

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3081880号

(P 3 0 8 1 8 8 0)

(45)発行日 平成12年 8月28日(2000.8.28)

(24)登録日 平成12年 6月30日(2000.6.30)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I
B01F 3/08		B01F 3/08 A
B01D 17/00	503	B01D 17/00 503 B
B01F 5/00		B01F 5/00 A
B01J 13/00		B01J 13/00 A

請求項の数 4 (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平10 - 83946
(22)出願日 平成10年 3月30日(1998.3.30)
(65)公開番号 特開平11 - 276802
(43)公開日 平成11年10月12日(1999.10.12)
審査請求日 平成10年 4月 1日(1998.4.1)

(73)特許権者 591031360
農林水産省食品総合研究所長
茨城県つくば市観音台 2丁目 1 - 2
(73)特許権者 000195568
生物系特定産業技術研究推進機構
埼玉県大宮市日進町 1丁目40番地 2
(72)発明者 中嶋 光敏
茨城県つくば市並木 4丁目10番 1 - 907
棟 - 102号
(72)発明者 菊池 佑二
茨城県竜ヶ崎市久保台 4 - 1 - 10 - 2 -
506
(74)代理人 100085257
弁理士 小山 有
審査官 村山 禎恒

最終頁に続く

(54)【発明の名称】マイクロスフィアの連続製造装置

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】 連続相に比較して比重の小さな分散相を連続相中に送り込んでマイクロスフィアを製造する装置において、この装置は、垂直方向または傾斜して配置される基板と、この基板に対向配置されるプレートを用意、前記基板には分散相の供給口が形成され、また前記基板のプレートとの対向面には分散相が供給される空間と連続相が供給される空間とを画成する境界部が分散相の供給口を囲むように設けられ、この境界部のうち前記分散相の供給口よりも上方となる箇所には一定幅のマイクロチャンネルが上下方向に多数形成され、このマイクロチャンネルを介して分散相と連続相とが接触する構造になっており、更に前記マイクロチャンネルよりも上方位置にマイクロスフィアの取出口が設けられていることを特徴とするマイクロスフィアの製造装置。

2

【請求項 2】 連続相に比較して比重の大きな分散相を連続相中に送り込んでマイクロスフィアを製造する装置において、この装置は、垂直方向または傾斜して配置される基板と、この基板に対向配置されるプレートを用意、前記基板には分散相の供給口が形成され、また前記基板のプレートとの対向面には分散相が供給される空間と連続相が供給される空間とを画成する境界部が分散相の供給口を囲むように設けられ、この境界部のうち前記分散相の供給口よりも下方となる箇所には一定幅のマイクロチャンネルが上下方向に多数形成され、このマイクロチャンネルを介して分散相と連続相とが接触する構造になっており、更に前記マイクロチャンネルよりも下方位置にマイクロスフィアの取出口が設けられていることを特徴とするマイクロスフィアの製造装置。

【請求項 3】 請求項 1 または請求項 2 に記載のマイク

ロスフィアの製造装置において、前記基板に対向するプレートを通明プレートとしたことを特徴とするマイクロスフィアの製造装置。

【請求項 4】 請求項 1 乃至請求項 3 に記載のマイクロスフィアの製造装置において、前記マイクロチャンネルは基板に、エッチング処理、電子線照射、CVD 法等の精密加工手法を施すことで形成されることを特徴とするマイクロスフィアの製造装置。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】本発明は食品工業、医薬或いは化粧品製造等に利用されるマイクロスフィア（エマルジョン及び微粒子浮遊液を含む）の製造装置に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】水相と有機相のように熱力学的には分離している状態が安定状態である二相系を乳化によって準安定なエマルジョンとする技術が従来から知られている。一般的な乳化方法としては、エマルジョンの科学（朝倉書店：1971）に記載されるように、ミキサ、コロイドミル、ホモジナイザー等を用いる方法や音波で分散させる方法等が知られている。

【 0 0 0 3 】前記した一般的な方法にあっては、連続相中の分散相粒子の粒径分布の幅が大きいという欠点がある。そこで、ポリカーボネイトからなる膜を用いて濾過を行う方法（Biochimica et Biophysica Acta, 557(1979) North-Holland Biochemical Press）、PTFE（ポリテトラフルオロエチレン）膜を用いて繰り返し濾過を行う方法（化学工学会第 26 回秋期大会 講演要旨集：1993）、更には均一な細孔を持つ多孔質ガラス膜を通して連続相に送り込み均質なエマルジョンを製造する方法（特開平 2 - 9 5 4 3 3 号公報、特開平 5 - 2 2 0 3 8 2 号公報、特開平 6 - 3 1 5 6 1 7 号公報）も提案されている。

【 0 0 0 4 】また、ドライエッチング或いはウェットエッチングにてメンブレンフィルタに形成した微細孔を介してエマルジョンを形成する方法が特開平 6 - 7 1 1 5 0 号公報に提案され、ノズルを介して分散相を連続相に送り込んでエマルジョンを形成する方法が特開昭 6 0 - 5 2 2 3 号公報に提案され、多孔板を用いたエマルジョンの製造方法が特開昭 5 4 - 1 1 6 3 8 9 号公報に提案され、更に、層流滴下法（化学工学第 2 1 巻第 4 号：1957）も知られている。

【 0 0 0 5 】更に、一定幅のマイクロチャンネルを介して分散相を連続相に送り込んでエマルジョンを形成する方法が文献（JAOCs, 74(1997)317-321）に提案されている。

【 0 0 0 6 】上記したポリカーボネイトからなる膜を用いて濾過を行う方法と PTFE 膜を用いて繰り返し濾過を行う方法にあっては、原理的に膜の細孔より大きいものは製造できず、膜の細孔より小さいものは分別できな

いという問題点がある。従って、特にサイズの大きいエマルジョンを製造する場合には適さない。

【 0 0 0 7 】また、均一な細孔を持つ多孔質ガラス膜を用いる方法にあっては、膜の平均細孔径が小さい場合には粒径分布が広がらず、均質なエマルジョンを得ることができるが、膜の平均細孔径を大きくすると粒径分布が広がり、均質なエマルジョンを得ることができない。また、ノズルや多孔板を用いた層流滴下法では 1000 μm 以上の粒径となり、分布も広く、均質なエマルジョンが得られない。

【 0 0 0 8 】更に、文献（JAOCs, 74(1997)317-321）に記載された一定幅のマイクロチャンネルを用いる方法にあっては、粒径の揃った均質なエマルジョンを得られるが、バッチ式であり、連続的にエマルジョンを製造することができない。そして、チャンネル径が大きいと生成されたエマルジョンのサイズも大きいため、移動することができずに合一が起きてしまい、均質なエマルジョンが得られなくなる。

【 0 0 0 9 】そこで、本発明者等は国際公開 WO 9 7 / 3 0 7 8 3 号公報に連続的に均質なエマルジョンを製造し得る装置を提案している。図 1 4 に当該装置の構造を示す。即ち、エマルジョンの製造装置は、本体 1 0 0 の側壁に連続相（W）の供給口 1 0 1 を形成し、また本体 1 0 0 の上部開口を閉塞する蓋体 1 0 2 の中央に分散相（O）の供給口 1 0 3 を形成し、中央から外れた箇所にエマルジョン（E）の取出し口 1 0 4 を形成し、蓋体 1 0 2 と基板 1 0 5 との間に設けた隔壁部材 1 0 6 にて分散相（O）の供給口 1 0 1 とエマルジョン（E）の取出し口 1 0 4 とを隔離し、更に、基板 1 0 5 の中央部には分散相（O）の供給口 1 0 7 が形成され、基板 1 0 5 と対向して配置されたプレート 1 0 8 との間に隙間 1 0 9 が形成され、また基板 1 0 5 に設けた境界部 1 1 0 にて分散相（O）と連続相（W）とを分けるとともに、境界部 1 1 0 に形成したマイクロチャンネル 1 1 1 にて分散相（O）と連続相（W）とを接触せしめた構成としている。そして、供給口 1 0 3 を介して隔壁部材 1 0 6 の内側に供給された分散相（O）は基板 1 0 5 の供給口 1 0 7 を介してプレート 1 0 8 との隙間に入り、更に、境界部 1 1 0 を通過して連続相（W）に入り込んでエマルジョンが形成される。

【 0 0 1 0 】

【発明が解決しようとする課題】上述した装置によれば、均質なエマルジョンを連続的に得ることができるのであるが、エマルジョンの形成とエマルジョンの取出しに大きな動力が必要になり、コスト的に改良の余地がある。

【 0 0 1 1 】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため、請求項 1 に係るマイクロスフィアの連続製造装置は、連続相に比較して比重の小さな分散相を連続相中に

送り込む装置であって、垂直方向または傾斜して配置される基板と、この基板に対向配置されるプレートを用意、前記基板には分散相の供給口が形成され、また前記基板のプレートとの対向面には分散相が供給される空間と連続相が供給される空間とを画成する境界部が分散相の供給口を囲むように設けられ、この境界部のうち前記分散相の供給口よりも上方となる箇所には一定幅のマイクロチャンネルが上下方向に多数形成され、このマイクロチャンネルを介して分散相と連続相とが接触する構造とするとともに、前記マイクロチャンネルよりも上方位置にマイクロスフィアの取出口を設けた。

【 0 0 1 2 】また、請求項 2 に係るマイクロスフィアの連続製造装置は、連続相に比較して比重の大きな分散相を連続相中に送り込む装置であって、垂直方向または傾斜して配置される基板と、この基板に対向配置されるプレートを用意、前記基板には分散相の供給口が形成され、また前記基板のプレートとの対向面には分散相が供給される空間と連続相が供給される空間とを画成する境界部が分散相の供給口を囲むように設けられ、この境界部のうち前記分散相の供給口よりも下方となる箇所には一定幅のマイクロチャンネルが上下方向に多数形成され、このマイクロチャンネルを介して分散相と連続相とが接触する構造とするとともに、前記マイクロチャンネルよりも下方位置にマイクロスフィアの取出口を設けた。

【 0 0 1 3 】このように、マイクロスフィアを形成するマイクロチャンネルを上下方向とすることでマイクロチャンネルにおいて比重差を利用してマイクロスフィアを形成することができる。

【 0 0 1 4 】尚、前記基板に対向するプレートを透明プレートとすることができる。このようにすることで、分散相のチャンネル移動および連続相との接触状態を光学的に直接観察することができ、マイクロスフィアの製造を制御することが可能となる。マイクロチャンネルの形成方法としては、半導体集積回路の製造工程の 1 つであるエッチング工程を応用して基板に任意の形状で一定幅の多数のマイクロチャンネルを形成することができる。

【 0 0 1 5 】

【発明の実施の形態】以下に本発明の実施の形態を添付図面に基いて説明する。図 1 は本発明に係るエマルション製造装置を組み込んだシステム全体図であり、マイクロスフィア製造装置 1 に分散相タンク 2 から分散相 (O) がポンプ 3 及び配管 4 を介して供給され、またマイクロスフィア製造装置 1 に連続相タンク 5 から連続相 (W) がポンプ 6 及び配管 7 を介して供給される。そして、マイクロスフィア製造装置 1 にて製造されたマイクロスフィア (M S) は配管 8 を介してヘッダ 9 に一旦保持され、このヘッダ 9 からバルブ 1 0 を備えた配管 1 1 を介してマイクロスフィアタンク 1 2 に貯留される。ここで、実施例としては加圧手段としてポンプを示したが、これ以外の水位差等の加圧手段を用いることが可能

である。

【 0 0 1 6 】次にマイクロスフィア製造装置 1 の構造を、図 2 乃至図 7 に基いて説明する。ここで、図 2 はマイクロスフィア製造装置の縦断面図、図 3 は別実施例に係るマイクロスフィア製造装置の縦断面図、図 4 はマイクロスフィア製造装置内に組み込まれる基板の正面図、図 5 は同基板の斜視図、図 6 は基板に形成したマイクロチャンネルの拡大斜視図、図 7 はマイクロチャンネルの部分でマイクロスフィアが形成される様子を示す斜視図である。

【 0 0 1 7 】マイクロスフィア製造装置 1 は横置き筒状をなす本体 2 0 の一方の開口を蓋体 2 1 で閉塞し、他方の開口をプレート 2 2 で閉塞している。蓋体 2 1 には前記配管 4 が接続される分散相供給口 2 3 と、前記配管 7 が接続される連続相供給口 2 4 が形成され、またプレート 2 2 にはガラス板などの透明板を使用し、後述するように肉眼あるいはカメラ等によってマイクロスフィアが形成される状況を観察できるようにしている。

【 0 0 1 8 】また、前記蓋体 2 1 とプレート 2 2 間に形成される本体 2 0 内の空間には基板 2 5 を配置している。この基板 2 5 は垂直方向に配置されるとともに、蓋体 2 1 との間でオリング等の隔壁部材 2 6 を介在させることで、プレート 2 2 側に弾性的に押しつけられて保持されている。

【 0 0 1 9 】前記隔壁部材 2 6 は分散相供給口 2 3 につながる分散相室 2 7 と連続相供給口 2 4 につながる連続相室 2 8 とを液密に画成し、基板 2 5 の中央には分散相室 2 7 につながる分散相供給口 2 9 が形成され、さらに基板 2 5 のプレート 2 2 に対向する面には前記分散相供給口 2 9 を矩形状に囲むように土手状の境界部 3 0 が形成され、基板 2 5 をプレート 2 2 側に押しつけた状態で当該境界部 3 0 の高さ分だけ基板 2 5 とプレート 2 2 との間に隙間 3 1 が形成される。

【 0 0 2 0 】ここで、図 2 に示すマイクロスフィア製造装置は、形成されるマイクロスフィアの比重が連続相よりも小さい場合に適用する装置であり、本体 2 0 の最上部に前記配管 8 が接続されるマイクロスフィア取出口 3 2 が形成され、更に、前記境界部 3 0 のうち上辺部を構成する境界部の表面には図 6 にも示すようにマイクロチャンネル 3 3 が形成されている。このマイクロチャンネル 3 3 を含む境界部 3 0 の形成方法としては、ウェットまたはドライエッチングにて行う。

【 0 0 2 1 】以上において、供給口 2 3 を介して隔壁部材 2 6 内側の分散相室 2 7 に供給された分散相 (O) は基板 2 5 の供給口 2 9 を介してプレート 2 2 との隙間 3 1 に入り、この隙間 3 1 に入った分散相 (O) はポンプ等の加圧手段による圧力でマイクロチャンネル 3 3 を通過する際に一定径の粒子となって連続相 (W) に入り込みマイクロスフィアを形成する。

【 0 0 2 2 】そして形成されたマイクロスフィアはその

比重に応じて、即ち連続相よりも軽い場合には図 2 に示すように、特別な動力を必要とせずに連続相内を浮上して取出口 3 2 から取り出される。この様子を図 7 に示すように、カメラ 3 4 などによって監視することが可能である。

【 0 0 2 3 】一方、形成されたマイクロスフィアが連続相よりも重い場合には、図 3 に示すように沈降して、境界部 3 0 の下辺部に形成されたマイクロチャンネル 3 3 及び本体の最下部に形成された取出口 3 2 を介して下方から取り出される。

【 0 0 2 4 】尚、図示例では基板を垂直方向に配置した例を示したが、斜めに配置してもよい。要は、比重に応じてマイクロスフィアが自然に移動する構造であればよい。また基板については、マイクロスフィアの浮上または沈降を利用できる特定の方向のみに多孔質ガラス板を形成したのもとしてもよい。

【 0 0 2 5 】以下に、具体的な実施例について説明する。

(実施例)

分散相として 0 . 3 wt% のソルビタンモノラウレートを
含むトリオレイン、連続相として水を用い、駆動圧力を
1 . 0 8 k P a、1 . 2 6 k P a、1 . 3 5 k P a 及び
2 . 4 4 k P a として、マイクロスフィアの製造を試みた。
その結果を図 8 ~ 図 1 1 の (a) 及び (b) に示す。
ここで、各図の (a) はマイクロチャンネルの部分を示す
顕微鏡写真、(b) は (a) に基づいて作成した図面
である。

【 0 0 2 6 】図 8 ~ 図 1 0 から、駆動圧力が 1 . 0 8 k P a ~ 1 . 3 5 k P a と小さいと、分散相を連続相中に強制的に送り込むことができず、マイクロスフィアが生成されないことが分る。しかしながら、駆動圧力を 2 . 4 4 k P a まで上げることで図 1 1 に示すように分散相がマイクロチャンネルを介して連続相中に送り込まれることが分る。

【 0 0 2 7 】先に本発明者等が提案した装置 (国際公開 WO 9 7 / 3 0 7 8 3 号公報に開示) を用いた場合には、同公報にも記載したように、駆動圧力を 8 . 3 8 k P a まで挙げなければマイクロスフィア (エマルション) は生成されなかったことと比較すると、大幅に改良されたことになる。

【 0 0 2 8 】また、マイクロチャンネルを介して連続相中に送り込まれた分散相粒子は、その比重に応じて、図 1 2 (a) 及び (b) に示すように、連続相中を一列に連なるようにして浮上 (又は沈降) し、更にこのようにして回収されたマイクロスフィアは図 1 3 (a) 及び (b) に示すように極めて粒径の揃った均質なものであることが観察される。

【 0 0 2 9 】

【 発明の効果 】 以上に説明したように本発明に係るマイクロスフィアの製造装置によれば、基板等に形成した一

定幅の多数のマイクロチャンネルを介して、加圧された分散相を連続相中に強制的に送り込んでマイクロスフィアを形成する際に分散相と連続相との比重差を利用したので、小さな動力でマイクロスフィアを形成することができる。また、比重差を利用してマイクロスフィアを回収するようにしたので、回収に要する動力も少なく済む。

【 0 0 3 0 】また、本発明に係るマイクロスフィアの製造装置によれば、装置本体内に垂直方向または傾斜して配置される基板と、この基板に対向配置されるプレートを備え、前記基板には分散相の供給口が形成され、また前記基板のプレートとの対向面には分散相が供給される空間と連続相が供給される空間とを画成する境界部が形成され、この境界部のうちマイクロスフィアをその比重に応じて、浮上または沈降により回収し得る箇所に一定幅のマイクロチャンネルが上下方向に多数形成され、このマイクロチャンネルを介して分散相と連続相とが接触するようにしたので、粒径分布が広がらず、均質なマイクロスフィアを連続して効率よく製造することができる。

【 0 0 3 1 】特に、分散相と連続相との境界部を分散相の供給口を囲むように設け、この境界部のうち、マイクロスフィアをその比重に応じた浮上または沈降を利用できる特定の方向のみにマイクロチャンネルを形成することで、作製されたマイクロスフィアを特別な駆動力を必要とせずに連続的に回収することができる。

【 0 0 3 2 】また、マイクロスフィアの浮上または沈降を利用することで、マイクロチャンネルの内側と外側の圧力差が大きくなるので、分散相の送り込み圧力を大きくしなくともマイクロスフィアを形成することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 本発明に係るマイクロスフィア製造装置を組み込んだシステム全体図

【 図 2 】 同マイクロスフィア製造装置の縦断面図

【 図 3 】 別実施例に係るマイクロスフィア製造装置の縦断面図

【 図 4 】 マイクロスフィア製造装置内に組み込まれる基板の正面図

【 図 5 】 同基板の斜視図

【 図 6 】 基板に形成したマイクロチャンネルの拡大斜視図

【 図 7 】 マイクロチャンネルの部分でマイクロスフィアが形成される様子を示す斜視図

【 図 8 】 (a) は駆動圧力を 1 . 0 8 k P a とした場合のマイクロチャンネルの部分を示す顕微鏡写真、(b) は (a) に基づいて作成した図面

【 図 9 】 (a) は駆動圧力を 1 . 2 6 k P a とした場合のマイクロチャンネルの部分を示す顕微鏡写真、(b) は (a) に基づいて作成した図面

【 図 1 0 】 (a) は駆動圧力を 1 . 3 5 k P a とした場合のマイクロチャンネルの部分を示す顕微鏡写真、(b) は (a) に基づいて作成した図面

【図 1 1】 (a) は駆動圧力を 2 . 4 4 k P a とした場合のマイクロチャネルの部分を示す顕微鏡写真、 (b) は (a) に基づいて作成した図面

【図 1 2】 (a) はマイクロスフィアが比重に応じて連続相を移動してゆく様子を示す顕微鏡写真、 (b) は (a) に基づいて作成した図面

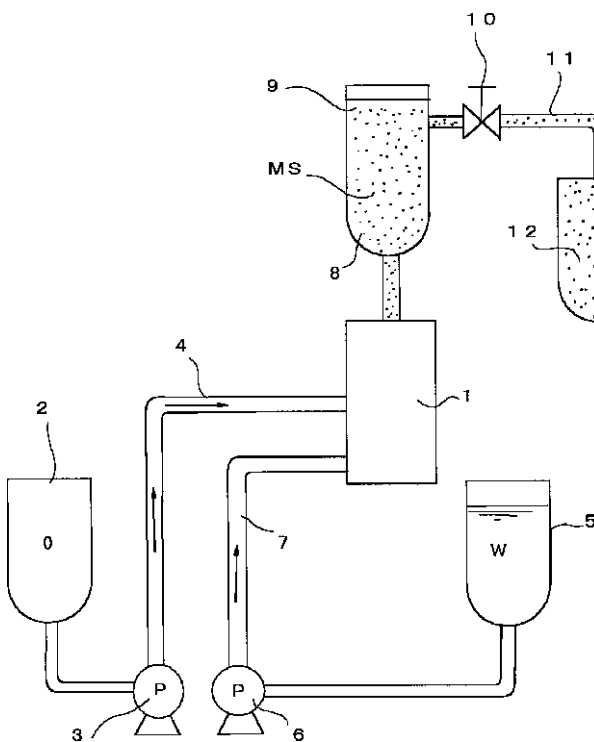
【図 1 3】 (a) は本発明によって得られたマイクロスフィアを示す顕微鏡写真、 (b) は (a) に基づいて作成した図面

【図 1 4】 本発明者等が先に提案した装置の断面図

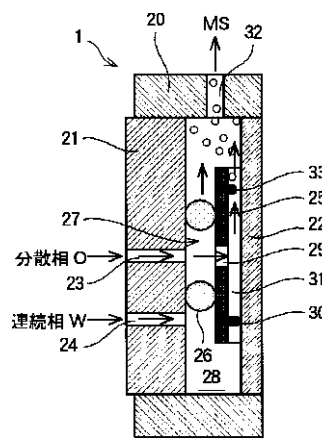
【符号の説明】

1...マイクロスフィア製造装置、2...分散相タンク、3、6...ポンプ、4、7、8、11...配管、5...連続相タンク、9...ヘッダ、10...バルブ、12...マイクロスフィアタンク、20...マイクロスフィア製造装置の本体、21...蓋体、22...プレート、23、29...分散相供給口、24...連続相供給口、25...基板、26...隔壁部材、27...分散相室、28...連続相室、30...境界部、31...隙間、32...マイクロスフィア取出口、33...マイクロチャネル、34...カメラ、O...分散相、W...連続相、MS...マイクロスフィア。

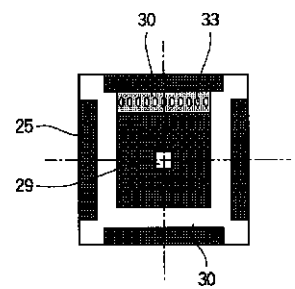
【図 1】



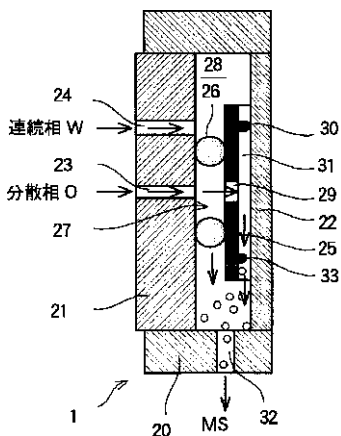
【図 2】



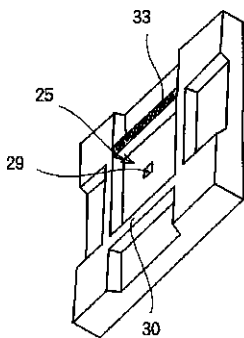
【図 4】



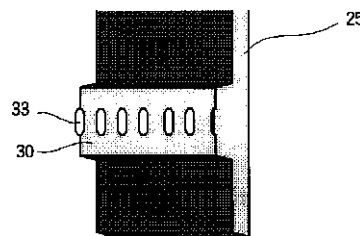
【図 3】



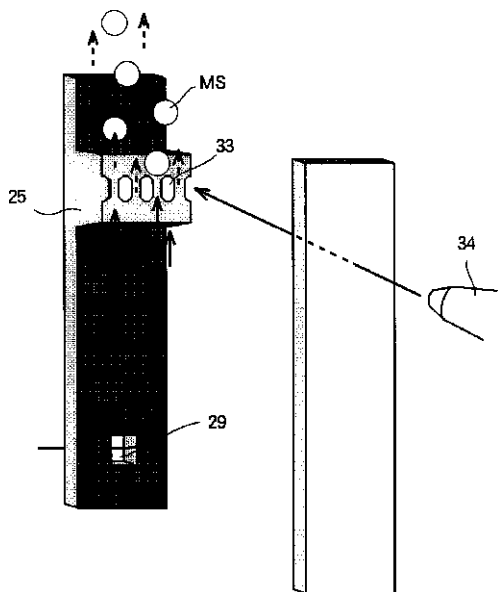
【図 5】



【図 6】



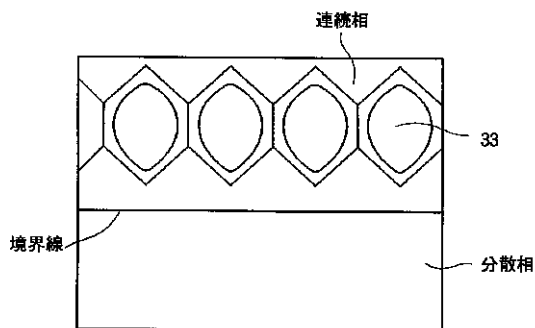
【 図 7 】



【 図 8 】

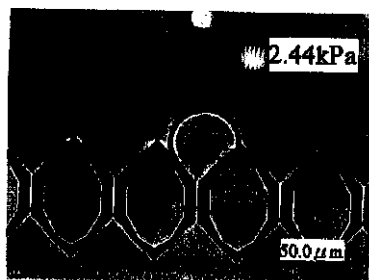


(a)

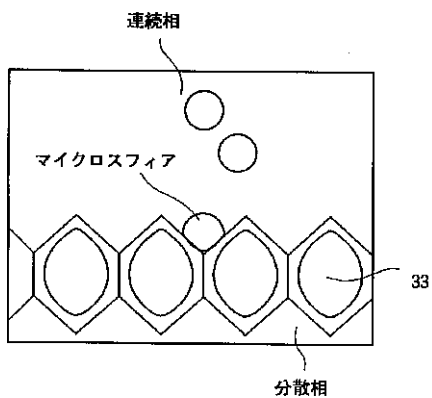


(b)

【 図 1 1 】

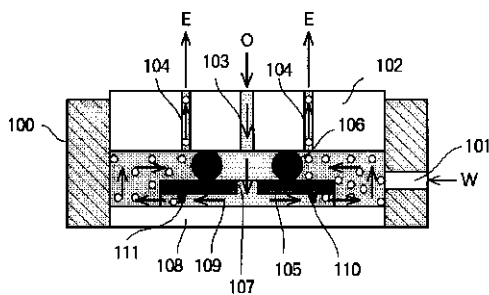


(a)

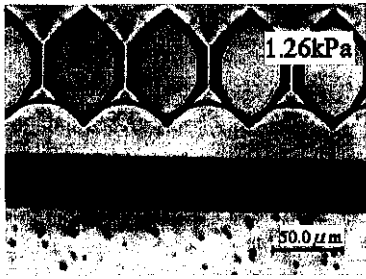


(b)

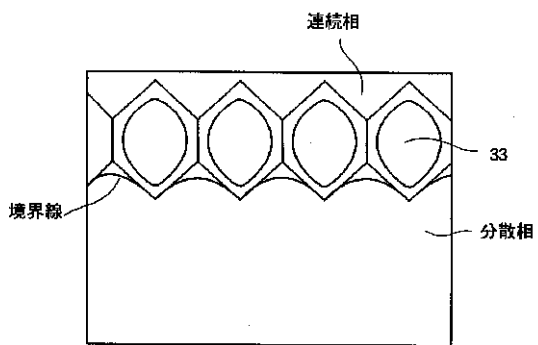
【 図 1 4 】



【 図 9 】

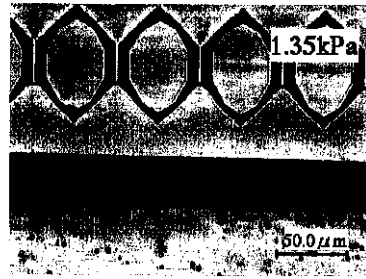


(a)

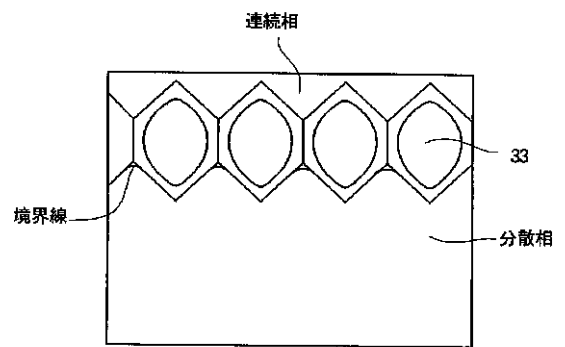


(b)

【 図 1 0 】

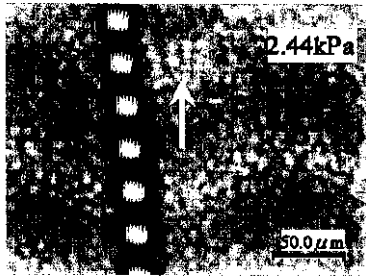


(a)

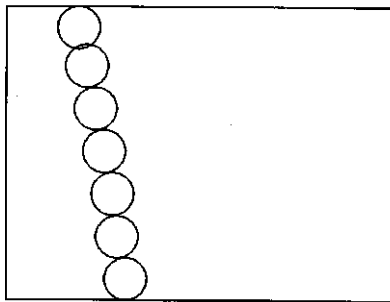


(b)

【図 1 2】

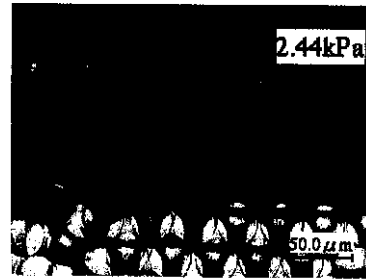


(a)

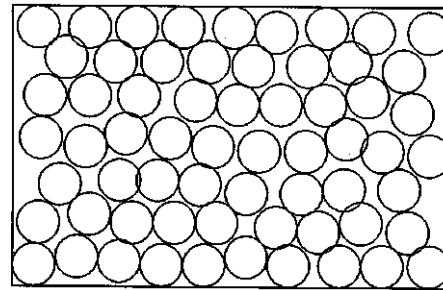


(b)

【図 1 3】



(a)



(b)

フロントページの続き

- (72)発明者 佐野 洋
茨城県つくば市松代 5 - 9 - 2 - 640 - 1
- (72)発明者 鍋谷 浩志
茨城県つくば市吾妻 2 丁目 14 番地 911 棟 - 402 号
- (72)発明者 川勝 孝博
宮城県仙台市太白金区金剛沢 1 - 7 - 10 - 203
- (72)発明者 小林 功
群馬県群馬郡榛名町大字下室田 1016 - 11

- (72)発明者 鷹尾 宏之進
埼玉県蓮田市東 5 - 8 - 7 - 201
- (56)参考文献 特開 平 9 - 225291 (J P , A)
特開 平 5 - 337349 (J P , A)
特開 昭 50 - 104468 (J P , A)
- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)
B01F 3/08
B01F 5/00
B01J 13/00