲルの初期吸光度	補正係数
BC01	0.70038	0.89789
PH01	0.60436	0.77479
PN01	0.09900	0.12691
CS00	0.69044	0.88515
CS28*	0.19533	0.25041
CS29	0.71821	0.92074
CS30	0.28881	0.37026
CS31	0.55946	0.71722
CS32	0.18546	0.23776
CS33	0.43053	0.55194
CS34	0.69911	0.89626
CS35	0.64609	0.82829
CS36	0.78003	1.00000
CS37	0.42686	0.54723
CS38	0.58602	0.75127
CS39	0.69006	0.88465
CS40	0.32513	0.41682
CS41	0.61530	0.78881
CS42	1.12866	1.44694

【0 2 8 3】

エタノールの吸光度の読取値を、以下のTable12(表12)にまとめる。25%及び50%のエタノール抽出では吸光度の読取値が得られなかったため、これらの結果は含まれていなかった。示されている吸光度の値は、補正係数を使用して補正されており、ここで、実際の吸光度を補正係数で割って、ゲルの初期吸光度の違いを説明した。75%と95%の洗浄で測定された吸光度を合計して、エタノール洗浄で失われた吸光度を得る。EtOHにおける総吸光度が低いということは、エタノール洗浄による色素の抽出が少ないことを示している。

【0 2 8 4】

【表 1 2】

Table 12 - 75%及び 95%エタノール抽出で測定された吸光度

試験項目	75%EtOH における 吸光度	95%EtOH における 吸光度	EtOH における 総吸光度
BC01	0.028	0.074	0.103
PH01	0.023	0.034	0.058
PN01*	0.087	0.220	0.307
CS00	0.013	0.026	0.039
CS28*	0.000	0.014	0.014
CS29	0.021	0.052	0.072
CS30	0.015	0.076	0.090
CS31	0.007	0.048	0.056
CS32*	0.068	0.372	0.439
CS33	0.000	0.070	0.070
CS34	0.006	0.019	0.024
CS35	0.016	0.060	0.076
CS36	0.015	0.075	0.090
CS37	0.008	0.044	0.052
CS38	0.016	0.045	0.061
CS39	0.020	0.073	0.093
CS40	0.008	0.051	0.059
CS41	0.012	0.040	0.052
CS42	0.006	0.003	0.009

【 0 2 8 5】

CS42ゲル、CS34ゲル、CS37ゲル、及びCS41ゲルの代表的なUV-Vis吸光度スペクトル、及びそれらの対応する95%エタノール洗浄を、図28(A~D)に示す。

【 0 2 8 6】

UV-Vis吸光度スペクトルに基づいて、本開示の複合粒子は、エタノール浸出に抵抗することができた。特に、CS28、CS34、及びCS42は、対照項目の遊離色素CS00より優れていた。

【 0 2 8 7】

(実施例19)

コンタクトレンズにおける粒子の熱安定性

オートクレーブ処理手順は、パッケージング後にコンタクトレンズを滅菌するためにコンタクトレンズの製造において使用される。コンタクトレンズ製造元は、オートクレーブを使用して生理食塩水に浸漬したコンタクトレンズを滅菌する。オートクレーブ条件には、試料を121 °C及び108kPaで30分間保持することが含まれる。複合粒子を、代表的なコンタクトレンズゲルに組み込み、次に、オートクレーブ条件に30分間曝露した。オートクレーブプロセス後、生理食塩水保存溶液及びゲルを、分光光度計で測定した。この研究

で試験されたすべての試料は、食塩水への浸出を示さなかったことが見出された。吸光度スペクトル、したがって添加剤の光学フィルタリング能力は、オートクレーブプロセスによって変化しなかった。

【0288】

異なる複合粒子を含有するM2Dxゲルを、上記のように調製した。比較項目BC01、及びPH01を使用した。本開示の複合粒子、S28～CS31及びCS33～CS41を、上記のように作製して、試験した。M2Dxプレポリマーを、上記のように調製した。CS00(遊離色素)及び空のM2Dxポリマーの2種の対照項目も、上記のように調製し、この研究で使用した。

【0289】

すべての試験項目を、2cm×2cmのゲルに切断し、次に、5mLの生理食塩水を含むシンチレーションバイアルに加えた。次に、試料を事前設定された「L30サイクル」オートクレーブプロセスにかけ、これは、試料が30分間滅菌条件下にあることを意味する。オートクレーブは、製造元及びモデルがAMSCO Sterisである。

【0290】

代表的なUV-Vis吸光度スペクトルを、図29に示す。オートクレーブ処理後の食塩水のUV-Vis吸光度も測定した。スペクトルを図30に示すが、カプセル封入色素に対応する吸光度のピークは観察されなかった。

【0291】

この研究において、オートクレーブプロセスによって、本開示の複合粒子は生理食塩水に浸出しなかったことが示された。結果から、オートクレーブ処理は、添加剤の光学フィルタ能力に影響を与えないことも示された。ゲルの吸光度を見ると、オートクレーブプロセスの前又は後で有意な変化はなかった。

【0292】

(実施例20)

コンタクトレンズの溶媒安定性

コンタクトレンズの製造は、通常、有機溶媒の使用を伴う。主な溶媒としては、エタノール、ヘキサノール、ブトキシエタノール、ノナノール、t-アミルアルコールを挙げることができる。試験された粒子及びそれに対応するコードを以下に列挙する。

1. CS09- 色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)31,000-b-ポリ(メチルメタクリレート)21,500(ジブロックコポリマー)}

2. CS01- テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの5倍の質量)を介して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)31,000-b-ポリ(メチルメタクリレート)21,500(ジブロックコポリマー)}

3. CS13- テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの5倍の質量)及び塩酸を介して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)31,000-b-ポリ(メチルメタクリレート)21,500(ジブロックコポリマー)}

4. PN01- 色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(エチレンオキシド)4000-b-ポリ(メチルエチレンオキシド)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)4000(トリブロックコポリマー)}

5. CS14- テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの5倍の質量)を介し、及びフリーラジカル化(1%)により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(エチレンオキシド)4000-b-ポリ(メチルエチレンオキシド)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)(トリブロックコポリマー)4000}

6. CS15- テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの5倍の質量)及び塩酸を介して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(エチレンオキシド)4000-b-ポリ(メチルエチレンオキシド)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)4000(トリブロックコポリマー)}

7. CS16- 色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000(ジブロックコポリマー)}
8. CS17- テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの5倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000(ジブロックコポリマー)}
9. CS18- 色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
10. CS19- テトラエチルオルトシリケート、及び酸により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
11. CS20- テトラエチルオルトシリケート、フリーラジカル化、酸、及び熱により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
12. CS21- テトラエチルオルトシリケート、及びフリーラジカル化により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
13. CS22- テトラエチルオルトシリケート、フリーラジカル化、及び熱により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
14. CS04- テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの5倍の質量)により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
15. CS23- テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの20倍の質量)により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
16. CS27- 0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して80℃で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ビニルアルコール)2300-b-ポリ(メチルメタクリレート)25000(ジブロックコポリマー)}シェル
17. CS28- 0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して80℃で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000(ジブロックコポリマー)}シェル
18. CS29- 0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して80℃で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)7400-b-ポリ(アクリル酸)24300(ジブロックコポリマー)}シェル
19. CS30- 0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して80℃で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)=b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}シェル
20. CS31- 0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(エチレンオキシド)ブロックの5倍の質量)を使用して80℃で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)5000-b-ポリ(エチレンオキシド)2100(ジブロックコポリマー)}シェル
21. CS33- 0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(エチレンオキシド)ブロックの5倍の質量)を使用して80℃で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(スチレン)1300-b-ポリ(エチレンオキシド)5600(ジブロックコポリマー)}シェル

10

20

30

40

50

22. CS34- 0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して80℃で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(n-ブチルアクリレート)7500-b-ポリ(アクリル酸)5500(ジブロックコポリマー)}シェル

23. CS35- 0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(エチレンオキシド)ブロックの5倍の質量)を使用して80℃で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)3000(ジブロックコポリマー)}シェル

24. CS36- 0.001M塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの5倍の質量)を使用して80℃で24時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500(ジブロックコポリマー)}シェル

【0293】

複合粒子を、上記のように適切な方法で調製し乾燥させる。

【0294】

この研究を、合成ポリマーミセル配合物に対する溶媒洗浄の効果を決定するために、3種の実験の過程にわたって実施した。試料を、2,500mg/mLの濃度のブロックコポリマーと色素の両方を含むテトラヒドロフラン(THF)において作製した。FNPを使用して2mlのストックを18mlの脱イオン水と混合し、250mg/mLの最終濃度を得た。FNPでは、16mlの水を攪拌し、次に2mlの水及び2mlのストック溶液を、シリンジを介して金属閉じ込め衝突ジェット(CIJ)ミキサー装置を使用して加え、合成ポリマーミセルを形成した。形成後に、80-2電子遠心分離機を使用して、すべての試料を4000RPMで1時間遠心分離した。次に、これらの試料を50%エタノールの溶液に曝露して、エタノール曝露の理解を得た(0.5mLのエタノールに対し0.5mLの試料)。次に、得られた試料を15秒間ボルテックスし、一晩放置した。次に、分光光度計及び目視検査を使用して、溶液を比較した。複合粒子試料を希釈し(100倍)、450nmフィルタに通して濾過することによって、すべての動的光散乱(DLS)試料を調製し、Brookhaven(商標)BI-200SM機器を使用して粒径測定のために分析した。視覚的特性のための準備として、ストック及びエタノール処理試料を含むフォトボックスで試料を個別に撮影する必要がある。第1の実験を実施して、どの複合粒子が50%エタノールへの曝露に一晩耐えるかを判定した。エタノール曝露に最もよく耐える試料を、より多くの溶媒で試験する。更に、試料の吸光度の損失を比較するために、ストック溶液を測定した(100倍希釈)。

【0295】

第2の実験では、吸光度及び目視検査によって判断された、エタノール洗浄に最もよく耐えた第1の実験からの試験項目を使用した。次に、これらの試験項目をこの実験で更に試験して、さまざまな複合粒子配合物に対するコンタクトレンズの製造に使用される複数の溶媒の影響を決定した。この実験では、以下の試験項目、すなわちCS17、CS20、CS22、及びCS04を使用した。複合粒子溶液に対する溶媒の影響を試験するために、まず、試験する各溶媒用の遠心分離管に、0.5mLの各試料を入れた。各試料には、ヘキサノール、ブトキシエタノール、メタノール、t-アミルアルコール、又はノナノールのいずれかを0.5mL加え、50%アルコール溶液にした。次に、得られたすべての試料を15秒間ボルテックスし、一晩放置した後、これらの試料を遠心分離した。次に、試料を、視覚的特性、吸光度データ、及びDLSデータによって残存性について分析した。合成ポリマーミセル試料を希釈し(100倍)、450nmフィルタに通して濾過することによって、DLS試料を調製し、代表的なサイズ測定値を、DLSを使用して取得した。分光光度計UV-Vis測定(Agilent社)用の試料を希釈して、代表的な吸光度測定値を得た。視覚的特性のための準備として、試料をフォトボックスで個別に撮影し、ストック試料と比較する必要がある。

【0296】

エタノール中の代表的な複合粒子のUV-Visスペクトルを、図31のパネルA～Fに示す。種々の溶媒中の代表的な複合粒子のUV-Visスペクトルを、図31のパネルG～Iに示す。

【0297】

代表的な複合粒子CS17、CS20、CS22、及びCS04のDLSデータを、それぞれTable13(表13)、Table14(表14)、Table15(表15)、及びTable16(表16)に示す。

【0298】

【表13】

Table 13 - CS17 の DLS データ

溶媒	直径 (nm)	標準偏差	多分散度
エタノール	81.40	12.80	0.214
メタノール	60.07	10.39	0.250
ブトキシエタノール	N/A	N/A	N/A
ノナノール	65.43	6.54	0.182
ヘキサノール	62.88	12.10	0.204
T-アミルアルコール	111.37	1.67	0.163
100℃	54.33	24.78	0.167
80℃	51.58	12.59	0.316

10

20

【0299】

【表14】

Table 14 - CS20 の DLS データ

溶媒	直径 (nm)	標準偏差	多分散度
エタノール	N/A	N/A	N/A
ブトキシエタノール	N/A	N/A	N/A
ヘキサノール	256.73	4.19	0.249
T-アミルアルコール	87.60	15.15	0.183

30

40

【0300】

50

【表 1 5】

Table 15 - CS22 の DLS データ

溶媒	直径 (nm)	標準偏差	多分散度
エタノール	84.27	21.82	0.299
メタノール	23.98	6.13	0.183
ノナノール	21.57	13.33	0.218
ヘキサノール	7.70	7.99	0.228
T-アミルアルコール	19.4	19.68	0.228
ブトキシエタノール	N/A	N/A	N/A
100℃	64.98	29.22	0.163

10

20

【 0 3 0 1】

【表 1 6】

Table 16 - CS04 の DLS データ

溶媒	直径 (nm)	標準偏差	多分散度
エタノール	71.58	21.29	0.197
メタノール	32.67	8.45	0.358
ヘキサノール	39.85	8.47	0.181
ブトキシエタノール	N/A	N/A	N/A
ノナノール	39.50	10.19	0.246
t-アミル	75.77	3.66	0.202
80℃	29.17	4.55	0.232
100℃	17.20	3.01	0.218

30

40

【 0 3 0 2】

種々の溶媒における安定性の結果をTable17(表17)に要約する。満足である(S)/改善(I)の基準は、試料の目視検査、UV-Vis吸光度及びDLSの結果の組み合わせに基づいており、満足である試料はCS00に匹敵し、改善により、CS00と比較して性能が向上している。目視検査では、CS00の溶液の色を複合粒子と比較して、色素の相対濃度を決定した。V-Vis吸光度では、CS00の溶液吸光度を複合粒子と比較して、色素の相対濃度を決定した。複合粒子のDLS結果は、粒子が試験された溶媒中で安定であるかどうかを示した。目視検査、

50

UV-Vis吸光度、及びDLSの結果に基づいて、本開示の複合粒子は、CS00よりも良好に溶媒曝露に耐えることができ、CS04、CS17、CS19、CS20、CS22、CS28、CS29、CS31、CS33、CS34、及びCS35を含む遊離色素のみを含有するシステムにおける改善を示した。

【0303】

【表17】

Table 17 - 溶媒の安定性

ID	溶媒					
	エタノール (50% v/v)	メタノール (50% v/v)	ヘキサノール (50% v/v)	ブトキシエタノール (50% v/v)	ノノール (50% v/v)	T-アミルエタノール (50% v/v)
CS09	S					
CS01	S					
CS13	S					
PN01	I					
CS14	I					
CS15	I					
CS16	I					
CS17	I	I	S	I	S	S
CS18	I					
CS19	S					
CS20	I	I	I	I	I	I
CS21	I					
CS22	I	I	I	I	I	I
CS04	I	I	I	I	I	I
CS23	I	I	I	I	I	I
CS24	I					
CS25	S					
CS26	I					
CS27	S					
CS28	S					
CS29	I					
CS30	I					
CS31	I					
CS32	I					
CS33	I					
CS34	I					
CS35	I					
CS36	I					

【0304】

(実施例21)

コンタクトレンズにおける複合粒子の光退色

光退色は、化合物の吸光度スペクトルが恒久的に変化又は破壊されるような、色素又は

フルオロフォア分子の光化学的変化である。コンタクトレンズの通常の着用により、レンズが種々のUV条件に曝露される可能性があるので、コンタクトレンズに組み込まれた複合粒子が光退色に対してある程度の耐性を有することが望ましい場合がある。しかし、コンタクトレンズの通常の日常着用では、レンズ及び複合粒子は、この実験で使用される光退色条件よりもはるかに緩やかで著しく弱いUV条件にのみ曝露される可能性が高いため、このことはコンタクトレンズで使用する複合粒子の絶対的な基準ではない。

【0305】

比較項目BC01、PH01及びPN01を使用した。本開示の複合粒子、CS28～CS42を、上記のように作製して、試験した。M2Dxプレポリマーを、上記のように調製した。CS00(遊離色素)及び空のM2Dxポリマーの2種の対照項目も、上記のように調製し、この研究で

10

【0306】

乾燥粒子をM2Dxのストックに再懸濁し、次に、分光光度計の二次ピークでおよそ0.5の吸光度が測定されるまで、粒子を別のM2Dx溶液に希釈した。次に、12.5 μ Lの2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオフェノン(DAROCUR 1173)を、光開始剤として3mLのM2Dx溶液に加えた。次に、M2Dxを、UV反応器で10分間重合させ、DI水に保存した。色素又はナノ粒子を含まないM2Dxを使用して、分光光度計をブランクにした。

【0307】

光退色

この実験では、UV反応チャンバーを使用して、すべての試料をUV光(約250nm)に曝露した。曝露後、Agilent分光光度計を使用して各試料を測定し、光学フィルタ能力の変化を判定した。これを、1分ごとに一連の時点にわたって行った。試料は、合計5分間光退色した。ゲルにおいて、5分まで1分ごとに光退色を測定した。

20

【0308】

代表的なゲル(CS35を含有する)のUV-Vis吸光度スペクトルを図32に示す。コンタクトレンズゲル中の各複合粒子の光退色の速度は、425nmでのピーク吸光度を使用して二次反応速度論に従うことが見出された。二次反応速度論の光退色の速度(k)をTable18(表18)に示し、ここで、kが小さいほど、光退色の速度が遅いことを示している。本開示の複合粒子のほとんどは、遊離色素(CS00)及び比較例BC01及びPN01と比較して、より遅い光退色速度を示した。

30

【0309】

40

50

【表 18】

Table 18 - 光退色の速度

2 次		
試料	k	r ²
CS35	0.183	0.971
PH01	0.217	0.976
CS36	0.222	0.983
CS39	0.223	0.987
CS42	0.225	0.975
CS32	0.226	0.912
CS29	0.293	0.970
CS30	0.359	0.930
CS34	0.380	0.994
CS41	0.417	0.935
CS28	0.425	0.969
CS31	0.431	0.880
CS38	0.440	0.946
CS33	0.476	0.986
CS37	0.487	0.856
CS00	0.573	0.954
BC01	0.597	0.926
CS40	0.611	0.927
PN01	2.496	0.927

【0310】

二次光退色速度に基づいて、本開示の複合粒子は、光退色に抵抗することができた。これらの実施形態は、CS28、CS29、CS30、CS31、CS32、CS33、CS34、CS35、CS36、CS37、CS38、CS39、CS40、CS41、及びCS42である。特に、本開示のいくつかの複合粒子は、対照項目の遊離色素CS00よりも光退色に抵抗することに優れており、遊離色素のみを含有するシステムにおける改善を示した。これらの実施形態は、CS28、CS29、CS30、CS31、CS32、CS33、CS34、CS35、CS36、CS37、CS38、CS39、CS41、及びCS42である。

【0311】

更に、比較例PN01は、光退色に抵抗することができなかった。

【0312】

(実施例22)

貯蔵寿命 保存安定性

商業的使用のためのコンタクトレンズは、通常、リン酸塩緩衝生理食塩水(PBS)に浸され、ブリスターパックにパッケージ化され、これにより、滅菌され、一定期間保存することができる。この研究では、M2Dxゲルに組み込まれたさまざまな複合粒子を、オートクレーブ処理後に生理食塩水に曝露して、滅菌済みコンタクトレンズの保存条件をシミュレートした。この研究は、粒子の移動を評価するために、米国食品医薬品局(U.S Food and Drug Administration)によって作成されたコンタクトレンズの着色添加物申請(Color Additive Petition)の指針に従った。粒子の浸出は、目視検査及びUV-Vis分光法によって判定した。粒子の存在を判定するために、プロトタイプを含むために使用された生理食塩

水を測定した。加速エージング技術を適用して、生理食塩水曝露時間を短縮した。425nmの色素ピーク波長で吸光度が測定されなかったため、50℃で136.5時間の生理食塩水に曝露した後、すべての試験項目及び対照項目には、浸出はなかった。加えて、ゲル又は生理食塩水のいずれにおいても視覚的異常は観察されなかった。したがって、生理食塩水への曝露によって粒子が移動することではなく、すべての試験項目及び対照項目が、この貯蔵寿命研究に合格したと結論付けることができた。

【0313】

FDAによると、着色添加物を含有する日常着用コンタクトレンズをシミュレートするには、プロトタイプを生理食塩水又はPBSに摂氏37度で14日間浸漬しなければならない。加えて、移動研究は、0.9%(質量)の生理食塩水又はPBSを使用し、表面積対体積比が120cm²レンズ対20mL抽出物(すなわち6cm²/mL)で実施しなければならない。

【0314】

生理食塩水曝露を加速するために、FDAによって承認された加速エージング技術を導入した。この研究では、プロトタイプの評価を、ゲル表面積の生理食塩水に対する比が6cm²/mLで、0.9%生理食塩水において実施した。試験項目を、摂氏50度で136.5時間熱処理した。粒子の移動を検出するために、熱処理後に分光光度計を使用して食塩水を測定した。

【0315】

ナノ粒子の安定性は、以下の基準を使用して評価する

- 1.エージングさせた粒子を充填したコンタクトレンズのプロトタイプは、参照と同じ/類似のスペクトル及び光学特性を有する必要がある。
- 2.エージングさせた粒子を充填したコンタクトレンズのプロトタイプは、顕著な異常(黄変、曇り、黒ずみ等)有してはならない。
- 3.プロトタイプの抽出に使用される生理食塩水のスペクトルには、遊離色素又は粒子の信号が含まれていてはならない。
- 4.遊離色素は、食塩水に沈殿してはならない。

【0316】

比較項目BC01、PH01及びPN01を使用した。本開示の複合粒子、CS28～CS42を、上記のように作製して、試験した。M2Dxプレポリマーを、上記のように調製した。CS00(遊離色素)及び空のM2Dxポリマーの2種の対照項目も、上記のように調製し、この研究で使用した。

【0317】

コンタクトレンズのプロトタイプを、2枚のスライドガラスを使用して、1mLの指定された体積を有するアルミニウムフレームを挟むことによって組み立てられた型の中で重合した。油性離型剤をフレーム及びスライドに離型剤としてスプレーし、その後型を組み立てた。型をビニール袋に入れ、漏れを防ぐために、4つのクランプを使用してスライドに圧力をかけた。スペクトル測定を実行したら、10µlの光開始剤2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオフェノン(Darocure1173)を、粒子含有M2Dx溶液に直ちに加えた。次に、3mLシリンジを使用して、注入口から溶液を型に注入した。溶液を充填したら、真空シール機を使用して袋を真空シールし、UVチャンバーに入れた。M2Dx溶液を、ビニール袋内で10分間UV硬化させた。硬化プロセスが完了したら、先丸型ピンセットを使用して、ゲルを、型から20mLの脱イオン水が入ったシンチレーションバイアルに注意深く移した。

【0318】

オートクレーブ処理

プロトタイプは、AMSCO Sterisを使用して、摂氏121度及び108kPaで、5mLの生理食塩水中で30分間オートクレーブ処理した。複合粒子CS28、29、30、31、及び33～41、及び比較例BC01及びPH01をオートクレーブにかけた。

【0319】

加速エージング

2cm×2cmのプロトタイプをすべて、9つの小さな断片に切断し、そうして、各々が、それぞれ0.67cm、0.67cm、及び0.1cmの長さ、幅、及び高さを有していた。各試験項

10

20

30

40

50

目の総表面積は 6.30cm^2 になった。表面積の体積に対する比が $6\text{cm}^2/\text{mL}$ になるように、ゲルを 1.05mL の生理食塩水に完全に浸漬させた。次に、プロトタイプをThermo Scientific社製オーブンで摂氏 50 度にて 136.5 時間加熱した。必要な加熱温度及び時間は、アレニウス理論に基づく加速エージング技術を使用して計算した。指定された時間の後に試料をオーブンから取り出し、室温まで冷却した後、スペクトル測定を行った。

【0320】

スペクトル測定

加熱後試料の食塩水を分光光度計を使用して測定して、ゲルから浸出した粒子又は色素の存在を特定した。空のM2Dxを含むために使用した生理食塩水を使用して、分光光度計をブランクにし、他の試料と同じ方法で熱処理した。

【0321】

結果

すべて図33に示されているように、すべての試験及び対照項目について、エージング後にプロトタイプを含むために使用された生理食塩水の可視光領域において、信号は観察されなかった。プラスチック製の使い捨てキュベットの表面欠陥(引っかき傷)のために、 368 、 486 、 637 、及び 656nm にいくつかの小さなピークを見出すことができる。ゲル及び生理食塩水を、エージング後に目視検査して、視覚的異常(沈殿、黄変、曇り等)は観察されなかった。

【0322】

スペクトルデータは、 Zn(II)TPP のピーク波長 425nm で吸光度が測定されなかったもので、生理食塩水曝露によって粒子がゲルから溶液に移動しなかったことを示唆していた。遊離色素がゲルから浸出した場合、その疎水性により、生理食塩水に不溶性になり、検出できない。生理食塩水を固体について目視検査したが、非カプセル封入色素が生理食塩水に放出されたようには見えない。分光光度計で 425nm に色素の吸光度ピークが検出されなかったため、ゲルから水溶性の化学種は浸出していなかった。

【0323】

FAD規制基準によれば、すべての粒子は常温保存可能であることを示していた。

【0324】

(実施例23)

本開示の複合粒子の例のコード名

Table19(表19)は、本開示の複合粒子の例のリストを示す。

【0325】

10

20

30

40

50

【表 19 A】

Table19 複合粒子のリスト及びコード名

コード ポリマー系

BC01	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(2-メチルオキサゾリン)2400-b-ポリ(ジメチルシロキサン)5000-b-ポリ(2-メチル)オキサゾリン)2400(トリブロックコポリマー)}
PN01	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(エチレンオキシド)4000-b-ポリ(プロピレングリコール)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)4000(トリブロックコポリマー)}
PH01	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(n-ブチルアクリレート)7500-b-ポリ(アクリル酸)5500(ジブロックコポリマー)}
CS00	遊離亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン
CS01	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)31500-b-ポリ(メチルメタクリレート)21000(ジブロックコポリマー)}シェル
CS02	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)31500-b-ポリ(メチルメタクリレート)21000(ジブロックコポリマー)}シェル
CS03	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)31500-b-ポリ(メチルメタクリレート)21000(ジブロックコポリマー)}シェル
CS04	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)31500-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}シェル

10

20

30

40

【0326】

50

【表 19B】

CS05	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ビニルアルコール)2300-b-ポリ(メチルメタクリレート)21000(ジブロックコポリマー)}シェル
CS06	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(スチレン)1600-b-ポリ(エチレンオキシド)5000(ジブロックコポリマー)}シェル
CS07	摂氏 80 度で 24 時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)31500-b-ポリ(メチルメタクリレート)21000(ジブロックコポリマー)}コア
CS08	摂氏 80 度で 24 時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500(ジブロックコポリマー)}コア
CS09	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)3000(ジブロックコポリマー)}
CS10	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(2-メチルオキサゾリン)2400-b-ポリ(ジメチルシロキサン)5000-b-ポリ(2-メチル)オキサゾリン)2400(トリブロックコポリマー)}
CS11	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(n-ブチルアクリレート)7500-b-ポリ(アクリル酸)5500(ジブロックコポリマー)}

10

20

30

40

【0327】

50

【表 19 C】

CS12	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(エチレンオキシド)4000-b-ポリ(メチルエチレンオキシド)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)4000(トリブロックコポリマー)}	
CS13	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)及び塩酸を介して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)31,000-b-ポリ(メチルメタクリレート)21,500(ジブロック-コポリマー)}	10
CS14	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を介し、及びフリーラジカル化(1%)により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(エチレンオキシド)4000-b-ポリ(メチルエチレンオキシド)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)(トリブロック-コポリマー)4000}	
CS15	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)及び塩酸を介して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(エチレンオキシド)4000-b-ポリ(メチルエチレンオキシド)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)(トリブロック-コポリマー)4000}	20
CS16	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000(ジブロックコポリマー)}	
CS17	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000(ジブロックコポリマー)}	30
CS18	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}	

40

【0328】

50

【表 19D】

CS19	テトラエチルオルトシリケート、及び酸により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
CS20	テトラエチルオルトシリケート、フリーラジカル化、酸、及び熱により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
CS21	テトラエチルオルトシリケート、及びフリーラジカル化により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
CS22	テトラエチルオルトシリケート、フリーラジカル化、及び熱により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
CS23	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 20 倍の質量)により架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}
CS24	テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 20 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ビニルアルコール)2300-b-ポリ(メチルメタクリレート)25000(ジブロックコポリマー)}シェル
CS25	テトラエチルオルトシリケート(ポリ(アクリル酸)ブロックの 20 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)7400-b-ポリ(アクリル酸)24300(ジブロックコポリマー)}シェル

10

20

30

40

【0329】

50

【表 19 E】

CS26	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)7400-b-ポリ(アクリル酸)24300(ジブロックコポリマー)}	
CS27	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して 80℃で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ビニルアルコール)2300-b-ポリ(メチルメタクリレート)25000(ジブロックコポリマー)}シェル	10
CS28	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して 80 度で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)8000-b-ポリ(アクリル酸)8000(ジブロックコポリマー)}シェル	
CS29	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して 80 度で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)7400-b-ポリ(アクリル酸)24300(ジブロックコポリマー)}シェル	20
CS30	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して 80 度で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}シェル	30
CS31	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して 80 度で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ジメチルシロキサン)5000-b-ポリ(エチレンオキシド)2100(ジブロックコポリマー)}シェル	

40

【0330】

50

【表 19 F】

CS32	テトラエチルオルトシリケート(ポリ(ビニルアルコール)ブロックの 0.5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(ビニルアルコール)2500-b-ポリ(スチレン)12500(ジブロックコポリマー)}シェル
CS33	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して摂氏 80 度で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(スチレン)1300-b-ポリ(エチレンオキシド)5600(ジブロックコポリマー)}シェル
CS34	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して摂氏 80 度で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(n-ブチルアクリレート)7500-b-ポリ(アクリル酸)5500(ジブロックコポリマー)}シェル
CS35	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して摂氏 80 度で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)3000(ジブロックコポリマー)}シェル
CS36	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して摂氏 80 度で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500(ジブロックコポリマー)}シェル
CS37	0.001M 塩酸の存在下で、ヒュームド(シリカ)(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して摂氏 80 度で 24 時間加熱して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}シェル

10

20

30

40

【0331】

50

【表 19 G】

CS38	摂氏 80 度 24 時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}コア
CS39	80℃で 24 時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500(ジブロックコポリマー)}コア
CS40	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,2-ブタジエン)15000-b-ポリ(アクリル酸)6500(ジブロックコポリマー)}シェル、摂氏 80 度で 24 時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、コア
CS41	0.001M 塩酸の存在下で、テトラエチルオルトシリケート(親水性ブロックの 5 倍の質量)を使用して架橋された色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(1,4-ブタジエン)9000-b-ポリ(アクリル酸)3500(ジブロックコポリマー)}シェル、摂氏 80 度で 24 時間、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を使用して開始され、トリメチロールプロパントリス(3-メルカプトプロピオネート)の存在下でのフリーラジカル化により架橋された、コア
CS42	色素カプセル封入ナノ粒子{亜鉛(II)5,10,15,20-(テトラフェニル)ポルフィリン(色素)ポリ(メチルメタクリレート)3000-b-ポリ(エチレンオキシド)3000(ジブロックコポリマー)}

10

20

30

40

【0332】

本開示は、現在好ましい例であると考えられているものを参照して説明されてきたが、本発明は、開示された例に限定されないことを理解されたい。それどころか、本発明は、添付の特許請求の範囲の精神及び範囲内に含まれる種々の修正及び同等の取決めに網羅することを意図している。

【0333】

言及されたすべての刊行物、特許及び特許出願は、各個々の刊行物、特許又は特許出願が、参照によりその全体が組み込まれると具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

50

【符号の説明】

【0334】

- 10 色素カプセル封入プロセス
- 12 色素
- 14 両親媒性ブロックコポリマー1
- 16 有機溶媒
- 18 混合物
- 20 水
- 22 複合粒子
- 24 疎水性コア
- 26 親水性シェル

10

20

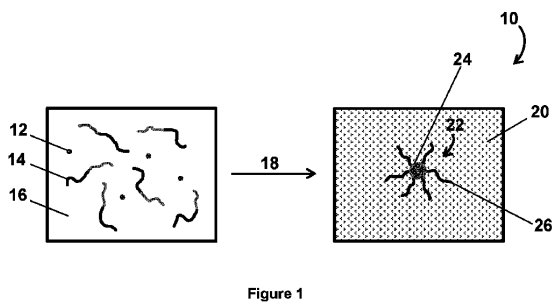
30

40

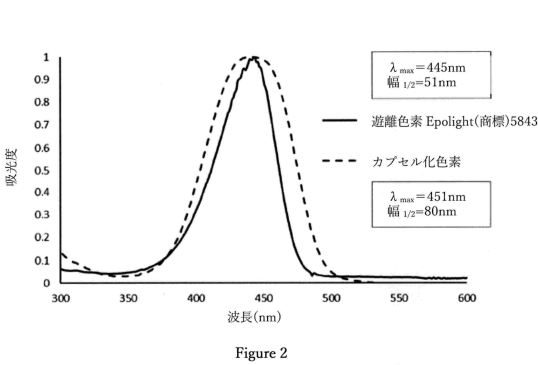
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



【図 3 A】

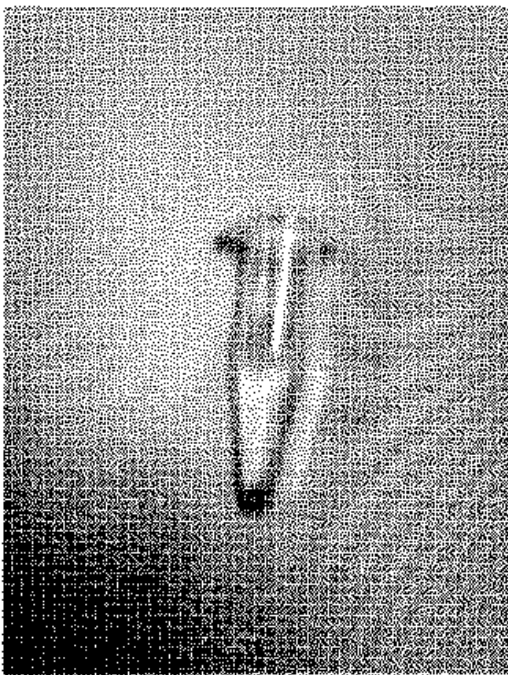


Figure 3A

【図 3 B】

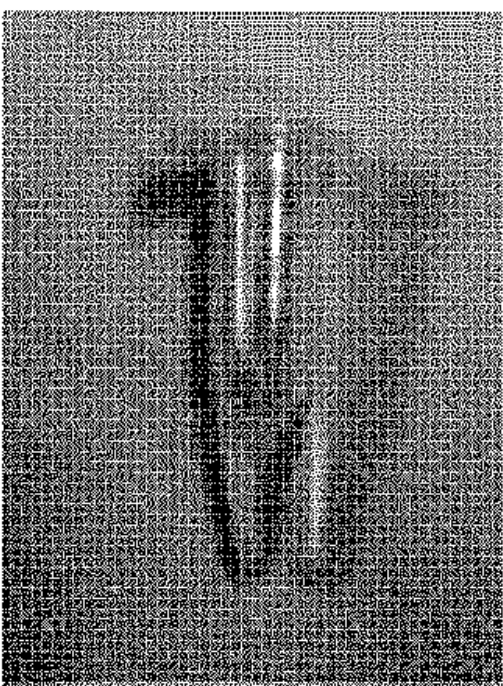


Figure 3B

【図 3 C】

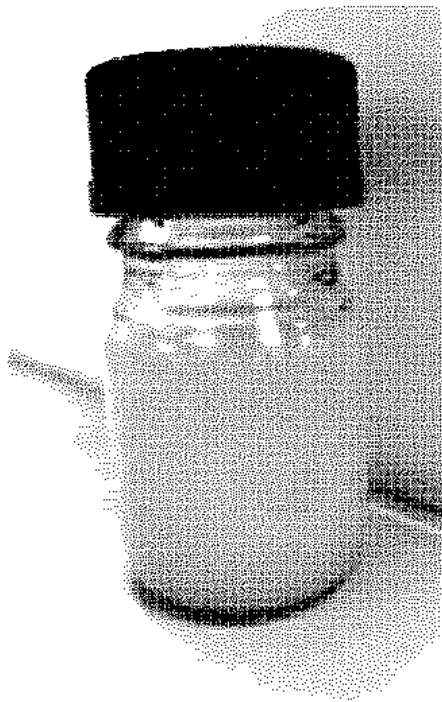


Figure 3C

【図 4 A】

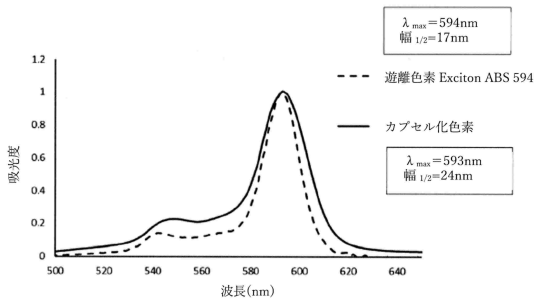


Figure 4A

10

20

【図 4 B】

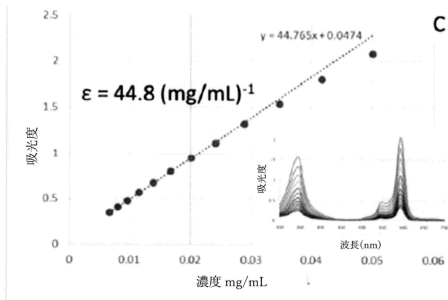


Figure 4B

【図 5 A】

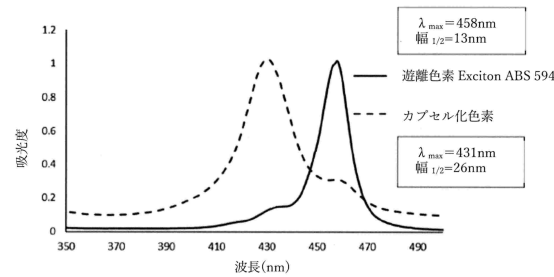


Figure 5A

30

40

50

【図 5 B】

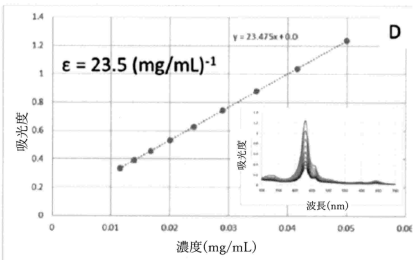


Figure 5B

【図 6 A】

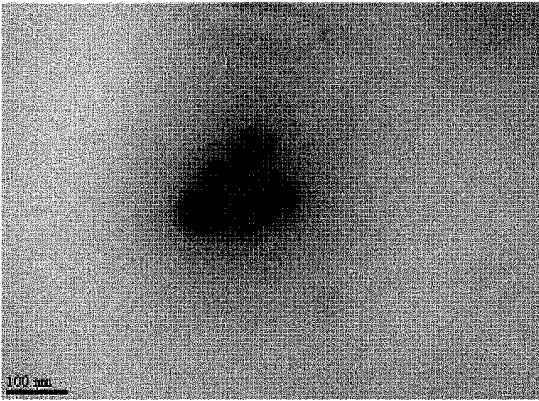


Figure 6A

10

【図 6 B】

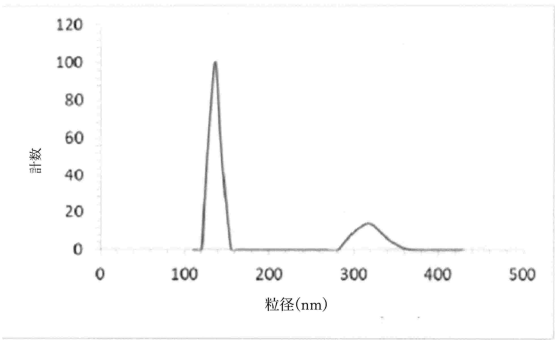


Figure 6B

【図 7 A】

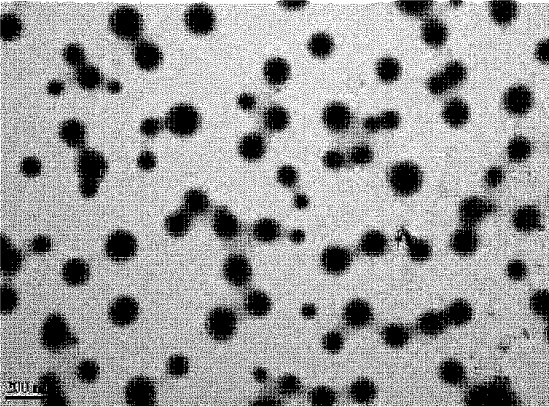


Figure 7A

20

30

40

50

【図 7 B】

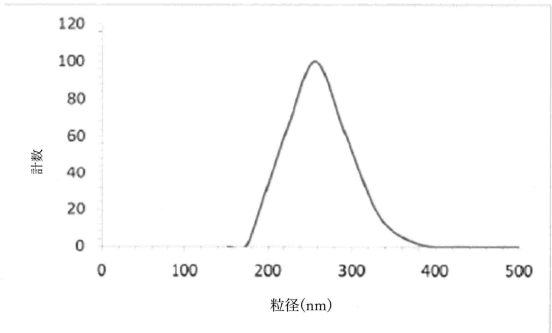


Figure 7B

【図 8】

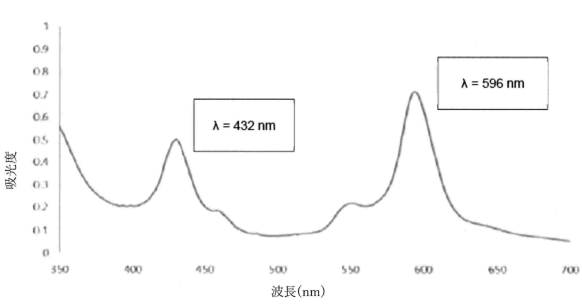


Figure 8

10

【図 9 A】

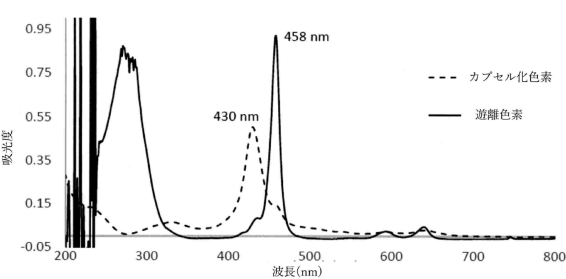


Figure 9A

【図 9 B】

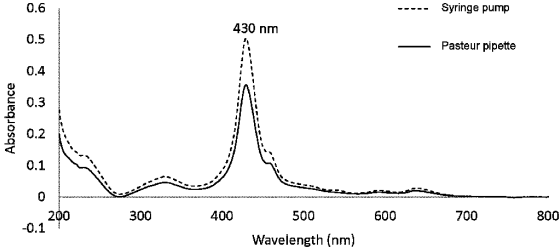


Figure 9B

20

【図 9 C】

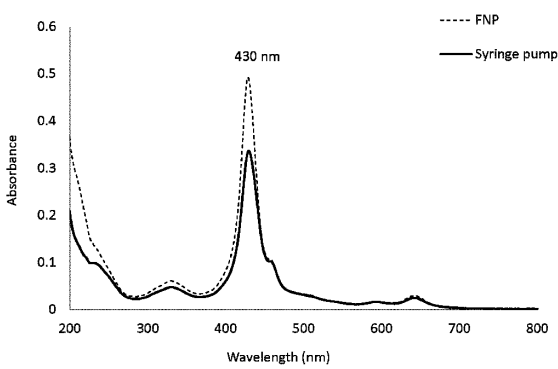


Figure 9C

【図 1 0】

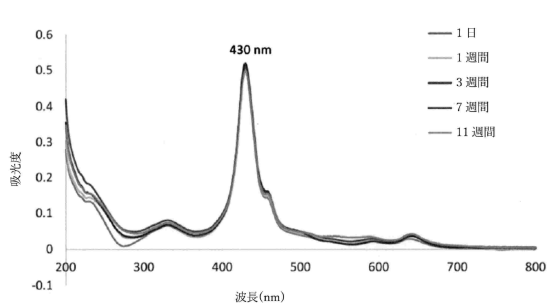


Figure 10

30

40

50

【図 1 1 A】

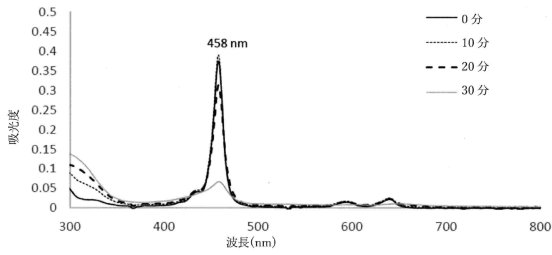


Figure 11A

【図 1 1 B】

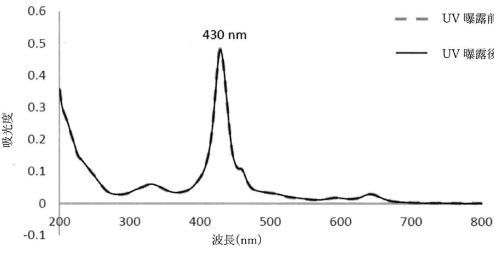


Figure 11B

10

【図 1 2 A】

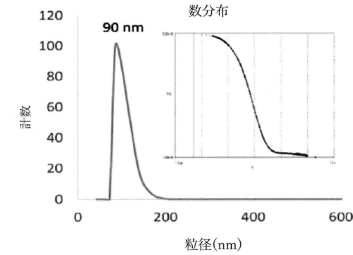


Figure 12A

【図 1 2 B】

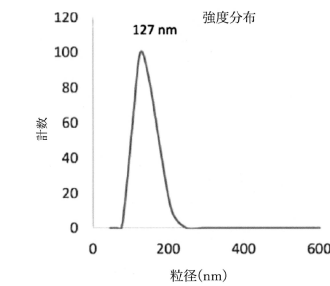


Figure 12B

20

【図 1 2 C】

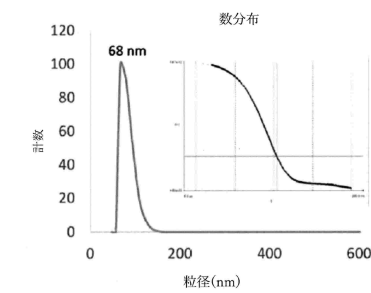


Figure 12C

【図 1 2 D】

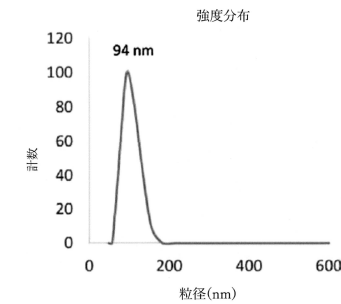


Figure 12D

30

40

50

【図 1 2 E】

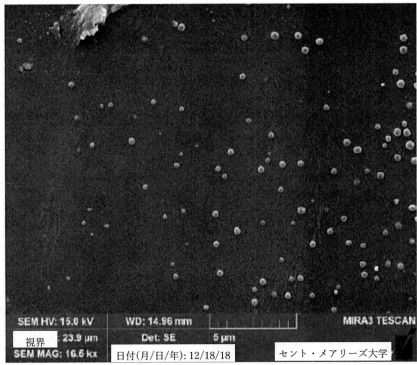


Figure 12E

【図 1 2 F】

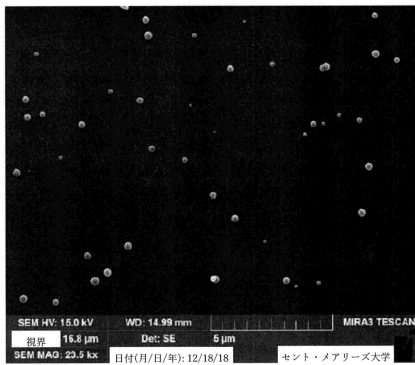


Figure 12F

【図 1 3】

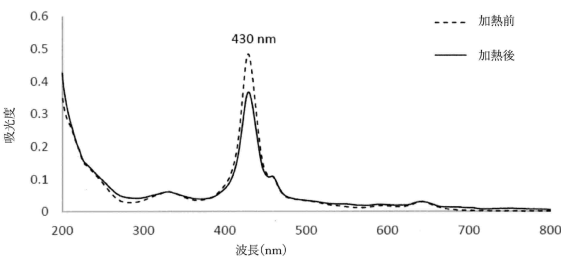


Figure 13

【図 1 4】

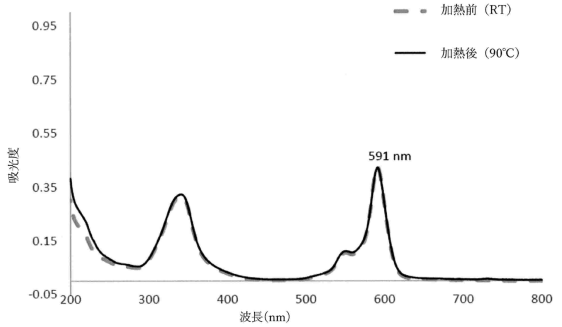


Figure 14

【図 1 5 A】

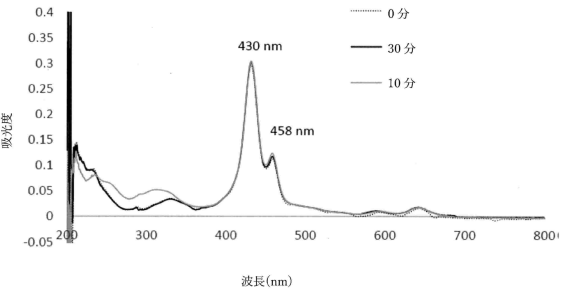


Figure 15A

【図 1 5 B】

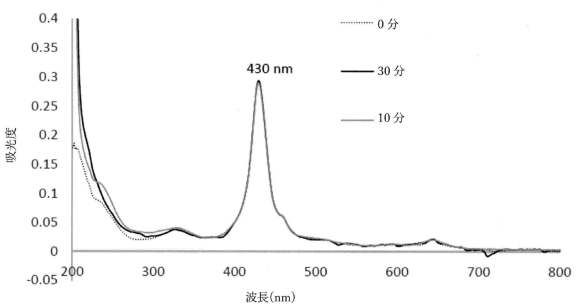


Figure 15B

10

20

30

40

50

【図 15 C】

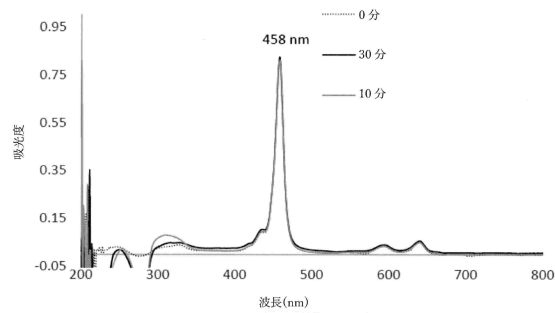


Figure 15C

【図 15 D】

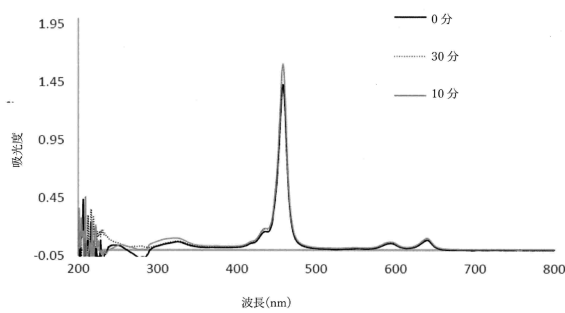


Figure 15D

10

【図 16】



Figure 16

【図 17】

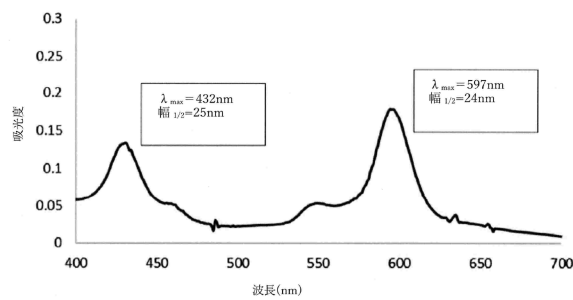


Figure 17

20

30

40

50

【図 18】

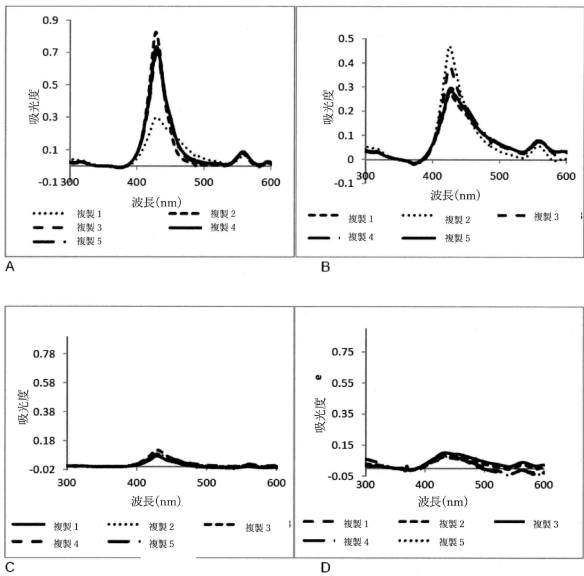


Figure 18

【図 19】

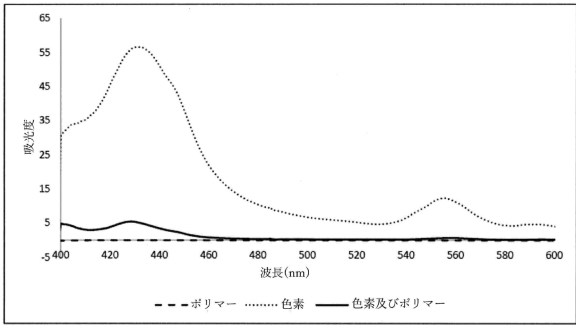


Figure 19

10

【図 20 - 1】

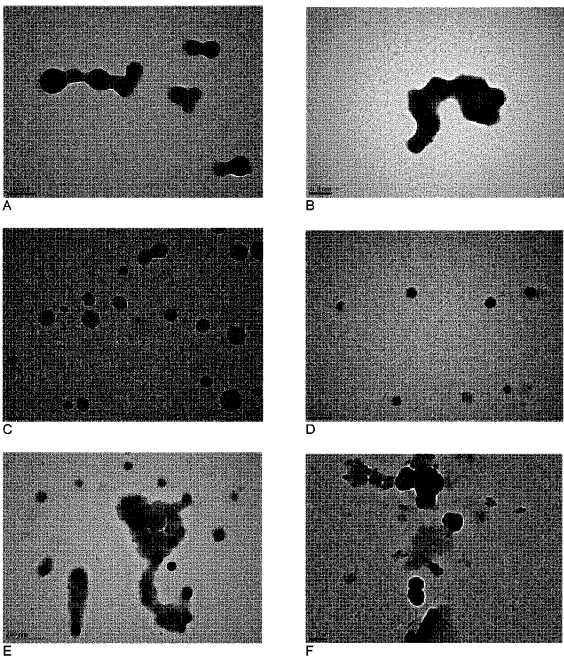


Figure 20

【図 20 - 2】

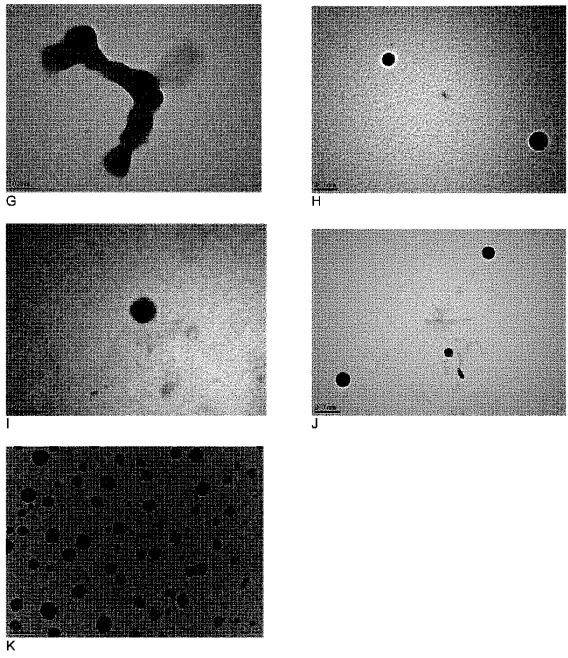


Figure 20 (Cont'd)

20

30

40

50

【図 2 1 - 1】

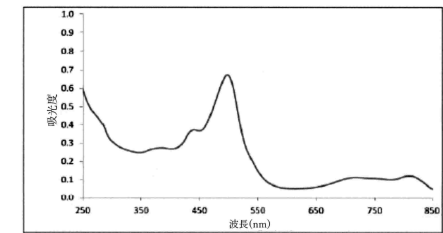
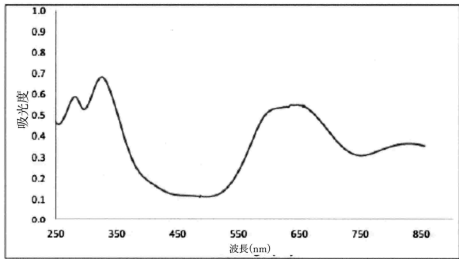
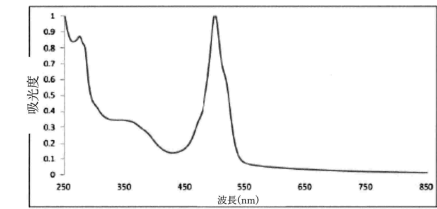


Figure 21

【図 2 1 - 2】

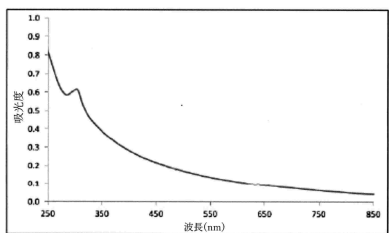
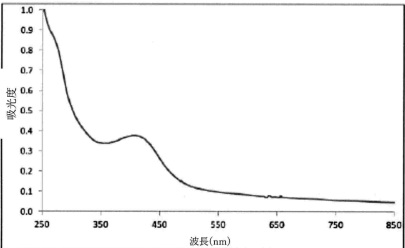
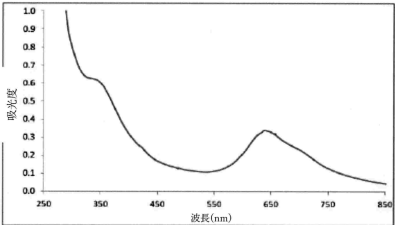


Figure 21 (Cont'd)

【図 2 1 - 3】

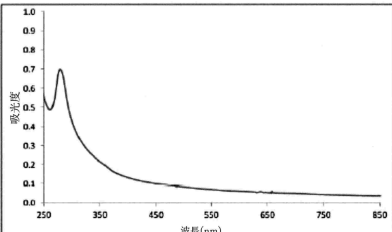
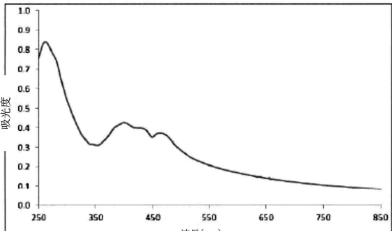
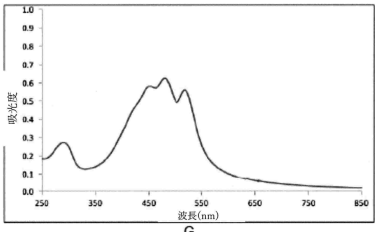


Figure 21 (Cont'd)

【図 2 1 - 4】

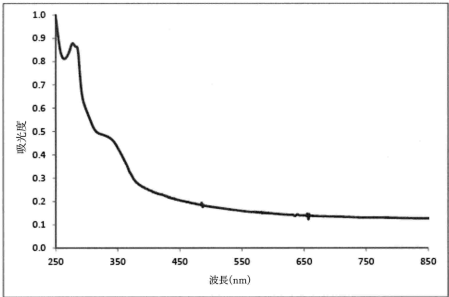
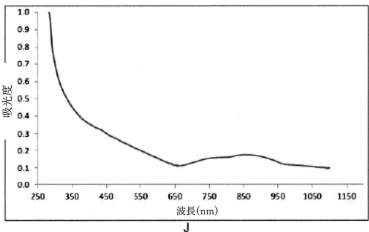


Figure 21 (Cont'd)

10

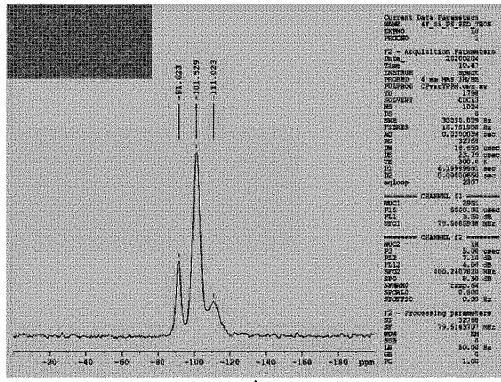
20

30

40

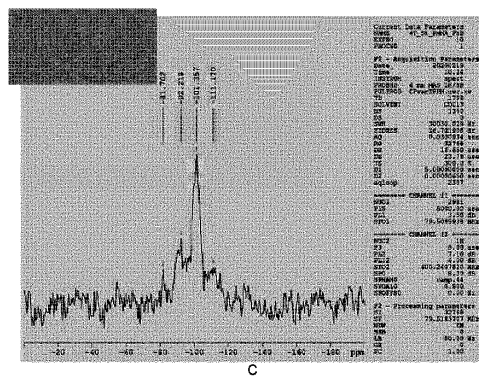
50

【図 2 2 - 1】

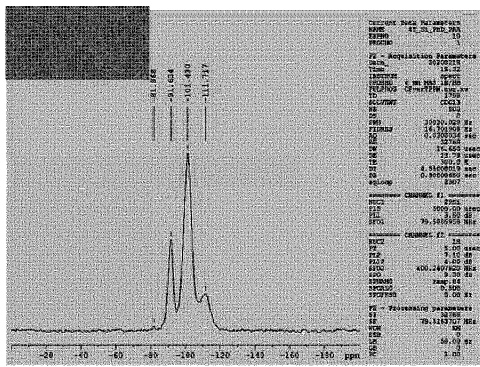


A

【図 2 2 - 2】

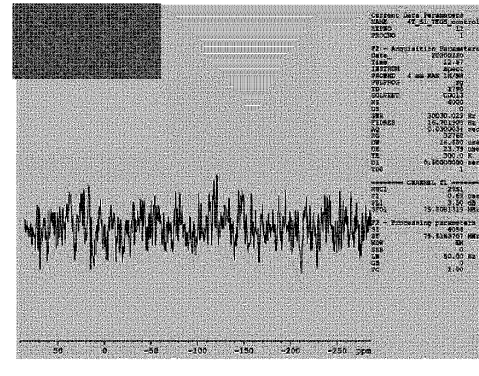


C



B

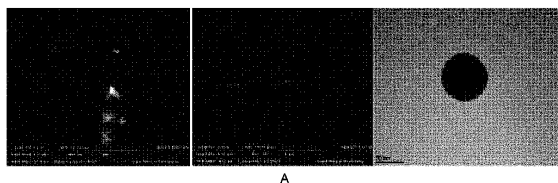
Figure 22



D

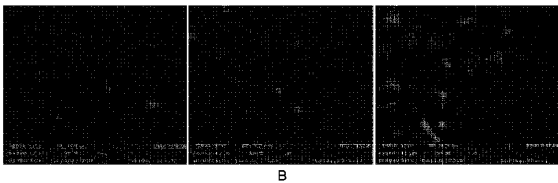
Figure 22 (Cont'd)

【図 2 3 A】



A

【図 2 3 B】



B

10

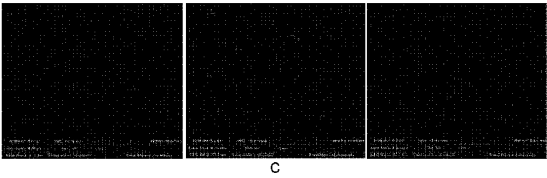
20

30

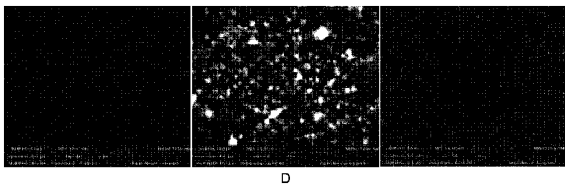
40

50

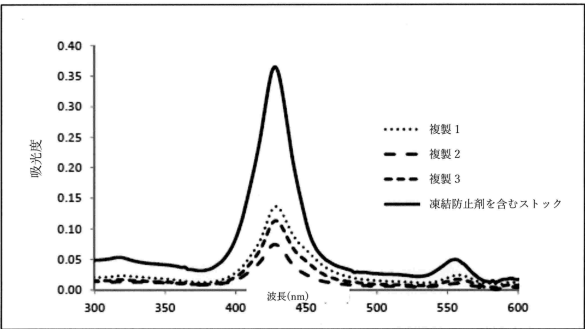
【図 2 3 C】



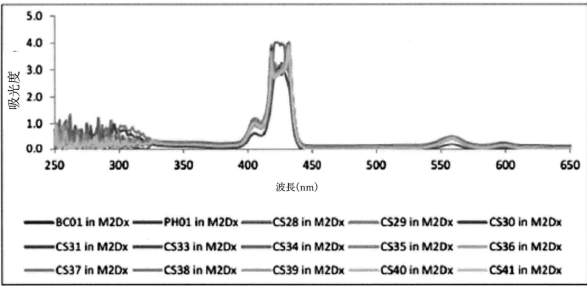
【図 2 3 D】



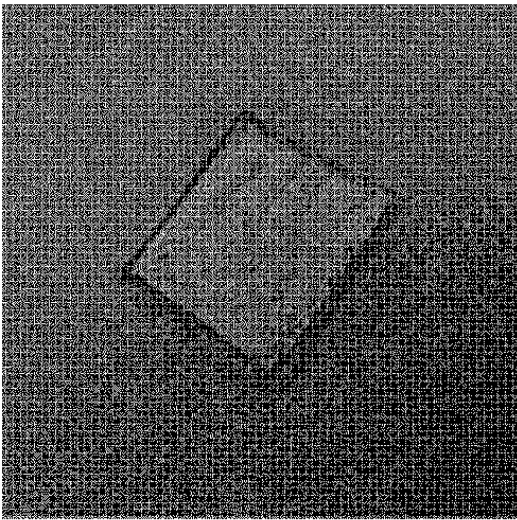
【図 2 4】



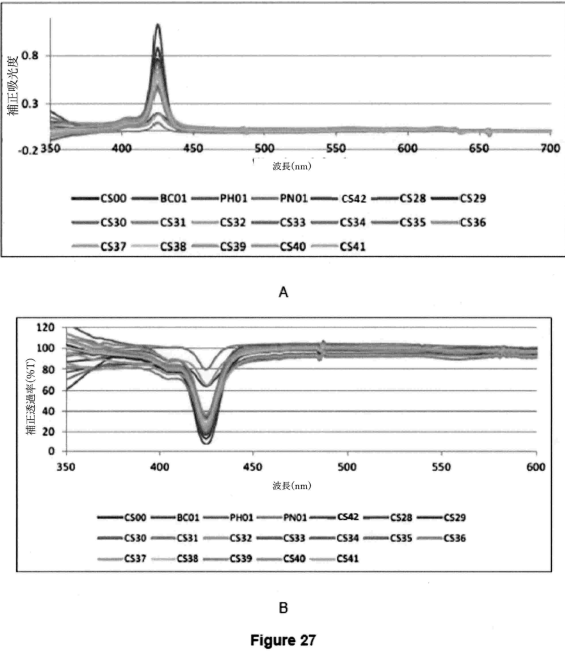
【図 2 5】



【図 2 6】



【図 2 7】



10

20

30

40

50

【図 28】

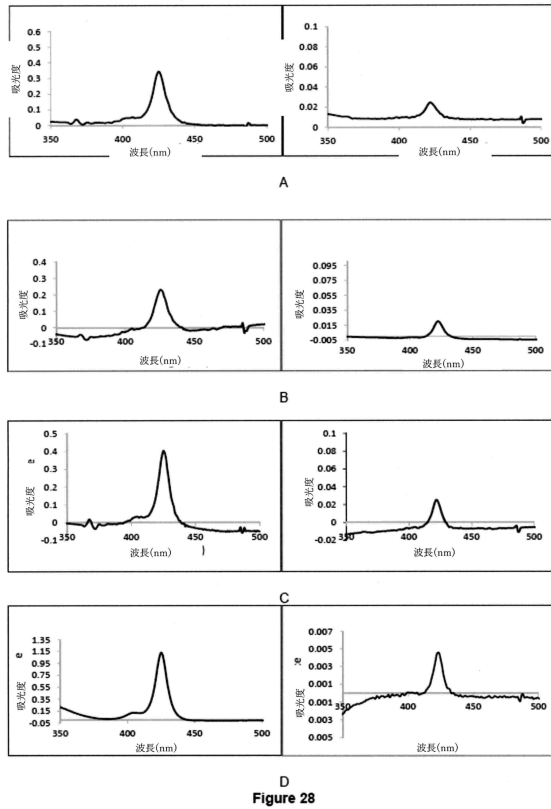


Figure 28

【図 30】

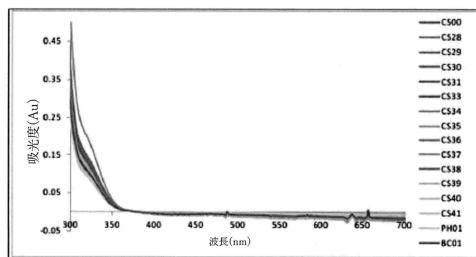


Figure 30

【図 29】

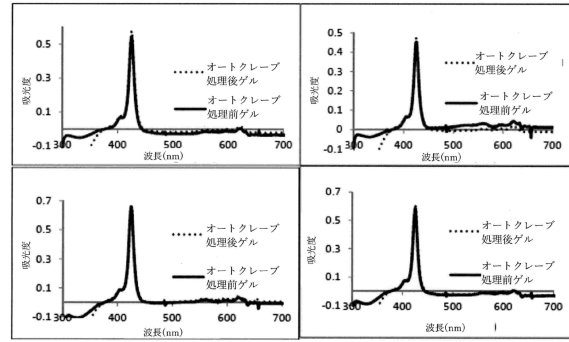


Figure 29

【図 31-1】

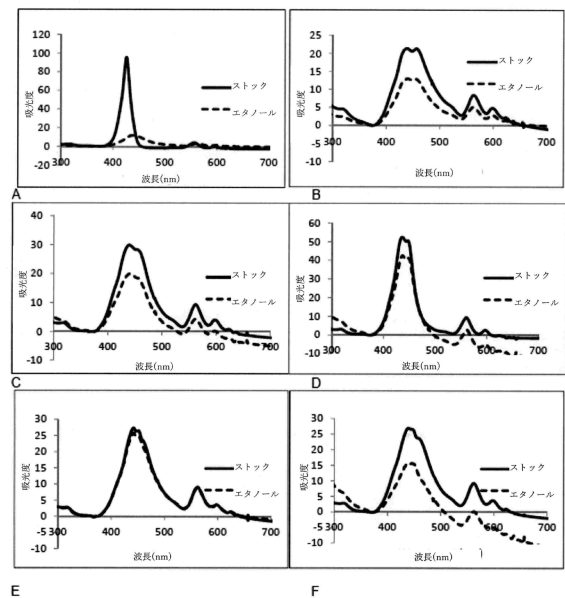


Figure 31

10

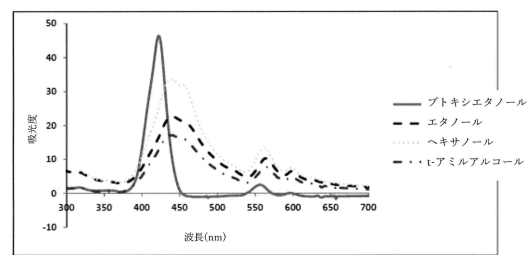
20

30

40

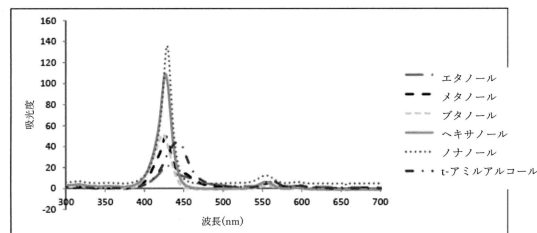
50

【図 3 1 - 2】



G

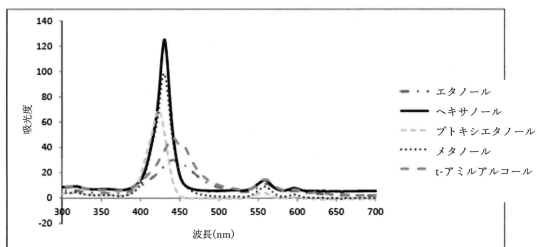
【図 3 1 - 3】



I

Figure 31 (Cont'd)

10



H

Figure 31 (Cont'd)

20

【図 3 2】

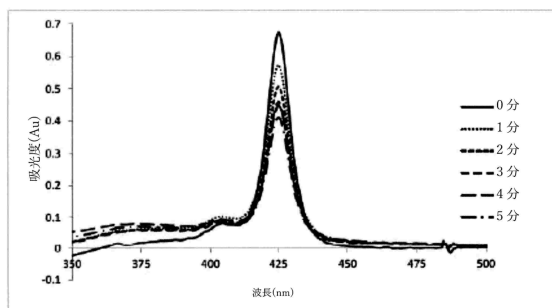


Figure 32

【図 3 3】

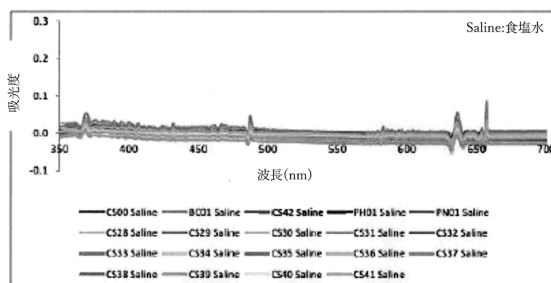


Figure 33

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 9 K 3/00 (2006.01)
C 0 8 F 293/00 (2006.01)

F I

C 0 9 K 3/00 1 0 4 Z
C 0 8 F 293/00

ート・２－５６６９

(72)発明者

モーガン・ペイン

カナダ・ノバスコシア・Ｂ２Ｗ・６Ｌ７・ハリファックス・ポートランド・ヒルズ・ドライブ・１
３１

(72)発明者

ユアン・パン

カナダ・ノバスコシア・Ｂ３Ｈ・２Ｙ７・ハリファックス・タワー・ロード・１１５７・アパート
メント・５０３

(72)発明者

イアン・デスモンド・コンロッド

カナダ・ノバスコシア・Ｂ３Ｈ・１Ｓ２・ハリファックス・トービン・ストリート・５２３０・ア
パートメント・３０５

(72)発明者

ウィリアム・マイケル・アンソニー・カーティス

カナダ・ノバスコシア・Ｂ２Ｙ・１Ｚ１・ダートマス・サマーセット・ストリート・２０

(72)発明者

ナンシー・キルカップ

カナダ・ノバスコシア・Ｂ２Ｖ・１Ｖ３・ダートマス・コードウェル・ロード・１８２

(72)発明者

ロデリック・アンガス・チザム

カナダ・ノバスコシア・Ｂ０Ｊ・１Ｎ０・ヘッド・オブ・シェゼットコック・グラン・デザート
・ステーション・ロード・１０３

審査官 河村 明希乃

(56)参考文献

特表２０１１－５１６６２７（ＪＰ，Ａ）

特開２０１８－１４５３６６（ＪＰ，Ａ）

特開２００５－２６３９５３（ＪＰ，Ａ）

特表２０１５－５２５２４５（ＪＰ，Ａ）

国際公開第２０１８／０８１７８０（ＷＯ，Ａ１）

国際公開第２０１８／０８５４８３（ＷＯ，Ａ１）

特表２００７－５３８１１３（ＪＰ，Ａ）

特開平０７－０３３８０８（ＪＰ，Ａ）

特開平０６－３４７７２８（ＪＰ，Ａ）

国際公開第２０２０／０４６９４８（ＷＯ，Ａ１）

中国特許出願公開第１０７２１９６３９（ＣＮ，Ａ）

特表２００６－５２３７３５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 9 B 67/00-67/54

C 0 8 J 3/00-3/28

B 0 1 J 13/00-13/22

C 0 9 K 3/00

G 0 2 C 7/04

C 0 8 F 293/00