

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-346309

(P2004-346309A)

(43) 公開日 平成16年12月9日(2004.12.9)

(51) Int.Cl.⁷

C08J 7/06

// C08L 101:00

F I

C08J 7/06

C08J 7/06

C08L 101:00

CERZ

CEZ

テーマコード (参考)

4F006

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2004-128314 (P2004-128314)
 (22) 出願日 平成16年4月23日 (2004.4.23)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-125112 (P2003-125112)
 (32) 優先日 平成15年4月30日 (2003.4.30)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 302050123
 トライアル株式会社
 神奈川県秦野市平沢349番地
 (74) 代理人 100101719
 弁理士 野口 恭弘
 (72) 発明者 菅野 弦
 神奈川県鎌倉市苗田二丁目2番3号
 (72) 発明者 須佐 憲三
 東京都西多摩郡日の出町平井2196の8
 1

Fターム(参考) 4F006 AA12 AA13 AA15 AA17 AA18
 AA20 AA22 AA32 AA35 AA38
 AA40 AA55 AA58 AB72 AB73
 AB74 AB76 AB77 CA09 DA04
 DA05

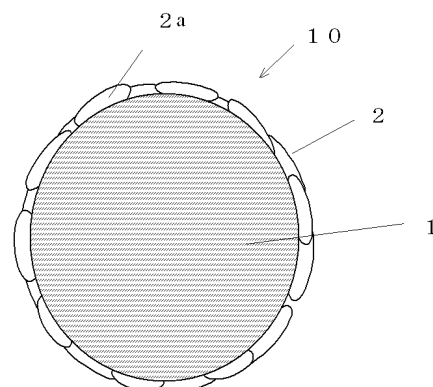
(54) 【発明の名称】 無機物質で被覆された複合粒子

(57) 【要約】

【課題】 略球状の有機ポリマ粒子を、リン酸カルシウムやヒドロキシアパタイト等からなる多孔質性無機物質で被覆した複合粒子を提供する。

【解決手段】 母粒子1とその表面を被覆する被覆層2から成る複合粒子10であって、母粒子1は有機ポリマを主成分とする真球状又は略球状であり、被覆層2は無機物質であることを特徴とする。略球状の有機ポリマ粒子(母粒子)1と無機微粒子(子粒子)2aとの混合物に機械的エネルギーを加え、母粒子1の表面に子粒子2aを固着させると上記複合粒子10を製造することができる。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

母粒子とその表面を被覆する被覆層から成る複合粒子であって、
前記母粒子は有機ポリマを主成分とし、
前記母粒子は真球状又は略球状であり、
前記被覆層は無機物質であることを特徴とする複合粒子。

【請求項 2】

被覆層は比表面積が $0.01 \text{ m}^2/\text{g}$ 以上の多孔質被覆層である、請求項 1 記載の複合粒子。

【請求項 3】

被覆層における無機物質はリン酸カルシウムである、請求項 1 又は 2 記載の複合粒子。

【請求項 4】

リン酸カルシウムはヒドロキシアパタイトである、請求項 3 記載の複合粒子。

【請求項 5】

複合粒子の平均粒子径は $0.1 \mu\text{m}$ 以上、 1 mm 以下である、請求項 1～4 いずれか 1 つに記載の複合粒子。

【請求項 6】

有機ポリマ粒子（母粒子）には充填剤として磁性粒子が含まれている、請求項 1～5 いずれか 1 つに記載の複合粒子。

【請求項 7】

請求項 1～6 いずれか 1 つに記載の複合粒子を製造する方法であって、
略球状の有機ポリマ粒子（母粒子）と無機微粒子（子粒子）との混合物に機械的エネルギーを加え、前記母粒子の表面に前記子粒子を固着させることを特徴とする製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有機ポリマ粒子を燐酸カルシウム等の無機物質で被覆した複合粒子に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、生体関連分野でヒドロキシアパタイト（以下、「HAP」という。）などの生体活性セラミックス層をコーティングした有機ポリマ粒子が強く求められている。HAP をコーティングする方法としては、例えば、プラズマ溶射法による金属へのコーティング方法が開示されている（非特許文献 1 参照）。また、高速ジェットフレイム溶射法により比較的低温でコーティングする技術が開示されている（非特許文献 2 参照）。一方、湿式法として HAP をスラリーのまま塗布・浸漬する方法（非特許文献 3 参照）や、Ca 源と P 源を塗布・加熱して HAP 化する方法（特許文献 1 参照）などが開示されている。また、Ca イオンや燐酸イオンを含む擬似体液から HAP を析出させる方法も開示されている（非特許文献 4 参照）。

しかしながら、これらは、何れの場合も板状の基材上に HAP をコーティングするもので、粒子状の材料に HAP をコーティングする技術に関する例はなかった。

【0003】

【非特許文献 1】K. Groot et al: J. Biomed. Mater. Res. 21 (1987) p. 1375

【非特許文献 2】小島 聡ら：第 1 回日本セラミック協会秋季シンポジウム予稿集（1988）p. 399

【非特許文献 3】藤樹 宏：生体材料、5（2），（1987）p. 69

【特許文献 1】特開昭 62-231669 号公報

【非特許文献 4】小久保 正ら：Inorganic Materials, 5（1998）p. 449

10

20

30

40

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は、略球状の有機ポリマ粒子を、無機物質、特に、リン酸カルシウムやHAP等からなる多孔質体で被覆した複合粒子を提供することであり、また、所望の物理的特性及び化学的特性を持った複合粒子を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

上記課題を達成するため、本発明では以下の構成をとった。

すなわち、本発明は、母粒子とその表面を被覆する被覆層から成る複合粒子であって、前記母粒子は有機ポリマを主成分とし、前記母粒子は真球状又は略球状であり、前記被覆層は無機物質であることを特徴とする複合粒子である。 10

【0006】

また、本発明は、上記複合粒子の製造方法も提供する。その方法は、

略球状の有機ポリマ粒子（母粒子）と無機微粒子（子粒子）との混合物に機械的エネルギーを加え、前記母粒子の表面に子粒子を固着させることを特徴とする製造方法である。

上記製造方法は、さらに詳しくは、次の工程を含んでいる。

i) 母粒子と子粒子とを混ぜ、機械的な混合分散作用で母粒子に子粒子をまぶす工程、及び

ii) 機械的な衝撃力を繰り返し加え、母粒子に子粒子を打ち込む工程。 20

【発明の効果】

【0007】

本発明の複合粒子は、生体反応や触媒反応を高効率で行わせる補助材となりうる。

また、本発明の複合粒子は、動物細胞等の組織培養用ビーズとして好適である。また、有機ポリマ粒子（母粒子）に磁性粒子が充填されている複合粒子においては、磁石（電磁石）を利用して組織培養液等から動物細胞が付着した複合粒子を簡単に回収できる利点がある。また、本発明の複合粒子は、再利用も可能である。

本発明の製造方法によれば、上記した複合粒子を簡単に製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明の複合粒子は、上で述べたように、有機ポリマ粒子（母粒子）と、その母粒子の表面を被覆する被覆層とからなる複合粒子であって、前記母粒子は略球状であり、かつ、前記被覆層は無機物質からなる複合粒子である。 30

図1に、本発明の典型例の複合粒子の模式図（断面図）を示した。略球状の有機ポリマ粒子（母粒子）1の表面に、子粒子2aが母粒子1の表面を被うようにして、被覆層2が形成されている例である。なお、図1では子粒子2aを球状で示したが、これは4面体、6面体等の多面体や不定形であってもよい。

図2に、他の典型例の複合粒子の模式図（断面図）を示した。略球状の有機ポリマ粒子（母粒子）1の表面に、子粒子2aが扁平な形状となって母粒子1の表面を被うようにして、被覆層2を形成している例である。 40

【0009】

以下、本発明の複合粒子を更に詳しく説明する。

本発明で用いる有機ポリマ粒子（母粒子）の形状は、製法上の観点から、真球状または略球状（以下、単に「略球状」という。）とする。「略球状」とは、真球状、球形に近い形状、多少回転楕円体に近い形状をも含み、形状係数SF1が100～140の範囲のものをいうが、好ましくは真球状（形状係数SF1では100～138）である。形状係数SF1は、形状係数の平均値であり、次の方法で算出する。スライドガラス上に散布した粒子の光学顕微鏡像をビデオカメラを通じてルーゼックス画像解析装置に取り込み、50個以上の粒子について求めた絶対最大長及び投影面積から、下記式によりSF1を求め、平均値を得たものである。 50

$$SF1 = (ML)^2 / A \times (4 / \pi) \times 100$$

なお、式中、MLは粒子の絶対最大長を示し、Aは粒子の投影面積を示す。

【0010】

用いる母粒子の大きさは、製法上の観点及び子粒子を固着させる必要から、通常0.1～1,000μmであるが、用途に応じてその粒子径を選ぶことができる。例えば、生体関連の分析技術に利用する場合は0.1～50μmが適しており、がん治療などに応用されるデリバリーシステム用には20～30μmが好ましい。一方、動物細胞等の組織培養用途にはハンドリングの容易さから50～1,000μmの粒子が好ましい。

【0011】

用いる母粒子の素材は、製法上の観点から、熱可塑性樹脂であることが好ましい。すなわち、本発明者の一人が先に開発した球状複合粉体の製造方法（特開2001-114901号公報）に従って、熱可塑性樹脂及び少なくとも1種の充填剤からなる組成物をこれと相溶性のない分散媒と共に組成物の融点以上に加熱混合し、微粒子として分散した後、冷却することにより0.1μm以上1,000μm以下の球状有機ポリマ粒子が容易に得られる。

【0012】

熱可塑性樹脂としては、多くの合成高分子が該当する。好ましい例は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリアミド類、各種ナイロン（例えば、ナイロン6、ナイロン66、ナイロン610、ナイロン612、ナイロン11、ナイロン12、ナイロン46）、ポリエステル類（例えば、ポリエチレンテレフタート、ポリカーボネート、ポリメタクリル酸メチル）、ポリテトラフルオロエチレン、ポリふっ化ビニリデン、ポリ酢酸ビニル、ポリアセタール、ポリスルホン、ポリスチレン、アクリル酸メチル・メタクリル酸メチルコポリマー、アクリロニトリル・スチレンコポリマー、エチレン・酢酸ビニルコポリマー（EVA）、エチレン・アクリル酸コポリマー、エチレン・プロピレンコポリマー、ABS樹脂（アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンコポリマー）、熱可塑性弾性体（例えば、スチレン・ブタジエンブロックポリマー）等である。

中でも、ポリプロピレンや各種ナイロンが特に好ましい。

【0013】

用いる熱可塑性樹脂は、同種又は異種の、2種以上の熱可塑性樹脂の混合物であっても良い。異種の熱可塑性樹脂混合物（ポリマーブレンド）の成分が非相溶である場合には、相溶化剤を用いて両相の分散を良好化させることが好ましい。好ましくは混合状態を制御したいいわゆるポリマーアロイを用いることができる。ポリマーアロイを用いて、耐熱性、強靱性、造粒性を改良することができる。ポリマーアロイの例としては、ポリフェニレンオキサイド（PPO）／ポリスチレン（PS）、ポリベンゾイミダゾール（PBI）／ポリイミド（PI）、PPO／ABS、ABS／ポリカーボネート（PC）、ポリブチレンテレフタレート（PBT）／PC、PET／PC、PBT／PET、PBI／PI、ナイロン／変性ポリオレフィン、PBT／変性ポリオレフィン、ナイロン／PPO、ABS／ナイロン、ABS／PBT、ナイロン／PPO、ナイロン／ABS、ナイロン／PCを挙げることができる。その他の具体例は、高分子学会編、先端高分子材料シリーズ3「高性能ポリマーアロイ」（平成3年、丸善）等に記載されている。

【0014】

用いる有機ポリマ粒子（母粒子）には、充填剤を含有させることが好ましい。充填剤は、機械的、電氣的、磁氣的、光学的、又は熱的性質を改良しうる性質を有し、少なくとも1種の有機充填剤、無機充填剤、及びこれらの2種以上の、同種又は異種の充填剤の混合物であり、熱可塑性樹脂と混合可能な成分である。特に好ましい充填剤は、磁界（磁場）や電界（電場）などから力学的作用を受ける磁性材料（磁性粒子、磁性粉末）である。磁界（磁場）や電界（電場）をかけることにより本発明の複合粒子を容易に分離・回収できるからである。また、紫外線を吸収ないし散乱する物質、顔料、染料、赤外線吸収剤、電磁波ないし放射線の吸収剤等を含むこともできる。

【0015】

10

20

30

40

50

磁性粒子（磁性粉末）としては、マグネタイト（ Fe_3O_4 ）、マグヘマイト（ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ）、マンガン・ジnkフェライト、希土類鉄ガーネット、酸化鉄（ベンガラ、黄色酸化鉄、鉄黒、超微粒子酸化鉄）、 Fe 、 Co 等の磁性材料、その他の磁性材料（特開2001-114901号公報参照）が使えるが、好ましいものは軟磁性材料である。軟磁性材料は磁場の印加を除去した後に残る残留磁化の小さな材料であり、このような材料から構成される磁性粉末は洗浄再生する工程で粒子同士の磁氣的凝集が低減されるため、分散・洗浄が容易となる。また、軟磁性材料の中でもソフトフェライトと呼ばれる材料が特に好ましい。ソフトフェライトとしては、例えば、マンガン・ジnkフェライトやニッケル・ジnkフェライトなどがある。磁性粉末の使用量は、有機ポリマ量100重量部に対して1～90重量部が好ましく、5～50重量部が更に好ましい。

10

【0016】

磁性粒子（磁性粉末）以外では、酸化チタン（チタンホワイト）、酸化亜鉛、酸化鉛、水酸化アルミニウム、酸化ジルコニウム、酸化セリウム、窒化チタン、窒化ジルコニウム、酸化セレン、炭化ケイ素、窒化ケイ素、炭化ホウ素、窒化ホウ素、アルミン酸ストロンチウム等の充填剤がある。

【0017】

これら充填剤は、必要に応じて、機能が異なる又は機能が同一の、2以上の充填剤を併用することができる。また、これら充填剤は有機ポリマ粒子（母粒子）の粒子内部に含有させることが好ましいが、母粒子表面に局在させてもよく、一部が母粒子の表面に露出しているてもよい。また、充填剤に予め表面処理を行っておき、母粒子への内包や局在を容易

20

【0018】

有機ポリマ粒子（母粒子）における充填剤の配合量は、用いた充填剤が適度に分散され造粒される量であればよく、一般的には、0.1重量%以上90重量%以下、好ましくは0.1重量%以上50重量%以下である。

【0019】

本発明において、母粒子の表面を被覆する被覆層（無機物質層）は比表面積が $0.01\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の多孔質体（もしくは微粒子群／微粒子の集合）が好ましい。ここで、前記被覆層（無機物質層）の比表面積は、より好ましくは $0.05\sim500\text{ m}^2/\text{g}$ であり、更に好ましくは $0.1\sim100\text{ m}^2/\text{g}$ である。

30

なお、被覆層（無機物質層）における多孔質体は、 1 nm 以上 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以下の細孔を有することが好ましく、 2 nm 以上 $30\text{ }\mu\text{m}$ 以下の細孔を有することが更に好ましい。

【0020】

上記比表面積を有する多孔質体によって母粒子の表面を被覆する方法は、目的とする多孔質被覆層を得る方法であれば、特に限定しない。単純な方法は、母粒子サイズより1桁以上小さな微粒子（被覆材料）を水などに分散し、その分散液を用いて母粒子にコーティングする方法である。また、被覆材料がシリカを主成分とする場合、ゾル・ゲル法を用いてシリカ多孔質被覆層を形成することができる。この場合、所望の組成のゾル液に母粒子を混合し、母粒子表面にシリカ多孔質層を析出もしくはコーティングした後、乾燥することにより容易に目的を達成することができる。

40

また、ゾル液中に細孔の鑄型となる材料を予め混合しておき、これに母粒子を加え、混合し、母粒子表面に被覆層を形成した後に上記鑄型材料を溶出などにより除去することにより、目的を達成することもできる。

【0021】

他の簡単な方法は、粉体表面改質装置（ハイブリダイゼーションシステム；奈良機械製作所）を用いて、母粒子と子粒子の混合物に機械的エネルギーを加え、母粒子の表面に子粒子を固着させる方法である。上記粉体表面改質装置は、乾式で微粉体同士の接合を可能にする装置で、オーダードミクスチュア（O. M.）ダイザーに投入された母粒子及び子粒子をそのO. M. ダイザーの混合分散作用で母粒子に子粒子をまぶし（オーダードミクスチュアの形成）、次に、ハイブリダイザーにて、高速回転するロータ、循環回路等の作

50

用により機内にて分散しながら衝撃力を主体に、粒子同士の相互作用も含め、圧縮、摩擦、せん断力等の機械的作用を繰り返し加え、固定化する構造である。

【0022】

また、ヒドロキシアパタイトなどの磷酸カルシウムの多孔質被覆層を得たい場合は、あらかじめ $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ からなる多孔質層を設けた後に、擬似体液などの Ca やリン酸イオンを含む水溶液中で処理することにより目的を達成することもできる。

本発明の複合粒子における被覆層の被覆率（母粒子の表面積が被覆層で覆われる率）は高いほど好ましく、通常は25%以上、好ましくは50%以上、更に好ましくは75%以上、最も好ましくは100%とする。

【0023】

被覆層の無機物質としては、 Al_2O_3 、 SiO_2 、 TiO_2 、 CaO 、磷酸カルシウム及びこれらの複合化合物等から適宜選ぶことができる。

特に、動物細胞等の組織培養用としては、ヒドロキシアパタイト、 α -リン酸カルシウム、 β -リン酸カルシウム、 γ -リン酸カルシウム、リン酸八カルシウム等の磷酸カルシウムが好適であり、中でもヒドロキシアパタイトが特に好ましい。

また、動物細胞等の組織培養に用いる場合は、本発明の複合粒子は、組織培養液に浮遊しやすいように、比重1に近いものが好まれる。母粒子の樹脂として、比重1よりも小さい材料、例えば、ポリプロピレンやポリオレフィン系の共重合体（例えば、ポリエチレン・ポリアクリル酸共重合体）あるいはナイロン等を用い、比重1よりも大きい磁性材料を混入することで、全体の比重を概ね1に調整するとよい。

【0024】

本発明の複合粒子は、上記した被覆層（無機物質層）以外に他の被覆層を有していてもよい。生化学的、機械的、電気的、磁氣的、光学的、又は熱的性質を発現もしくは改良するためであり、少なくとも1種の有機材料、無機材料、有機無機複合材料およびこれらの2種以上の同種又は異種材料の混合物からなる被覆層である。その被覆層には生体活性材料、触媒活性材料、紫外線を吸収ないし散乱する物質、顔料、染料、赤外線吸収剤、電磁波ないし放射線の吸収剤、各種蛍光体を含んでいてもよい。

【0025】

他の被覆層の材料として、具体的には、 Ni 、 Cu 、 Cr 、 Al 、金、白金、銀などの金属、酸化チタン（チタンホワイト）、酸化亜鉛、酸化鉄（ベンガラ、黄色酸化鉄、鉄黒、超微粒子酸化鉄）、酸化鉛、水酸化アルミニウム、酸化アルミニウム、酸化ジルコニウム、窒化チタン、窒化ジルコニウム、酸化セレン、炭化珪素、窒化珪素、炭化硼素、窒化硼素、アルミン酸ストロンチウム、マンガンドープ珪酸亜鉛、セリウムドープイットリウムシリケート、希土類シリケートなどが挙げられる。

【0026】

本発明の複合粒子が、多孔質被覆層以外の被覆層を有する場合は、多孔質被覆層を内層とすることもできるが、好ましくは最外層とする。

【0027】

本発明の複合粒子の密度は 0.90 g/cm^3 以上 1.5 g/cm^3 以下であることが好ましく、 0.98 g/cm^3 以上 1.05 g/cm^3 以下であることが更に好ましい。充填剤の中で比重の小さいものを密度制御剤として使用することや、母粒子におけるポリマ樹脂の選択等により、密度を上記範囲に調整することができる。

【0028】

本発明の複合粒子の大きさは、用いた母粒子（ $0.1\sim1000\text{ }\mu\text{m}$ ）の大きさを反映する。被覆層の分だけ母粒子よりも大きくなるが、概ね $0.1\sim1000\text{ }\mu\text{m}$ の範囲となる。

【0029】

本発明の複合粒子は、マイクロリアクター他生体関連材料として利用できる。具体的には、マイクロリアクターチップ中での反応媒体粒子、生体関連の分析技術用粒子、がん治療などに応用されるドラッグデリバリーシステム用粒子、細胞培養担体などに使用される

10

20

30

40

50

。

また、本発明の複合粒子は電子材料分野で各種機能材料としても利用できる。具体的には、太陽電池用電極材料や分子認識デバイスなどとして用いられる。

【実施例】

【0030】

(実施例1)

先に本発明者の一人が開発した球状複合粉体の製造方法（特開2001-114901号公報）により、極微粒子のマグネタイトを30%含有した12ナイロン製の20～30 μm 級の微小球体を作製した。これを、Caを含むシリカゾル液に浸漬し、ろ別後、乾燥して約2～5 μm の厚みのCa含有シリカ多孔質層を形成した。得られた多孔質層の平均細孔径は20nmであり、比表面積は110 m^2/g であった。このようにして得られた複合粒子を酵素の吸着実験に供したところ、被覆前の粒子に比較して約10倍量の酵素の吸着が認められた。また、酵素の他に、DNA、タンパクの吸着能も被覆前の粒子に比べて数倍高かった。吸着後の複合粒子にマイクロ波を照射して、加熱したところ、吸着成分が脱着することが認められた。

【0031】

(実施例2)

実施例1において、Ca含有シリカ多孔質体に代えてリン酸カルシウム多孔質体を用いて複合粒子を作製した。得られた複合粒子を培養皿に移し、動物細胞の培養実験に供したところ、本発明の複合粒子上では、被覆なしの粒子（対照）上に比べて100倍以上の速度で動物細胞が生育するのが認められた。

【0032】

(実施例3)

先に本発明者の一人が開発した方法（特開2001-114901号公報）により、ポリプロピレンに30%のフェライトを含有した球状複合粒子（粒子径：20～50 μm ）を製造し、これを母粒子とした。得られた母粒子20gと、ヒドロキシアパタイト微粒子（平均粒子径が約0.1 μm ）2.5gとを混合し、粉体表面改質装置（奈良機械製作所製HYBRIDIZER-0）に充填し、周速度100 m/s で3分間処理した。処理された粒子を純水にて洗浄し、走査型電子顕微鏡で見ると、母粒子の表面にヒドロキシアパタイトの微粒子が緻密に被覆しているのが観察された。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】本発明に係る典型例の複合粒子の模式図（断面図）である。

【図2】本発明に係る他の典型例の複合粒子の模式図（断面図）である。

【符号の説明】

【0034】

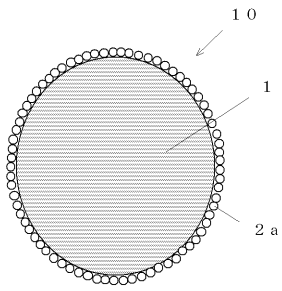
1：母粒子

2：被覆層（子粒子の集合）

2a：子粒子

10：複合粒子（被覆層で被覆された母粒子）

【図 1】



【図 2】

