

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4450596号
(P4450596)

(45) 発行日 平成22年4月14日(2010.4.14)

(24) 登録日 平成22年2月5日(2010.2.5)

(51) Int. Cl.		F I			
B01J	19/00	(2006.01)	B01J	19/00	N
A61K	9/14	(2006.01)	A61K	9/14	
C08J	9/28	(2006.01)	C08J	9/28	I O I
C08L	25/04	(2006.01)	C08J	9/28	C E T
			C08L	25:04	

請求項の数 9 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2003-330722 (P2003-330722)
 (22) 出願日 平成15年9月22日(2003.9.22)
 (65) 公開番号 特開2005-95733 (P2005-95733A)
 (43) 公開日 平成17年4月14日(2005.4.14)
 審査請求日 平成17年6月7日(2005.6.7)

特許法第30条第1項適用 発表刊行物(高分子学会予稿集52巻(2003)11号 2945-2946頁 平成15年9月10日発行)には概ね本発明と同様の発明が記載されている。

(73) 特許権者 503360115
 独立行政法人科学技術振興機構
 埼玉県川口市本町四丁目1番8号
 (74) 代理人 100093230
 弁理士 西澤 利夫
 (72) 発明者 藪 浩
 北海道札幌市東区北28条東2丁目2-7
 シティハウスM&M401号
 (72) 発明者 田中 賢
 北海道札幌市北区北23条西13丁目10-301
 (72) 発明者 下村 政嗣
 北海道札幌市厚別区厚別北1条1丁目9-1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微粒子の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

高分子材料の非水溶性の有機溶剤溶液を展開し、高湿度下に非水溶性の有機溶剤を蒸発させることにより形成した高分子八ニカム状多孔質膜を鋳型とし、この高分子八ニカム状多孔質膜の空孔内に、微粒子生成用材料を充填し、固化した後に再分散させて微粒子を生成させることを特徴とする微粒子の製造方法。

【請求項2】

鋳型としての高分子八ニカム状多孔質膜の空孔径が100nm~100μmの範囲であることを特徴とする請求項1の微粒子の製造方法。

【請求項3】

微粒子生成用材料を減圧下に充填することを特徴とする請求項1の微粒子の製造方法。

【請求項4】

加熱により、もしくは光照射により固化させることを特徴とする請求項1の微粒子の製造方法。

【請求項5】

固化した後に、鋳型の高分子八ニカム状多孔質膜を剥離、もしくは溶解することを特徴とする請求項1の微粒子の製造方法。

【請求項6】

固化した後に超音波照射して微粒子を分散させることを特徴とする請求項1の微粒子の製造方法。

10

20

【請求項 7】

請求項 1 ないし 6 のいずれかの方法であって、生分解性材料、生体適合性材料および生理活性材料の少くともいずれかの微粒子を生成させることを特徴とする微粒子の製造方法。

【請求項 8】

請求項 1 ないし 6 のいずれかの方法であって、電子機能材料もしくは光機能材料のいずれかの微粒子を生成させることを特徴とする微粒子の製造方法。

【請求項 9】

請求項 1 ないし 6 のいずれかの方法であって、触媒機能材料もしくは分離機能材料のいずれかの微粒子を生成させることを特徴とする微粒子の製造方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

この出願の発明は微粒子の製造方法に関するものであり、さらに詳しくは、生体機能材料として有用であって、微粒子化が困難なコラーゲン等の物質であっても、粒径の均一性の高い微粒子を簡単に製造することのできる新しい方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来よりナノメートル (nm) やマイクロメートル (μm) のサイズを持つ微粒子が機能性材料として注目されている。これらの微粒子の作製法としては気相法と液相法があり、気相法では、化学的な方法として、化学的気相反応法 (CVD法)、電気炉加熱法、熱プラズマ法、レーザ加熱法などが、物理的な方法としては、ガス中蒸発法などが知られている。また液相法では、化学的な方法として共沈法、均一沈殿法、化合物沈殿法、金属アルコキシド法、水熱合成法、ゾルゲル法などが、物理的方法としては噴霧法、冷凍凍結法、エマルジョン法、硝酸塩分解法などが知られている (非特許文献 1)。これらは主に無機微粒子の作製に用いられる方法である。

20

【0003】

一方、有機物については、界面活性剤を用いたエマルジョン法、特に高分子材料についてはエマルジョン重合により微粒子が得られている。また、界面活性剤や安定剤を用いた晶析や S E S D 法 (非特許文献 2) などが知られている。ただ、いずれの方法も、界面活性剤などの混入を避けられず、適用することのできる対象材料にも制約があった。そしてまた、再沈法 (特許文献 1) などにより有機微結晶の作製が報告されているが、粒径および粒径分布の調節が難しいなどの問題点がある。

30

【非特許文献 1】「微粒子工学大系」、柳田博明編、フジ・テクノシステムズ、2002

【非特許文献 2】(2) Murakami, H., Kobayashi, M., Takeuchi, H., Kawashima, Y., Powder Tech., 2000, 107, 137

【特許文献 1】特開平 6 - 79168 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

この出願の発明は、以上のような背景に鑑みてなされたものであって、機能性材料として、たとえば血管内塞栓剤や、ドラッグ・デリバリー・システム等の医療分野への応用が注目されている一方で、微粒子化が困難なコラーゲン等の生体機能材料をはじめとする各種の有機系微粒子を、従来法のように界面活性剤等の混入を伴わずに、しかも良好な粒径均一性をもって製造することのできる、微粒子の新しい製造方法を提供することを課題としている。

40

【課題を解決するための手段】

【0005】

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、第 1 には、高分子材料の非水溶性の有機溶剤溶液を展開し、高湿度下に非水溶性の有機溶剤を蒸発させることにより形成した高分子 八二カム状 多孔質膜を鋳型とし、この高分子 八二カム状 多孔質膜の空孔内に、

50

微粒子生成用材料を充填し、固化した後に再分散させて微粒子を生成させることを特徴とする微粒子の製造方法を提供する。

【0006】

第2には、鑄型としての高分子八二カム状多孔質膜の空孔径が100nm~100μmの範囲であることを特徴とする微粒子の製造方法を提供する。

【0007】

また、第3には、微粒子生成用材料を減圧下に充填することを特徴とする微粒子の製造方法を、第4には、加熱により、もしくは光照射により固化させることを特徴とする微粒子の製造方法を、第5には、固化した後に、鑄型の高分子八二カム状多孔質膜を剥離、もしくは溶解することを特徴とする微粒子の製造方法を、第6には、固化した後に超音波照射して微粒子を分散させることを特徴とする微粒子の製造方法を提供する。

10

【0008】

そして、この出願の発明は、上記第1ないし第6のいずれかの発明の方法であって、第7には、生分解性材料、生体適合性材料および生理活性材料の少なくともいずれかの微粒子を生成させることを特徴とする微粒子の製造方法を提供し、第8には、電子機能材料もしくは光機能材料のいずれかの微粒子を生成させることを特徴とする微粒子の製造方法を、第9には、触媒機能材料もしくは分離機能材料のいずれかの微粒子を生成させることを特徴とする微粒子の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0009】

上記のとおりこの出願の発明によれば、生体機能材料として有用であって、かつその微粒子が困難なコラーゲン等の物質であっても、nmもしくはμmオーダーで粒径の均一性の高い微粒子を簡便に製造することが可能になる。

20

【0010】

たとえばより具体的には、

(1) 多様な材料系から微粒子を作製できる。

【0011】

従来技術では微粒子化できる材料は各方法で限られており、多様な材料系から微粒子を作製することは困難であった。この出願の発明の方法では多様な材料の溶液やモノマーを用いることが可能であり、従来技術では達成できない材料の多様性を示す。

30

(2) 粒子のサイズ分布が良好である。

【0012】

粒径分布は微粒子にとって重要なパラメータであるが、均一な粒径を持つ微粒子の作製は従来技術では限られた材料系でのみ可能であったが、この出願の発明の方法では孔径が一定の鑄型を用いることにより、粒径分布の狭い微粒子を様々な材料で作製できる。

(3) 微粒子化困難な材料の微粒子化

コラーゲン、ポリイミドなど、今まで微粒子化が困難であった材料を微粒子化することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

上記のとおりの特徴をもつこの出願の発明は、発明者らによって研究開発されてきた、全く新しい高分子多孔質膜の形成のための方法と、この方法により得られる新しい高分子多孔質膜についての知見を前提としている。すなわち、この出願の発明者らは、両親媒性高分子などの種々な高分子材料の溶液を高湿度下でキャストすることにより、サブミクロンからミクロンスケールの空孔がヘキサゴナルに配列した、八二カムパターン化フィルムを製造することを可能としてきた(たとえば、非特許文献；

40

1) Nishida, J.; Nishikawa, K.; Nishimura, S.; Wada, S.; Karino, T.; Nishikawa, T.; Ijiri, K.; Shimomura M. Polym. J. 2002, 34, 166-174

2) Kurono, N.; Shimada, R.; Ishihara, T.; Shimomura M. Mol. Cryst. Liq. Cryst. 2002, 377, 285-288

50

3) Shimomura, M.; Sawadaishi T. Current Opinion in Colloid & Interface Science 2001, 6. No1. 11-16

4) Shimomura, M. Hierarchical Structuring of Nanostructured 2-Dimensional Polymer Assemblies. in "Chemistry for the 21st Century-Organic Mesoscopic Chemistry" Ed. by H. Masuhara, F.C.DcSchryver, IUPAC monograph, Blackwell Science, 1999, 107-126

5) Karthaus, O.; Murayama, N.; Cieren, X.; Shimomura, M.; Hasegawa, H.; Hashimoto, T. Langmuir 2000, 16(15), 6071

6) Karthaus, O.; Cieren, X.; Maruyama, N.; Shimomura M. Mater. Sci. Eng. 1999. C10, 103-106

7) Nishikawa, T.; Nishida, J.; Ookura, R.; Nishimura, S.; Wada, S.; Karino, T.; Shimomura M. Mater. Sci. Eng. 1999, C 8-9, 485-500)

(特許文献；

1) 特開 2001-157574、2) 特開 2002-347107、3) 特開 2002-335949、4) 特開 2003-080538、5) 特開 2003-128832、6) 特開 2003-149096)。

【0014】

この高分子多孔質膜の構造は溶媒が蒸発する際に生じる気化熱が溶液表面を冷やすことによつて、空気中の水蒸気が結露し、結露した水滴が鑄型となつてフィルム上に空孔を形成した結果である。そのための空孔の形状は球形であり、しかもヘキサゴナルに配列した空孔構造を有している。

【0015】

そこで、この出願の発明では、たとえば、このような高分子多孔質膜の空孔を鑄型として利用すること他の機能性物質による微粒子生成用材料をこの空孔に充填し、鑄型を除くことで微粒子を調製することを可能としている。このような方法は、これまでに想到されていないものであつて、大変にユニークで、微粒子の製造方法としては画期的なものである。

【0016】

そこで、以下にこの出願の発明について、その実施のための最良の形態について説明する。

(A) 高分子多孔質膜

この出願の発明において鑄型として用いられる高分子多孔質膜については、上記のとおりこの出願の発明者らによつて開発されたハニカム状の多孔質フィルムが使用される。この高分子のハニカム多孔質フィルムは自己組織化により形成されたものであつて、たとえば前記のとおり、高分子の溶液を固体基板上に塗布展開し、溶液表面に結露した水滴を鑄型として得ることができる。

【0017】

この方法による高分子多孔質フィルムの形成においては、ポリマーとしては両親媒性を有する単独のポリマーを使用してもよいし、あるいは両親媒性ポリマー以外のポリマーとの混合物を用いてもよい。両親媒性ポリマーとしては、たとえば長鎖アルキル基を持つアクリルアミドを疎水基として持ち、カルボン酸やラクトース基を親水基として持つ両親媒性アクリルアミドポリマー、核酸やポリスチレンスルホン酸などのアニオン性高分子と長鎖アルキルアンモニウム塩とのポリイオンコンプレックス等が好ましいものとして例示される。

【0018】

両親媒性ポリマー以外のポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、などの脂肪族ポリエステル、ポリビスフェノールAカーボネート、ポリエチレンカーボネートなどの脂肪族ポリカーボネート、ポリメチルメタクリレートなどのメタクリレートポリマー、ポリスチレン等のアクリレートポリマーなどが有機溶剤への溶解性の観点から好ましい。

【0019】

10

20

30

40

50

ハニカム構造化フィルムを作製するに当たっては、ポリマー溶液上に微小な水滴粒子を形成させることが必須であることから、使用する有機溶剤としては非水溶性（疎水性）であることが必須である。疎水性有機溶剤の例としては塩化メチレン及びクロロホルムなどのハロゲン系有機溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系炭化水素、二硫化炭素などが挙げられる。これら有機溶剤は単独で用いても混合して用いてもよい。これらの有機溶剤に溶解するポリマー濃度としては、両親媒性ポリマー、あるいは両親媒性ポリマーとその他のポリマーの混合物を用いるいずれの場合でも、0.01～10重量%が好ましく、より好ましくは0.005～5重量%である。ポリマー濃度が0.01%よりも低いと、得られるフィルムの力学的強度が不足し望ましくない。また、ポリマー濃度が10重量%超ではポリマー濃度が高くなりすぎ、十分なハニカム構造を得られない。

10

【0020】

溶液の展開のための基板としては各種のものが考慮され、たとえば、ガラス、金属、シリコンウエハー等の無機材料、ポリプロピレン、ポリエチレン等の耐有機溶剤性に優れた高分子などを使用できる。

【0021】

上記ポリマー有機溶媒溶液を基板上に塗布展開すると、疎水性有機溶剤が蒸発する際に潜熱を奪うために溶液表面の温度が下がり、微小な水の液滴が溶液表面に凝結する。ポリマー溶液中では両親媒性ポリマーの親水部が水と疎水性有機溶媒の間の表面張力を減少させ、微小水滴を安定化する。該有機溶媒が蒸発して行くに従いヘキサゴナルな形をした水滴が細密充填した形で配列し、最後に水滴が蒸発してハニカム状に配列した空孔が形成される。

20

【0022】

このことを可能とするためには、ポリマー有機溶媒溶液を展開し、溶媒を蒸発させる際の雰囲気は高湿度下とすることが必要である。好ましくは、湿度を40%～90%の範囲とすることが考慮される。

【0023】

形成される空孔の径の大きさは、水滴のサイズにほぼ比例することになる。一般的には、溶媒の蒸発時間が長くなると結露が多く生じ、水滴のサイズが大きくなることから、空孔の径はより大きくなる。逆に、蒸発時間が短くなると、水滴のサイズが小さくなり、空孔の径はより小さくなる。このことを考慮して、空孔径を所要の範囲に制御することが可能になる。

30

【0024】

このようにしてできるハニカム構造化フィルムの個々の孔のサイズは特に限定されないが、好ましくは0.1～100 μm である。

【0025】

以上のようなハニカム構造化フィルムを鋳型とすることによって、この出願の発明においては、粒径の均一性に優れた微粒子を簡便に、しかも効率的に生成させることが可能になる。

【0026】

そして、上記のフィルム形成方法については、非特許文献、特許文献によってこれまで発明者らが提案してみる様々な細部の工夫が採用されてよい。

40

【0027】

もちろん、この出願の発明において鋳型として用いられる高分子多孔質膜は上記方法により作製されたものに限られることはない。好適には、その空孔径が100nm～100 μm の範囲にある各種の方法により作製された多孔質フィルム等であってもよい。

(B) 微粒子の生成

この出願の発明で用いることのできる微粒子化のための材料の種類は特に限定されないが、例えば、電子材料、光学材料、生分解性・生体適合性材料、あるいは生理活性物質またはこれと分子結合または混合可能な物質などを使用することができる。微粒子生成用材料は鋳型となるハニカム構造化フィルム等の高分子多孔質膜と相溶しない材料であること

50

が好ましいが、相溶する材料であっても鑄型の表面処理により非相溶系とすることができる。

【0028】

微粒子生成用材料としては以下のものがたとえば例示される。

【0029】

生分解性・生体適合性材料（コラーゲンなど）、
ゾル-ゲル前駆体、
光機能性、電子機能性ポリマーなどポリマー材料、
触媒材料、クロマトグラフィ用等の分離材料、
光・熱架橋性樹脂。

10

【0030】

また、これらの材料中に分散物として以下のものを混合することができる。

【0031】

低分子及び高分子薬物、
色素、電子・正孔輸送材料。

【0032】

微粒子化の方法を説明すると、まず、たとえば上記の材料を溶媒に溶解（液状物質の場合はニート）させ、鑄型となるハニカム構造化フィルム上に塗布展開する。鑄型と塗布した溶液の親和性が高い場合、常温・常圧下でもハニカム構造化フィルム中に溶液が毛管力により浸透する。このとき働く毛管力の大きさ P は以下の式（1）で表される。

20

【0033】

$$P = 2 \cos \theta / r \quad \dots \dots (1)$$

ここで θ は溶液の表面張力、 θ は溶液の平膜上の接触角、 r は細孔の半径である。一方親和性が低い場合、式（1）から常温・常圧下では浸透しにくいことがわかる。このような場合、減圧下におくことで強制的に浸透させることができる。

【0034】

浸透後、溶媒の蒸発及び露光・加熱による固化などにより微粒子化させる材料を固定する。減圧下におくことで効率よく溶媒を除去することができる。固化の後、たとえば鑄型を溶出、あるいは剥離して鑄型を除くことができる。溶出する場合は微粒子化する材料が溶解せず、かつ鑄型を溶解する溶媒を選定する。

30

【0035】

鑄型の除去後、分散媒に超音波照射などにより分散させ、微粒子を得る。

【0036】

そこで以下に実施例を示し、さらに詳しくこの出願の発明について説明する。もちろん、以下の例によって発明が限定されることはない。

【実施例1】

【0037】

ポリジメチルシロキサンエラストマー微粒子の作製

polystyrene(Aldrich, Mw=280,000) と次式の両親媒性高分子を 9 : 1 の重量比で混合し、5.0 g / L のクロロホルム溶液を調製した。この溶液を直径 9 cm のシャーレに 10 mL 塗布し、高湿度の空気（相対湿度 50 %）を吹き付けてハニカム構造化フィルムを作製した。作製したフィルムは光学顕微鏡及び走査型電子顕微鏡（SEM）で観察を行った。

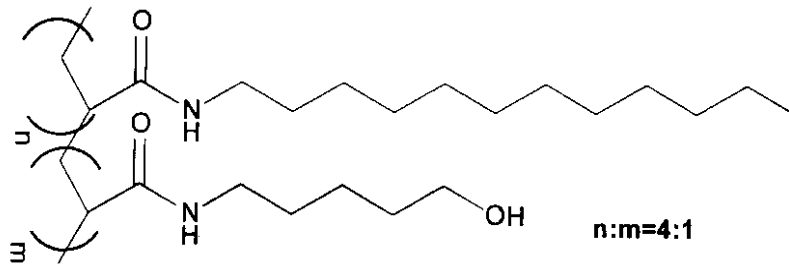
40

【0038】

図1は、走査型電子顕微鏡による観察結果を例示したものであり、観察により鑄型となハニカムフィルムの孔径は直径は約 10 μ m であった。

【0039】

【化1】

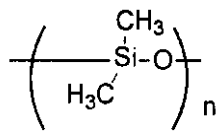


作製したフィルム上に次式のpolydimethylsiloxane(Sylgard 184, Dow Corning, U.S.A.)のプレポリマーに10重量%の硬化剤を加えた液体を塗布展開した。試料を真空オーブンで30分間常温で減圧(0.1kPa)し、プレポリマーを八ニカム構造に浸透させた。

10

【0040】

【化2】



polydimethylsiloxane

20

常圧に戻した後、試料を電気炉で300℃、2時間硬化させた。硬化後室温に戻し、ク口ホルム中で超音波(20kHz、15W)を30分照射し、鋳型である八ニカム構造化フィルムを溶出した。溶出後、マイクロトームの刃を用いて表層にある微粒子を切り出し、水中で再び超音波を30分照射して水中に分散させた。微粒子分散液をマイカ基板に滴下し、乾燥後走査型電子顕微鏡で観察を行った。

【0041】

図2は、鋳型溶出後の形状を走査型電子顕微鏡で観察した結果を示したものであり、俵状の微粒子が連なっているのが観察された。これを水中で超音波を照射して分散させたものを基板に滴下、乾燥後観察すると、一つ一つの微粒子が分離しているのが確認された。

30

【0042】

図3は、この微粒子を走査型電子顕微鏡により観察した結果を示したものであり、微粒子の直径はほぼ孔の周期と同程度であり、結合していた部分がややくぼんでいるのが観察された。

【実施例2】

【0043】

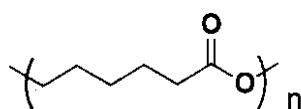
コラーゲン微粒子の作製

次式で表わされるpoly-caprolactone(Mw=200,000, Aldrich, U.S.A.)と実施例1で用いた両親媒性ポリマーを10:1の割合で混合し、5.0g/Lの濃度に調製した。この溶液を直径約9cmのガラスシャーレ上に5mL塗布し、高湿度の空気を当ててフィルムを作製した。

40

【0044】

【化3】



poly-ε-caprolactone

作製したフィルム上に100mg/mLのコラーゲン(エアウォーター製、鮭皮由来)

50

水溶液を塗布し、減圧下に30分間おいて溶液を浸透、水分の蒸発を行った。固化後、鋳型をクロロホルムで溶出した。一部は走査型電子顕微鏡観察用にカーボン両面テープ上に微粒子を剥離した。

【0045】

鋳型となるハニカム構造化フィルムは直径が6 μ m程度の空孔を持っていた。コラーゲンの充填後、その断面を観察すると、球状のコラーゲン微粒子がフィルム中に詰まっている様子が観察された。これをカーボン粘着テープで剥離すると、球状の微粒子が観察された。フィルム中で結合していた部分は切断され、それぞれが独立した微粒子となっているのが観察された。また、お互いに結合していた部分はややくぼんだ構造となっていた。

【0046】

図4は、走査型電子顕微鏡観察の結果を例示したものである。

【産業上の利用可能性】

【0047】

以上のとおりこの出願の発明によって、電子機能材料、光機能材料、生体機能材料、触媒材料、あるいは分離用材料等の機能性材料として有用な広範囲な種類の有機系微粒子が、均一粒径を有し、従来のような生成工程より付随する界面活性剤等を伴うことなしに、簡便に、かつ、効率的に提供されることになる。

【図面の簡単な説明】

【0048】

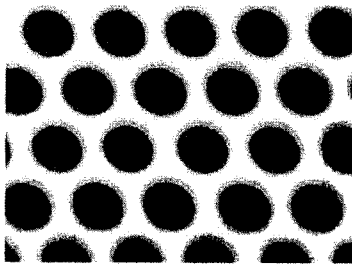
【図1】実施例1におけるハニカム多孔質フィルムの走査型電子顕微鏡の観察像を示した図である。

【図2】鋳型溶出後の状態の走査型電子顕微鏡観察像を示した図である。

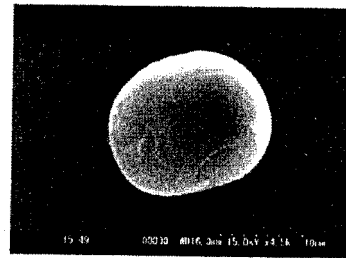
【図3】分離後の微粒子の走査型電子顕微鏡観察像を示した図である。

【図4】実施例2における微粒子の走査型電子顕微鏡観察像を示した図である。

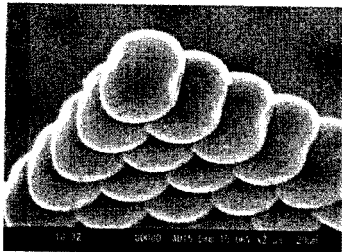
【図1】



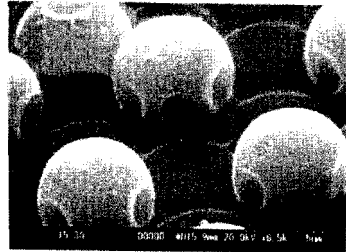
【図3】



【図2】



【図4】



フロントページの続き

審査官 中澤 登

(56)参考文献 特表2003-514051(JP,A)

特開2001-157574(JP,A)

LIU G, DING J et.al., Thin Films with Densely, Regularly Packed Nanochannels: Preparation, Characterization, and Applications, Chem Mater, 米国, 1999年 8月, Vol. 11 No. 8, 2233-2240

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B01J 10/00 - 12/02, 14/00 - 19/32

A61K 9/00 - 9/72, 47/00 - 47/48

B22F 9/00 - 9/30

C08J 3/00 - 3/28, 99/00

C08J 9/00 - 9/42