

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年1月21日(21.01.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/010128 A1

- (51) 国際特許分類:
C08F 2/18 (2006.01) C12M 3/00 (2006.01)
C08F 6/24 (2006.01) C12N 1/00 (2006.01)
C08J 3/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/070460
- (22) 国際出願日: 2015年7月16日(16.07.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-145595 2014年7月16日(16.07.2014) JP
特願 2015-008253 2015年1月20日(20.01.2015) JP
- (71) 出願人: 三洋化成工業株式会社(SANYO CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒6050995 京都府京都市東山区一橋野本町1番地の1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 金子 尚史(KANEKO Naofumi); 〒6050995 京都府京都市東山区一橋野本町1番地の1 三洋化成工業株式会社内 Kyoto (JP). 川端 慎吾(KAWABATA Shingo); 〒6050995 京都府京都市東山区一橋野本町1番地の1 三洋化成工業株式会社内 Kyoto (JP). 杉本 千紗(SOMAMOTO Chisa); 〒6050995 京都府京都市東山区一橋野本町1番地の1 三洋化成工業株式会社内 Kyoto (JP). 山下 泰治(YAMASHITA Taiji); 〒6050995 京都府京都市東山区一橋野本町1番地の1 三洋化成工業株式会社内 Kyoto (JP). 吉井 要(YOSHII Kaname); 〒6050995 京都府京都市東山区

一橋野本町1番地の1 三洋化成工業株式会社内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 安富国際特許事務所 (YASUTOMI & ASSOCIATES); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原3丁目5番36号 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

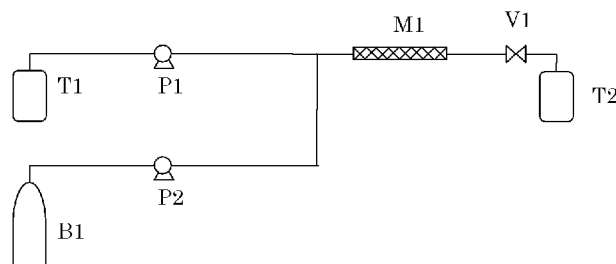
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシェア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING HYDROPHILIC RESIN PARTICLES, HYDROPHILIC RESIN PARTICLES, CELL CULTURE CARRIER AND CULTURE MEDIUM FOR CELL CULTURE

(54) 発明の名称: 親水性樹脂粒子の製造方法、親水性樹脂粒子、細胞培養担体及び細胞培養用培地



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a method for producing hydrophilic resin particles, which enables the production of hydrophilic resin particles having a low content of a resin that has a low weight average molecular weight, and which generates no waste liquid of an organic solvent or the like, thereby requiring no cumbersome step. A method for producing hydrophilic resin particles according to the present invention is characterized by comprising a step for removing carbon dioxide or nitrogen in the form of a gas from a dispersion that is obtained by dispersing a resin composition (R) which contains a water-soluble resin (A) and carbon dioxide in a liquid state, a subcritical state or a supercritical state or nitrogen in a liquid state, a subcritical state or a supercritical state.

(57) 要約: 本発明は、重量平均分子量の低い樹脂の含有量が少ない親水性樹脂粒子の製造が可能であり、有機溶剤等の廃液の発生が無く、煩雑な工程を行う必要の無い、親水性樹脂粒子の製造方法を提供することを目的とする。本発明の親水性樹脂粒子の製造方法は、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素と水溶性樹脂(A)を含んでなる樹脂組成物(R)が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を含むことを特徴とする。



WO 2016/010128 A1

明 細 書

発明の名称：

親水性樹脂粒子の製造方法、親水性樹脂粒子、細胞培養担体及び細胞培養用培地

技術分野

[0001] 本発明は、親水性樹脂粒子の製造方法、親水性樹脂粒子、細胞培養担体及び細胞培養用培地に関する。

背景技術

[0002] 逆相懸濁法により製造された親水性樹脂粒子は、粉碎により製造された親水性樹脂粒子に比べ、小粒径かつ均一形状である。しかしながら、廃液が樹脂粒子の数十倍も発生し、その処理コスト、環境負荷への影響が大きいという課題、粒子の濾過及び乾燥が必要なため煩雑な工程になるという問題点及び重合に用いた溶剤が残存し易く、医薬品関連材料や衛生材料に用いるためには更に有機溶剤の除去が必要になるという課題がある。

[0003] 廃液の発生が無く、煩雑な工程を行う必要が無く、更に溶媒の残存量の少ない水溶性高分子粒子の製造方法として、カルボキシル基を有するエチレン性不飽和単量体を含む単量体組成物を、超臨界二酸化炭素中で、重合させる製造方法が知られている（特許文献1参照）。しかしながら、特許文献1に記載の製造方法では親水性単量体の重合で生じた水溶性高分子が疎水性である超臨界二酸化炭素中で不溶化して析出するため、重量平均分子量の低い樹脂（例えば、重量平均分子量が2,000以下の樹脂）の含有量が多いという課題がある。

また、例えば親水性樹脂粒子が接着性細胞培養に用いられた場合、従来の接着性細胞培養において、細胞培養担体の全体に細胞が増殖した際、細胞を剥離し、新たな細胞培養担体に移す。この時、細胞培養担体に製造時の薬剤が残存していると細胞の増殖阻害または死滅が発生する。細胞の増殖阻害を抑制する方法として、細胞培養時に薬品の混入が生じることのない、水膨潤

性ヘクトライトを水に分散してゲル化させたクレイヒドロゲルを使用する方法が報告されている（特許文献2）。しかしながら、土壌から回収した天然の層状鉱物であるヘクトライトの純度を保障することが難しく、不純物又は微生物による品質低下及び細胞増殖阻害のリスクがある。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2001-151802号公報

特許文献2：特開2006-325461号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、重量平均分子量の低い樹脂の含有量が少ない親水性樹脂粒子の製造が可能であり、有機溶剤等の廃液の発生が無く、煩雑な工程を行う必要の無い、親水性樹脂粒子の製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は、前記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、以下のことを見出した。すなわち本発明は、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素に親水性樹脂（A）を含んでなる樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を含むことを特徴とする親水性樹脂粒子の製造方法である。

発明の効果

[0007] 本発明の親水性樹脂粒子の製造方法は、重量平均分子量が2,000以下の樹脂の含有量が少ない親水性樹脂粒子の製造が可能であり、有機溶剤等の廃液の発生が無く、煩雑な工程を行う必要が無い。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]ラインブレンダーによる混合方法によって本発明の親水性樹脂粒子の製造方法を実施する場合に用いる装置の構成を示した図である。

発明を実施するための形態

[0009] 以下に本発明を詳述する。

本発明の親水性樹脂粒子の製造方法は、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素に親水性樹脂（A）を含んでなる樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を含むことを特徴とする。

[0010] 本発明の製造法は、分散体の連続相として、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素を用いる。二酸化炭素、又は、窒素の純度は、粒子製造時の充填率の観点から純度90%以上の二酸化炭素又は純度90%以上の窒素であることが好ましい。これらの中では、純度90%以上の二酸化炭素であることが更に好ましい。

本発明の製造方法に用いる二酸化炭素又は窒素としては、公知の設備等で得られるものであれば特に制限はなく使用でき、純度90%の二酸化炭素又は窒素を得る方法としては、化学吸着方式、PAS方式、ガス冷却回収方式等が挙げられる。

[0011] 本発明の製造方法において、液体状態の二酸化炭素とは、二酸化炭素の温度軸と圧力軸とで表す相図上において、二酸化炭素の三重点（温度＝ -57°C 、圧力0.5 MPa）と二酸化炭素の臨界点（温度＝ 31°C 、圧力＝7.4 MPa）を通る気液境界線、臨界温度の等温線、及び固液境界線に囲まれた部分の温度・圧力条件にある二酸化炭素をいい、超臨界状態の二酸化炭素とは、臨界温度以上の温度・圧力条件である二酸化炭素をいい、亜臨界状態の二酸化炭素とは臨界温度よりも若干、低温条件である二酸化炭素をいう。尚、圧力は、2成分以上の混合ガスの場合、全圧を意味する。

中でも粒子製造時の充填率の観点から亜臨界状態又は超臨界状態であることが好ましい。

[0012] 本発明の製造方法において、液体状態の窒素とは、窒素の温度軸と圧力軸

とで表す相図上において、窒素の三重点（温度＝ -210°C 、圧力 0.01 MPa ）と窒素の臨界点（温度＝ -147°C 、圧力＝ 3.4 MPa ）を通る気液境界線、臨界温度の等温線、及び固液境界線に囲まれた部分の温度・圧力条件にある窒素をいい、超臨界状態の窒素とは、臨界温度以上の温度・圧力条件である窒素をいい、亜臨界状態の窒素とは臨界温度よりも若干、低温条件である窒素をいう。尚、圧力は、2成分以上の混合ガスの場合、全圧を意味する。

中でも粒子製造時の充填率の観点から亜臨界状態又は超臨界状態であることが好ましい。

[0013] 液体状態、亜臨界状態又は超臨界状態である二酸化炭素又は窒素は、公知の加圧設備（ブランジャーポンプ等）及び加熱設備（オイル温度調節機等）等を用いて気体を圧縮、加熱することで得ることができる。

[0014] 本発明の製造方法において親水性樹脂（A）は、 80°C の水 100 g に対して 10 g 以上の溶解度を有する樹脂又はその架橋体であり、特開平8-067065号公報等に記載の水溶性高分子等が挙げられ、中でも好ましいものとしてポリ（メタ）アクリル酸（塩）、ポリスチレンスルホン酸（塩）、ポリアクリロモルフォリン、ポリビニルアルコール及び多糖類並びに以下に例示する水溶性単量体（a）を含む重合体が挙げられる。

尚、「（メタ）アクリル」は「メタアクリル」又は「アクリル」を意味し、「（メタ）アクリロイル」は「メタアクリロイル」又は「アクリロイル」を意味し、「酸（塩）」は、「酸」又は「酸塩」を意味する。

[0015] 水溶性単量体（a）としては、重合性不飽和二重結合を有し、 80°C の水 100 g に対して 10 g 以上の溶解度を有する単量体であれば特に制限はないが、下記のアニオン性水溶性単量体（a1）、カチオン性水溶性単量体（a2）及びノニオン性水溶性単量体（a3）等が挙げられる。

[0016] アニオン性水溶性単量体（a1）としては、カルボキシル基を有する水溶性単量体（a11）、スルホ基を有する水溶性単量体（a12）及びホスホ基を有する水溶性単量体（a13）並びにこれらの塩〔例えばアルカリ金属

塩（ナトリウム塩及びカリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩及びマグネシウム塩等）、アミン塩及びアンモニウム塩」等が挙げられる。

[0017] カルボキシル基を有する水溶性単量体（a 1 1）としては、炭素数3～10の不飽和モノ又はポリ（2価～6価）カルボン酸〔（メタ）アクリル酸、マレイン酸、クロトン酸、ソルビン酸、フマル酸、イタコン酸、ケイ皮酸、シトラコン酸等〕及びこれらの酸無水物、並びに、酸変性アクリルオリゴマー（東亜合成製アロニックスM-510）等が挙げられる。

[0018] スルホ基を有する水溶性単量体（a 1 2）としては、炭素数2～20の脂肪族ビニルスルホン酸（ビニルスルホン酸及びアリルスルホン酸等）、炭素数8～20芳香族ビニルスルホン酸（ビニルトルエンスルホン酸及びスチレンスルホン酸等）、炭素数4～20の（メタ）アクリルアルキルスルホン酸〔2-ヒドロキシー-3-（メタ）アクリロイルオキシプロパンスルホン酸、2-（メタ）アクリロイルオキシエタンスルホン酸、2-（メタ）アクリロイルオキシプロパンスルホン酸、3-（メタ）アクリロイルオキシプロパンスルホン酸、2-（メタ）アクリロイルオキシブタンスルホン酸、4-（メタ）アクリロイルオキシブタンスルホン酸、2-（メタ）アクリロイルオキシ-2, 2-ジメチルエタンスルホン酸、p-（メタ）アクリロイルオキシメチルベンゼンスルホン酸等〕、炭素数4～10の（メタ）アクリルアミドアルキルスルホン酸〔2-（メタ）アクリロイルアミノエタンスルホン酸、2-又は3-（メタ）アクリロイルアミノプロパンスルホン酸、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、2-又は4-（メタ）アクリロイルアミノブタンスルホン酸、2-（メタ）アクリロイルアミノ-2, 2-ジメチルエタンスルホン酸及びp-（メタ）アクリロイルアミノメチルベンゼンスルホン酸等〕並びにアルキル（炭素数1～20）（メタ）アリルスルホコハク酸エステル〔メチル（メタ）アリルスルホコハク酸エステル等〕等が挙げられる。

[0019] ホスホ基を有する水溶性単量体（a 1 3）としては、炭素数4～24の（

メタ) アクリル酸ヒドロキシアルキルリン酸モノエステル [2-ヒドロキシエチル (メタ) アクリロイルホスフェート及びフェニル-2- (メタ) アクリロイルロキシエチルホスフェート等] 等が挙げられる。

[0020] カチオン性水溶性単量体 (a 2) としては、アミノ基を有する水溶性単量体 (a 2 1) 及びこれらの塩 [例えば無機酸 (塩酸、硫酸、リン酸及び硝酸等) 塩、有機酸 (ギ酸、乳酸及び酢酸等) 塩、メチルクロライド塩、ジメチル硫酸塩及びベンジルクロライド塩] 等が挙げられる。

[0021] アミノ基を有する水溶性単量体 (a 2 1) としては、炭素数 2~8 のビニルアミン [ビニルアミン、ビニルアニリン、(メタ) アリルアミン及び p-アミノスチレン等]、アミノアルキル (炭素数 2~3) (メタ) アクリレート [アミノメチル (メタ) アクリレート及びアミノプロピル (メタ) アクリレート等]、N, N-ジアルキル (炭素数 1~2) アミノアルキル (炭素数 2~3) (メタ) アクリレート [N, N-ジメチルアミノエチル (メタ) アクリレート、N, N-ジメチルアミノプロピル (メタ) アクリレート、N, N-ジエチルアミノエチル (メタ) アクリレート、N, N-ジエチルアミノプロピル (メタ) アクリレート等]、複素環含有 (メタ) アクリレート [N-モルホリノエチル (メタ) アクリレート等]、N, N-ジアルキル (炭素数 1~2) アミノアルキル (炭素数 2~3) (メタ) アクリルアミド [N, N-ジメチルアミノエチル (メタ) アクリルアミド等]、1, 1, 1-トリメチルアミン (メタ) アクリルイミド、1, 1-ジメチル-1-エチルアミン (メタ) アクリルイミド及び 1, 1-ジメチル-1-(2'-フェニル-2'-ヒドロキシエチル) アミン (メタ) アクリルイミド等が挙げられる。

[0022] ノニオン性水溶性単量体 (a 3) としては、水酸基を有する水溶性単量体 (a 3 1)、(ポリ) オキシアルキレン基を有する水溶性単量体 (a 3 2)、炭素数 1 又は 2 のアルコールと前記アニオン性水溶性単量体 (a 1 1) とのエステル (a 3 3) [アクリル酸メチル及びアクリル酸エチル等] 等が挙げられる。

水酸基を有する水溶性単量体 (a 3 1) としては、ジ又はポリ (2~8 価

）アルコール（エチレングリコール、グリセリン及びペンタエリスリトール等）と前記のカルボキシル基を有する水溶性単量体（a 1 1）とのモノエステルが挙げられる。（ポリ）オキシアルキレン基を有するノニオン性水溶性単量体（a 3 2）としては、プロピレンオキシドや、ジ又はポリ（2～8価）アルコールに炭素数2～3のアルキレンオキシドを付加して得られるポリオキシアルキレンアルコール（重合度2～50）と前記のカルボキシル基を有する水溶性単量体（a 1 1）とのエステル等が挙げられる。

[0023] これらのうち水溶性単量体（a）としては、カルボキシル基を有する水溶性単量体（a 1 1）、スルホ基を有する水溶性単量体（a 1 2）、アミノ基を有する水溶性単量体（a 2 1）及び水酸基を有する水溶性単量体（a 3 1）からなる群から選ばれる少なくとも1種の水溶性単量体であることが好ましく、更に好ましくはカルボキシル基を有するアニオン性水溶性単量体（a 1 1）である。

[0024] 本発明の製造方法に用いられる樹脂組成物（R）は、更に水を含み、樹脂組成物（R）に含まれる、親水性樹脂（A）と水との重量比〔親水性樹脂（A）：水〕は1：99～85：15であることが好ましく、更に好ましくは5：95～50：50である。この範囲にあると親水性樹脂粒子の収率が良好となり好ましい。

[0025] 親水性樹脂（A）の含有量は、水を除いた樹脂組成物（R）の重量に基づいて、製造される親水性樹脂粒子の強度の観点から、好ましくは60～100重量%、更に好ましくは70～100重量%、特に好ましくは80～100重量%である。

[0026] 親水性樹脂（A）が、水溶性単量体（a）が重合してなる場合、水溶性単量体（a）の重合は、公知の重合開始剤を用い、マイクロ波、熱又は活性エネルギー線（紫外線及び電子線等）を用いて水溶性単量体（a）をラジカル重合させる重合方法等で行うことができる。中でも熱ラジカル重合を行う重合方法が好ましい。

[0027] 熱ラジカル重合に用いる開始剤（E）としては、特に制限はないが、分配

係数 (Log K_{ow}) が -6 以上 3 以下であることが好ましく、更に好ましくは -6 以上 1 以下であり、好ましいものとしては、過酸化水素、2, 2'-アゾビス [N - (2 -カルボキシエチル) - 2 -メチルプロピオンアミジン] 水和物、2, 2'-アゾビス (2 -メチルプロピオンアミジン) 2 塩酸塩が挙げられる。

[0028] 開始剤 (E) の使用量は、親水性樹脂粒子中の低重量平均分子量成分の含有量等の観点から、水溶性単量体 (a) の合計重量に基づいて 0.001 ~ 0.2 重量%であることが好ましい。

[0029] 本発明の製造方法において、樹脂組成物 (R) には必要により本発明の効果を阻害しない範囲で架橋剤や添加剤 (分散剤、レベリング剤、可塑剤、帯電防止剤、荷電制御剤、紫外線吸収剤、ブロッキング防止剤、耐熱安定剤、難燃剤、充填剤等) を加えてもよい。水溶性単量体 (a) を重合して親水性樹脂 (A) を合成し、樹脂組成物 (R) を得る場合、架橋剤や添加剤は水溶性単量体 (a) の重合前に添加しても重合後に添加しても良い。

[0030] 分散剤としては特に限定はなく、公知のものを使用することができるが、親水性樹脂 (A) 及び水溶性単量体 (a) の液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素層への物質移動の観点から、アルキル (炭素数 4 ~ 20) シリコーン、フッ素アルキル、ポリエーテル、ショ糖脂肪酸エステル、シロキサン高分子等であることが好ましい。ショ糖脂肪酸エステルとしてはショ糖ステアリン酸エステルであることが望ましく、シロキサン高分子としては、PCA ジメチコン (クローダジャパン (株)、SENSASIL PCA) であることが望ましい。また、分散安定剤の添加量は、分散安定性の観点から、固体原料の重量に対し 0.01 ~ 100 重量%が好ましく、更に好ましくは 0.02 ~ 50 重量%、特に好ましくは 0.03 ~ 30 重量%である。分散安定剤の好ましい重量平均分子量の範囲は 100 ~ 100,000 であり、更に好ましくは 200 ~ 50,000、特に好ましくは 500 ~ 30,000 である。この範囲内にすると、分散安定効果が向上する。

[0031] 架橋剤としては水溶性単量体（a）又はその重合体である親水性樹脂（A）と反応するものであれば特に制限はなく、公知のものを使用することができる。例えば、水溶性単量体（a）として水酸基を有する単量体（a 3 1）等を用いる場合にはブロック化イソシアネート、グリシルアルデヒド等が挙げられ、水溶性単量体（a）としてカルボン酸を有する単量体（a 1 1）等を用いる場合には、グリコールジアミン、グリコールポリグリシジル、エチレングリコールジグリシジルエーテル等が挙げられ、水溶性単量体（a）としてアミノ基を有する単量体（a 2 1）等を用いる場合には、ブロック化イソシアネート、グリコールポリグリシジル等が挙げられる。また、水溶性単量体（a）の種類によらず、多官能ビニル化合物（ペンタエリスリトールアクリレート、ペンタエリスリトールアリルエーテル等）等を用いることができる。

これらの架橋剤の添加量は、親水性の観点から、水溶性単量体（a）に添加する場合、水溶性単量体（a）の合計重量に基づいて0.01～100重量%が好ましく、更に好ましくは0.01～30重量%であり、親水性樹脂（A）に添加する場合、親水性樹脂（A）の合計重量に基づいて0.01～30重量%が好ましく、更に好ましくは0.01～10重量%である。

架橋剤により水溶性単量体（a）及び／又は親水性樹脂（A）を架橋する際の反応系に水が存在している場合、親水性の観点から、これらの架橋剤の溶解度は水100gに対し1g以上であることが好ましい。

[0032] 本発明の製造方法は、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素に親水性樹脂（A）を含んでなる樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を含んでいれば制限はないが、好ましい方法としては以下の製造方法1～8に示す方法が挙げられる。

[0033] 製造方法1：水溶性単量体（a）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で重合して親水性樹脂（A）を合成し、樹脂組成物（R）が分散さ

れてなる分散体を得る工程を行い、その後、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を行う製造方法。

[0034] 製造方法2：水溶性単量体（a）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で重合して親水性樹脂（A）を合成し、その後、水を加えて樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を行い、その後、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を行う製造方法。

[0035] 製造方法3：水溶性単量体（a）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で重合して親水性樹脂（A）を合成し、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を行い、
又は、

水溶性単量体（a）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で重合して親水性樹脂（A）を合成し、その後、水を加えて樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を行い、
得られた分散体に更に架橋剤を加え、前記親水性樹脂（A）を架橋する工程を行い、その後、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を行う製造方法。

[0036] 製造方法4：水溶性単量体（a）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で重合しながら架橋剤で架橋して親水性樹脂（A）を合成し、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を行い、その後、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を行う製造方法。

[0037] 製造方法5：親水性樹脂（A）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状

態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で分散し、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を行った後、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を行う製造方法。

[0038] 製造方法6：親水性樹脂（A）と水とを、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で分散し、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を行った後、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を行う製造方法。

[0039] 製造方法7：親水性樹脂（A）を、架橋剤を用いて架橋して、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中に樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を行った後、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を行う製造方法。

[0040] 製造方法8：液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で親水性樹脂（A）を、架橋剤を用いて架橋して樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を行った後、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を行う製造方法。

[0041] 細胞培養時の細胞担持効率の観点から、製造方法3又は4に示すように水溶性単量体（a）を重合して親水性樹脂（A）を合成し、更に架橋剤を用いて架橋して樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得てもよく、水溶性単量体（a）を重合しながら架橋剤で架橋して親水性樹脂（A）を合成して樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得てもよい。

[0042] 細胞培養時の細胞担持効率の観点から、製造方法7及び8に示すように、親水性樹脂（A）を、架橋剤を用いて架橋して樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得ても良い。

[0043] また、上記製造方法1～8において、樹脂組成物（R）が分散されてなる

分散体にかかる樹脂組成物（R）を、架橋剤を用いて架橋させることも可能である。

[0044] また、上記製造方法 1～4 において、水溶性単量体（a）を重合する際には媒体として水を含むものであってもよい。

また、上記製造方法 4 において、親水性樹脂（A）を合成し、その後、水を加えて、樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を行ってもよい。

[0045] また、上記製造方法 1～4 において、親水性樹脂の存在下に水溶性単量体（a）を重合して親水性樹脂（A）を合成することも可能である。用いる親水性樹脂としては、親水性樹脂（A）と同様の親水性樹脂が挙げられる。親水性樹脂の含有量は、粒度分布の観点から、水溶性単量体（a）の重量に対して好ましくは 0.1 重量%以上 10 重量%以下、より好ましくは 0.1 重量%以上 5 重量%以下、特に好ましくは 0.1 重量%以上 3 重量%以下である。

[0046] 上記の製造方法の分散体を得る工程において、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素と原料との混合は、バッチ式混合方式と連続式混合方式等で製造することが可能である。中でも、連続式混合方式であるラインブレンド（インライン混合）方法が、生産性の向上、品質の一定化、製造スペースの縮小化等の面等から好ましい。

[0047] 上記の混合をバッチ式混合方式で行う製造装置としては、ミキシング装置の付属した耐圧耐熱反応容器等が挙げられる。製造装置に付属するミキシング装置のミキサー部分の長さ及び配管径、ミキシング装置の数に限定はない。尚、耐圧耐熱反応容器の耐圧及び耐圧は、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態となる圧力及び温度に耐え得るものでなければならない。

バッチ式混合方式に用いる装置の出口には、親水性樹脂粒子の取り出し用のノズルを備えているのが好ましい。

[0048] 上記の混合をラインブレンド方法で行う場合の製造装置としては、静止型

インライン混合機（スタティックミキサー、インラインミキサー、ラモンドスーパーミキサー及びスルザーミキサー等）並びに攪拌型インライン混合機（バイブミキサー等ターボミキサー等）等が挙げられる。製造装置に付属するミキシング装置のミキサー部分の長さ及び配管径、ミキシング装置の数に限定はない。尚、耐圧耐熱反応容器の耐圧及び耐圧は、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態となる圧力及び温度に耐え得るものでなければならない。

ラインブレンダー方法に用いる装置の出口には、耐圧容器と同様の、親水性樹脂粒子の取り出し用のノズルを備えているのが好ましい。

[0049] 上記の製造方法において、粒子製造時の充填率の観点から液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素とそれ以外のものとの体積比率は、99.5 : 0.5 ~ 50 : 50であることが好ましい。

[0050] 本発明の製造方法において二酸化炭素又は窒素を気体にする方法としては、製造装置内の圧力を減圧して二酸化炭素又は窒素を気化させる方法及び減圧された容器に樹脂組成物（R）と二酸化炭素又は窒素との混合物を排出する方法等が挙げられる。気化した二酸化炭素又は窒素は、二酸化炭素又は窒素だけを製造装置から排出してもよく、製造装置から親水性樹脂粒子を取り出す際に二酸化炭素又は窒素を親水性樹脂粒子と同時に排出してもよい。

なかでも、親水性樹脂粒子の凝集を防止する観点から、樹脂組成物（R）と二酸化炭素又は窒素とを同時に排出することが好ましい。排出の速度は、単位時間内における圧力変化量が小さくなるように排出することが更に好ましい。製造装置内の二酸化炭素又は窒素の流量を調整することで圧力変化を制御できる。

尚、同時に排出する場合、樹脂組成物（R）が水を含むため、二酸化炭素又は窒素を排出する時の減圧膨張時の温度低下により水が凍結する場合があるが、凍結したまま排出してもよい。

[0051] 本発明の製造方法において、ラインブレンダー方法で製造する場合に用いる

装置について図面を用いて説明する。

図1は、ラインブレンダー方法による混合によって本発明の親水性樹脂粒子の製造方法を実施する場合に用いる装置の構成を示した図である。

液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素と樹脂組成物（R）又は水溶性単量体（a）との混合方法としては、二酸化炭素又は窒素の充填された二酸化炭素又は窒素ボンベB1から二酸化炭素又は窒素を二酸化炭素又は窒素ポンプP2を通じてラインブレンダーを行う装置であるスタティックミキサーM1（反応用耐圧容内）に導入し、二酸化炭素又は窒素が液体状態、亜臨界状態又は超臨界状態となるようにバルブV1を調整してスタティックミキサーM1内の圧力及び温度を調整する。次いで樹脂組成物（R）又は水溶性単量体（a）の入った溶解槽T1から溶液ポンプP1を通じてスタティックミキサーM1内の二酸化炭素又は窒素に導入することで混合することができる。

なお、溶解槽T1は、最高使用圧力20MPa、最高使用温度200℃、攪拌機つきであることが好ましい。

ラインブレンダー方法により混合を行う温度は、使用する樹脂組成物（R）又は水溶性単量体（a）の種類に応じて調整することが好ましく、水溶性単量体（a）を用いる場合には水溶性単量体（a）の重合ができる温度であり、好ましくは100～120℃である。また、装置内の滞留時間は、混合と下記の重合工程における重合が充分行われるのに必要な時間であれば特に限定されないが、0.1～1800秒が好ましい。

水溶性単量体（a）を用いる場合には、スタティックミキサーM1に滞留している間に前記の重合方法等による重合工程を行うことが好ましい。

次いで、スタティックミキサーM1でラインブレンダーされた液は、バルブV1を通して耐圧受け槽T2に排出される。耐圧受け槽T2の圧力を低く保つことで二酸化炭素又は窒素を減圧膨張させ、気化した二酸化炭素又は窒素を除去することで、親水性樹脂粒子を得ることができる。

[0052] 本発明の製造方法で得られた親水性樹脂粒子は、製造装置から排出された

後に必要に応じて、公知の乾燥方法（加熱乾燥、キルン乾燥等凍結乾燥等）で水を除去しても良い。

[0053] 本発明の製造方法では、親水性樹脂粒子に含まれる重量平均分子量が2,000以下である樹脂の含有率を10重量%以下にすることができる。水溶性単量体（a）及び開始剤（E）の種類と使用量若しくは樹脂組成物（R）に含まれる親水性樹脂（A）と水の重量比等を前記の好ましい条件又は更に好ましい条件とすることで重量平均分子量が2,000以下となる樹脂の含有率が5重量%以下である親水性樹脂粒子を製造することができる。

[0054] 樹脂の重量平均分子量は、下記条件のゲルパーミエーションクロマトグラフィー（以下、GPCと略記する）を用いて測定できる。

＜GPCの測定条件＞

装置 : 「HLC-8120」 [東ソー（株）製]

カラム : 「SB-806HQ」2本 [東ソー（株）製]

測定温度 : 40℃

試料溶液 : 0.05Mの硝酸Naを含む水／メタノール（重量比8：2）混合溶液に乾燥後の親水性樹脂粒子を0.25重量%の濃度で溶解し、不溶解分をグラスフィルターで濾別した溶液

溶液注入量 : 100μl

検出装置 : 屈折率検出器

基準物質 : 標準ポリエチレンオキシド5点（分子量：400、1,970、12,140、100,000、1,000,000） [東ソー（株）製]

[0055] このような方法により製造された親水性樹脂粒子は、本発明の親水性樹脂でもある。

[0056] 上記の本発明の親水性樹脂粒子は、更に公知の樹脂及び／又は溶媒に分散させることにより樹脂粒子分散体を得ることができる。得られた樹脂粒子分散体は樹脂粒子に由来する重量平均分子量の低い成分の溶出がないため、塗料、香粧品及びエンジニアリングプラスチック等の原料として好適に用いる

ことができる。尚、樹脂粒子分散体には必要に応じて他の添加剤を添加することができる。

[0057] 本発明の親水性樹脂粒子は、細胞培養担体として用いることができる。本発明の親水性樹脂粒子を含んでなる細胞培養担体は本発明の細胞培養担体（PB）である。

本発明の親水性樹脂粒子の製造方法により得られた親水性樹脂を、細胞培養担体（PB）として用いる場合には、ポリペプチド（P）が結合している親水性樹脂（A）を用いて親水性樹脂粒子を製造することが好ましい。

ポリペプチド（P）と親水性樹脂（A）を結合させる方法としては、親水性樹脂（A）を形成するモノマーとして、ポリペプチド（P）と結合したモノマーを使用する方法、本発明の製造方法において、親水性樹脂（A）の分散体を得た後に、親水性樹脂（A）の分散液とポリペプチド（P）とを反応させる方法等が挙げられる。

[0058] ポリペプチド（P）は、親水性樹脂粒子の表面に存在することが細胞接着性の観点から好ましい。

親水性樹脂（A）とポリペプチド（P）とは、化学結合（イオン結合、水素結合及び／又は共有結合等）及び／又は物理吸着（ファンデルワールス力による吸着）によって、結合されていることが好ましい。これらのうち、ポリペプチドが細胞培養担体（PB）から脱離しないという観点から化学結合が好ましく、更に好ましくは共有結合である。

[0059] 親水性樹脂（A）とポリペプチド（P）を共有結合させる反応は公知の方法で行うことができる。例えば、「ペプチド合成の基礎と実験、平成9年10月5日、丸善株式会社発行」に記載の方法が挙げられる。

[0060] ポリペプチド（P）としては、細胞接着・増殖活性機能を有するポリペプチドが好ましく、更に好ましくは以下の物である。

（１）「プロネクチンF」、「プロネクチンF2」、「プロネクチンF3」等 {三洋化成工業（株）製（以下同じ）}。プロネクチンは三洋化成工業（株）の登録商標（日本及び米国）である。

(2) 「プロネクチンL」、「プロネクチンL 2」、又は「プロネクチンL 3」等。

(3) 「プロネクチンY」、「プロネクチンY 2」、又は「プロネクチンY 3」等。

(4) 上記「プロネクチンF」を塩酸N，N-ジメチルアミノエチルクロリドでエーテル化したペプチド。

[0061] また、上記のポリペプチドの他、宝酒造（株）製R e t r o N e c t i n（リコンビナントヒトフィブロネクチンCH-296）、同RGDS-Protein Aも、ポリペプチド（P）として用いることができる。

[0062] ポリペプチド（P）は、人工的に合成される人工ポリペプチドであってもよく、人工ポリペプチドである場合は、例えば、有機合成法（固相合成法、液相合成法等）及び生化学的合成法〔遺伝子組換え微生物（酵母、細菌、大腸菌等）〕等によって製造する。すなわち、人工ポリペプチドは、動物由来のコラーゲンやフィブロネクチン等の細胞接着性蛋白質を含まない。

ポリペプチド（P）は、動物由来成分を含まないという観点から、人工ポリペプチドであることが好ましい。

[0063] 人工ポリペプチドの有機合成法に関しては、例えば、日本生化学会編「続生化学実験講座2、タンパク質の化学（下）」第641～694頁（昭和62年5月20日；株式会社東京化学同人発行）に記載されている方法等が用いられる。生化学的合成法に関しては、例えば、特表平3-502935号公報に記載されている方法等が用いられる。人工ポリペプチドを容易に合成できる点で、遺伝子組換え微生物による生化学的合成法が好ましく、特に好ましくは遺伝子組換え大腸菌を用いて合成する方法である。

[0064] 親水性樹脂粒子の形態としては中実型と多孔質型とが含まれ、いずれも使用できるが、細胞への栄養、酸素の供給効率及び細胞の回収率の観点等から、中実型が好ましい。また、親水性樹脂粒子の形状としては、球状及び扁平（楕円）等のいずれも使用できる。

[0065] 親水性樹脂粒子に含まれる溶媒等は、親水性樹脂粒子を細胞培養担体（P

B)として用いる場合には、細胞増殖を阻害しない観点から、有機溶剤の量が10000ppm以下であることが好ましく、更に好ましくは500ppm以下、特に好ましくは100ppm以下、最も好ましくは10ppm以下であり、モノマー残存量が10000ppm以下であることが好ましく、更に好ましくは500ppm以下、特に好ましくは100ppm以下である。

[0066] 親水性樹脂粒子の粒子径 (μm) は、中実型の場合、20～2,000が好ましく、更に好ましくは40～1,000、特に好ましくは80～500である。一方、多孔質型の場合、粒子径 (μm) は、30～25,000が好ましく、更に好ましくは60～12,000、特に好ましくは120～6,000である。扁平状の場合、最大径 (μm) が20～20,000が好ましく、更に好ましくは50～10,000、特に好ましくは100～5,000である。これらの範囲内であると、細胞の増殖量が更に高くなる。

親水性樹脂粒子の粒子径又は最大径の分布は、細胞増殖の均一性の観点から、上記粒子径又は最大径の範囲の粒子径又は最大径を有する粒子の重量が、親水性樹脂粒子の重量を基準として、90～100重量%となることが好ましく、更に好ましくは95～100重量%である。

[0067] 親水性樹脂粒子の真比重は特に制限ないが、親水性樹脂粒子を細胞培養担体 (PB) として用いる場合には、細胞培養担体 (PB) を培地とともに攪拌しながら培養する一般的な方法において、攪拌中は担体が浮遊し、攪拌を止めると沈降することが好ましい。このような観点から、親水性樹脂粒子の真比重 (g/cm^3) は、1.00～1.10が好ましく、更に好ましくは1.01～1.08、特に好ましくは1.01～1.05である。

[0068] 温度40℃、相対湿度95%RH環境下に1時間静置した場合の、親水性樹脂粒子の吸水量は、細胞培養用の培地中での親水性の観点から、好ましくは5重量%以上であり、特に好ましくは10重量%以上である。

[0069] 親水性樹脂粒子の動摩擦エネルギーは、細胞接着性の観点から、親水性樹脂粒子の吸水量が10重量%である場合において、好ましくは1000mJ以上であり、特に好ましくは1500mJ以上である。

[0070] また、細胞培養担体（PB）は、細胞培養用培地に用いてよい。

細胞培養担体（PB）が使用された細胞培養用培地は、本発明の細胞培養用培地でもある。

細胞培養用培地としては、特に制限は無く、血清培地及び無血清培地のいずれの培地にも使用可能である。血清培地としては、用いる細胞の種類に応じて、一般の培地（DMEM培地、DME培地、RPMI培地、MEM培地、BME培地、DME培地、 α MEM培地、IMEM培地、ES培地、DM-160培地、Fisher培地、F12培地、WE培地、ASF103培地、ASF104培地、ASF301培地、TC-100培地、Sf-900II培地、Ex-cell405培地、Express-Five培地、Drosophila培地及びこれらの混合培地等）に血清を加えたもの等が挙げられる。血清としては、ヒト血清、及び動物血清（ウシ血清、ウマ血清、ヤギ血清、ヒツジ血清、ブタ血清、ウサギ血清、ニワトリ血清、ラット血清、及びマウス血清等）が含まれる。

無血清培地としては、Grace培地、IPL-41培地、Schneider's培地、OPTI PRO（登録商標、ライフテクノロジーズジャパン株式会社製）SFM培地、VP-SFM培地、CD293培地、293SFMII培地、CD-CHO培地、CHO-S-SFMII培地、FreeStyle（登録商標、ライフテクノロジーズジャパン株式会社製）293培地、CD-CHO AGT（登録商標、ライフテクノロジーズジャパン株式会社製）培地及びこれらの混合培地が挙げられる。

これらの培地の中で、培地の調製の観点から、DMEM培地、MEM培地が好ましい。

実施例

[0071] 以下実施例により本発明を更に説明するが、本発明はこれに限定するものではない。

以下の記載において「部」は重量部を、％は重量％示す。

[0072] <実施例1>

＜親水性樹脂粒子（B 1）の調製＞

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸 30 部とアクリル酸ナトリウム 70 部との混合液 100 部、開始剤として 2, 2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物 0.07 部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

反応用耐圧容器中で圧力 8 MPa、温度 40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200 部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反応用耐圧容器に上記単量体組成物 100 部を攪拌下（攪拌回転数 500 rpm）に圧入し、40℃で 0.1 時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま 120℃に昇温し、その温度を維持したまま 3 時間攪拌して重合して親水性樹脂（A 1）を合成し、親水性樹脂（A 1）を含んでなる樹脂組成物（R 1）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素と親水性樹脂粒子（B 1）とを分離し、親水性樹脂粒子（B 1）を回収した。

[0073] ＜実施例 2＞

＜親水性樹脂粒子（B 2）の調製＞

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、プロピレンオキシド 10 部、触媒として水酸化カリウム 0.1 部、メタノール 0.1 部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

反応用耐圧容器中で圧力 8 MPa、温度 40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200 部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反応用耐圧容器に上記単量体組成物 10 部を攪拌下（攪拌回転数 500 rpm）に圧入し、40℃で水溶性単量体であるプロピレンオキシド 90 部を滴下しながら、1 時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま 120℃に昇温し、その温度を維持したまま 3 時間攪拌して重合して親水性樹脂（A 2）を合成し、親水性樹脂（A 2）を含んでなる樹脂組成物（R 2）が分散されてなる分散体を得た。その後、

耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素と親水性樹脂粒子（B 2）とを分離し、親水性樹脂粒子（B 2）を回収した。

[0074] <実施例 3>

<親水性樹脂粒子（B 3）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸 30 部とアクリル酸ナトリウム 70 部との混合液 100 部、架橋剤として重量平均分子量が 3,000 のエチレングリコールジグリシジルエーテル 10 部、開始剤として 2, 2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物 0.07 部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

反应用耐圧容器中で圧力 8 MPa、温度 40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200 部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反应用耐圧容器に上記単量体組成物 100 部を攪拌下（攪拌回転数 500 rpm）に圧入し、40℃で 0.1 時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま 120℃に昇温し、その温度を維持したまま 3 時間攪拌して重合して親水性樹脂（A 3）を合成し、親水性樹脂（A 3）を含んでなる樹脂組成物（R 3）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素と親水性樹脂粒子（B 3）とを分離し、親水性樹脂粒子（B 3）を回収した。

[0075] <実施例 4>

<親水性樹脂粒子（B 4）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸 30 部とアクリル酸ナトリウム 70 部との混合液 100 部、開始剤として 2, 2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物 0.07 部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

反应用耐圧容器中で圧力 8 MPa、温度 40℃にすることで連続相となる

超臨界状態にした二酸化炭素（200部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反応用耐圧容器に上記単量体組成物50部及び水50部を攪拌下（攪拌回転数500rpm）に圧入し、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。8MPa、40℃に調整後、密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して重合して親水性樹脂（A4）を合成し、親水性樹脂（A4）を含んでなる樹脂組成物（R4）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素及び水と親水性樹脂粒子（B4）とを分離し、親水性樹脂粒子（B4）を回収した。

[0076] <実施例5>

<親水性樹脂粒子（B5）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸30部とアクリル酸ナトリウム70部との混合液100部、架橋剤として重量平均分子量が3,000のエチレングリコールジグリシジルエーテル10部、開始剤として2,2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物0.07部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

反応用耐圧容器中で圧力8MPa、温度40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反応用耐圧容器に上記単量体組成物50部及び水50部を攪拌下（攪拌回転数500rpm）に圧入し、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。8MPa、40℃に調整後、密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して重合して親水性樹脂（A5）を合成し、親水性樹脂（A5）を含んでなる樹脂組成物（R5）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素及び水と親水性樹脂粒子（B5）とを分離し、親水性樹脂粒子（B5）を回収した。

[0077] <実施例6>

<親水性樹脂粒子（B 6）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸30部とアクリル酸ナトリウム70部との混合液100部、架橋剤として重量平均分子量が3,000のエチレングリコールジグリシジルエーテル10部、開始剤として2,2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物0.07部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

反応用耐圧容器中で圧力20MPa、温度40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした窒素（200部）を作製し、窒素の超臨界状態を維持したまま反応用耐圧容器に上記単量体組成物50部及び水50部を攪拌下（攪拌回転数500rpm）に圧入し、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。20MPa、40℃に調整後、密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して重合して親水性樹脂（A 6）を合成し、親水性樹脂（A 6）を含んでなる樹脂組成物（R 6）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の窒素及び水と親水性樹脂粒子（B 6）とを分離し、親水性樹脂粒子（B 6）を回収した。

[0078] <実施例 7>

<親水性樹脂粒子（B 7）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸30部とアクリル酸ナトリウム70部との混合液100部、架橋剤として重量平均分子量が3,000のエチレングリコールジグリシジルエーテル10部、開始剤として2,2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物0.07部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

図1に示す装置において、まず溶解槽（T 1）に、上記単量体組成物50部及び水50部を仕込み、攪拌溶解した。次いで、二酸化炭素ボンベ（B 1）から二酸化炭素ポンプ（P 2）を用いて液体状態の二酸化炭素を0.06

L/hの流量で120℃に温調したスタティックミキサー（M1）（ノリタケカンパニーリミテド製；内径0.5m、エレメント数27、長さ2m）へ導入し、バルブ（V1）を調整してスタティックミキサー内の圧力15MPaとすることで連続相となる超臨界状態の二酸化炭素を作製した。流量、温度及び圧力を維持して二酸化炭素の導入を連続して行いながら、溶解槽（T1）から溶液ポンプ（P1）を用いて上記単量体組成物を0.03L/hの流量でスタティックミキサーへ導入し、温度と圧力を維持しながら、スタティックミキサー（M1）内でのラインブレンドを行いながら重合して親水性樹脂（A7）を合成し、親水性樹脂（A7）を含んでなる樹脂組成物（R7）が分散されてなる分散体を得た。ラインブレンド後の液はスタティックミキサー出口のノズルバルブ（V1）を通して0.1MPaに調整した耐圧受け槽（T2）内に開放し、二酸化炭素を気化させて除去し、水を蒸発させることで、親水性樹脂粒子（B7）を回収した。

[0079] <実施例8>

<親水性樹脂粒子（B8）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸30部とアクリル酸ナトリウム70部との混合液100部、架橋剤として重量平均分子量が3,000のエチレングリコールジグリシジルエーテル10部、開始剤として2,2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物0.07部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

図1に示す装置において、まず溶解槽（T1）に、上記単量体組成物50部及び水50部、分散剤としてショ糖ステアリン酸エステル（三菱化学フーズ（株）、リョートーシュガーエステルS-370）1部を仕込み、攪拌溶解した。次いで、二酸化炭素ボンベ（B1）から二酸化炭素ポンプ（P2）を用いて液体状態の二酸化炭素を0.06L/hの流量で120℃に温調したスタティックミキサー（M1）（ノリタケカンパニーリミテド製；内径0.5m、エレメント数27、長さ2m）へ導入し、バルブ（V1）を調整し

てスタティックミキサー内の圧力15MPaとすることで連続相となる超臨界状態の二酸化炭素を作製した。流量、温度及び圧力を維持して二酸化炭素の導入を連続して行いながら、溶解槽（T1）から溶液ポンプ（P1）を用いて上記単量体組成物を0.03L/hの流量でスタティックミキサーへ導入し、温度と圧力を維持しながら、スタティックミキサー（M1）内でのラインブレンダーを行いながら重合して親水性樹脂（A8）を合成し、親水性樹脂（A8）を含んでなる樹脂組成物（R8）が分散されてなる分散体を得た。ラインブレンダー後の液はスタティックミキサー出口のノズルバルブ（V1）を通して0.1MPaに調整した耐圧受け槽（T2）内に開放し、二酸化炭素を気化させて除去し、水を蒸発させることで、親水性樹脂粒子（B8）を回収した。

[0080] <実施例9>

<親水性樹脂粒子（B9）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸30部とアクリル酸ナトリウム70部との混合液100部、架橋剤として重量平均分子量が3,000のエチレングリコールジグリシジルエーテル10部、開始剤として2,2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物0.07部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

図1に示す装置において、まず溶解槽（T1）に、上記単量体組成物50部及び水50部、分散剤としてPCA ジメチコン（クローダジャパン（株））、SENSASIL PCA）1部を仕込み、攪拌溶解した。次いで、二酸化炭素ボンベ（B1）から二酸化炭素ポンプ（P2）を用いて液体状態の二酸化炭素を0.06L/hの流量で120℃に温調したスタティックミキサー（M1）（ノリタケカンパニーリミテド製；内径0.5m、エレメント数27、長さ2m）へ導入し、バルブ（V1）を調整してスタティックミキサー内の圧力15MPaとすることで連続相となる超臨界状態の二酸化炭素を作製した。流量、温度及び圧力を維持して二酸化炭素の導入を連続して行

いながら、溶解槽（T 1）から溶液ポンプ（P 1）を用いて上記単量体組成物を0.03 L/hの流量でスタティックミキサーへ導入し、温度と圧力を維持しながら、スタティックミキサー（M 1）内でのラインブレンドを行いながら重合して親水性樹脂（A 9）を合成し、親水性樹脂（A 9）を含んでなる樹脂組成物（R 9）が分散されてなる分散体を得た。ラインブレンド後の液はスタティックミキサー出口のノズルバルブ（V 1）を通して0.1 MPaに調整した耐圧受け槽（T 2）内に開放し、二酸化炭素を気化させて除去し、水を蒸発させることで、親水性樹脂粒子（B 9）を回収した。

[0081] <実施例 10>

<親水性樹脂粒子（B 10）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸30部とアクリル酸ナトリウム70部との混合液100部、開始剤として2, 2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物0.07部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

反应用耐圧容器中で圧力8 MPa、温度40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反应用耐圧容器に上記単量体組成物50部を攪拌下（攪拌回転数10 rpm）に圧入し、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して重合して親水性樹脂（A 10）を合成し、親水性樹脂（A 10）を含んでなる樹脂組成物（R 10）が分散されてなる分散体を得た。その後、8 MPa、40℃に冷却後、水50部を圧入し、二酸化炭素を25 MPaになるまで導入し、攪拌（攪拌回転数500 rpm）した。耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素と氷状の親水性樹脂粒子（B 10）と水との混合物を分離し、凍結乾燥することで、親水性樹脂粒子（B 10）を回収した。

[0082] <実施例 11>

<親水性樹脂粒子（B 11）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸30部とアクリル酸ナトリウム70部との混合液100部、開始剤として2, 2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物0.07部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

反応用耐圧容器中で圧力8 MPa、温度40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素(200部)を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反応用耐圧容器に上記単量体組成物100部を攪拌下(攪拌回転数10 rpm)に圧入し、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して重合して親水性樹脂(A11)を合成し、親水性樹脂(A11)を含んでなる樹脂組成物(R11)が分散されてなる分散体を得た。その後、8 MPa、40℃に冷却後、水50部及び架橋剤として重量平均分子量が3,000のエチレングリコールジグリシジルエーテル5部を圧入し、120℃で攪拌(攪拌回転数500 rpm)した。耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素を分離し、水を蒸発させることで親水性樹脂粒子(B11)を回収した。

[0083] <実施例12>

<親水性樹脂粒子(B12)の調製>

水酸化ナトリウムを用いて重量平均分子量が100,000のポリアクリル酸を70%中和率で中和して作製したポリアクリル酸(一部ナトリウム塩)100部を粉碎機(ホソカワミクロン(株)製 ACM ペルベライザ)で解砕して重量平均粒径100 μmの親水性樹脂(A12)を作製した。

反応用耐圧容器に親水性樹脂(A12)100部を仕込み、圧力8 MPa、温度40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素(200部)を注入し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま、攪拌下(攪拌回転数500 rpm)、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して親水性樹脂(A12)を含んでなる樹脂組成物(R12

）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素と親水性樹脂粒子（B 1 2）とを分離し、親水性樹脂粒子（B 1 2）を回収した。

[0084] <実施例 1 3>

<親水性樹脂粒子（B 1 3）の調製>

重量平均分子量が5, 000のポリプロピレンオキシド100部を粉碎機（ホソカワミクロン（株）製 ACM ペルベライザ）で解砕して重量平均粒径100 μ mの親水性樹脂（A 1 3）を作製した。

反应用耐圧容器に親水性樹脂（A 1 3）100部を仕込み、圧力8 MPa、温度40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200部）を注入し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま、攪拌下（攪拌回転数500 rpm）、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して親水性樹脂（A 1 3）を含んでなる樹脂組成物（R 1 3）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素と親水性樹脂粒子（B 1 3）とを分離し、親水性樹脂粒子（B 1 3）を回収した。

[0085] <実施例 1 4>

<親水性樹脂粒子（B 1 4）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、水酸化ナトリウムを用いて重量平均分子量が100, 000のポリアクリル酸を70%中和率で中和して作製したポリアクリル酸（一部ナトリウム塩）100部、架橋剤として重量平均分子量が3, 000のエチレングリコールジグリシジルエーテル10部、開始剤として2, 2'-アゾビス[N-（2-カルボキシエチル）-2-メチルプロピオンアミジン]水和物0.07部を仕込み、攪拌して混合物を作製した。

反应用耐圧容器中で圧力8 MPa、温度40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状

態を維持したまま反応用耐圧容器に上記混合物 50 部及び水 50 部を攪拌下（攪拌回転数 500 rpm）に圧入し、40℃で 0.1 時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま 120℃に昇温し、その温度を維持したまま 3 時間攪拌して架橋を行い、架橋した親水性樹脂（A 14）を合成し、親水性樹脂（A 14）を含んでなる樹脂組成物（R 14）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素及び水と親水性樹脂粒子（B 14）とを分離し、親水性樹脂粒子（B 14）を回収した。

[0086] <実施例 15>

<親水性樹脂粒子（B 15）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、水酸化ナトリウムを用いて重量平均分子量が、100,000 のポリアクリル酸を 70% 中和率で中和して作製したポリアクリル酸（一部ナトリウム塩）3 部、架橋剤として重量平均分子量が 3,000 のエチレングリコールジグリシジルエーテル 10 部、開始剤として 2,2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物 0.07 部を仕込み、攪拌溶解して混合物を作製した。

反応用耐圧容器中で圧力 8 MPa、温度 40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200 部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反応用耐圧容器に上記混合物 50 部及び水 50 部を攪拌下（攪拌回転数 500 rpm）に圧入し、40℃で 0.1 時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま 120℃に昇温し、その温度を維持したまま 3 時間攪拌して架橋を行い、架橋した親水性樹脂（A 15）を合成し、親水性樹脂（A 15）を含んでなる樹脂組成物（R 15）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素及び水と親水性樹脂粒子（B 15）とを分離し、親水性樹脂粒子（B 15）を回収した。

[0087] <実施例 16>

<親水性樹脂粒子（B 1 6）の調製>

水酸化ナトリウムを用いて重量平均分子量が100,000のポリアクリル酸を70%中和率で中和して作製したポリアクリル酸（一部ナトリウム塩）100部を粉碎機（ホソカワミクロン（株）製 ACM ペルベライザ）で解砕して重量平均粒径100 μ mにし、攪拌棒および温度計をセットした溶解槽で架橋剤である重量平均分子量が3,000のエチレングリコールジグリシジルエーテル10部と攪拌混合し、混合物を作製した。

反応用耐圧容器中で圧力8MPa、温度40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反応用耐圧容器に上記混合物100部を攪拌下（攪拌回転数500rpm）に圧入し、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。8MPa、40℃に調整後、密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して架橋を行い、架橋した親水性樹脂（A 1 6）を合成し、親水性樹脂（A 1 6）を含んでなる樹脂組成物（R 1 6）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素と親水性樹脂粒子（B 1 6）とを分離し、親水性樹脂粒子（B 1 6）を回収した。

[0088] <実施例 1 7>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸29部とアクリル酸ナトリウム68部との混合液97部、水酸化ナトリウムを用いて重量平均分子量が100,000のポリアクリル酸を70%中和率で中和して作製したポリアクリル酸（一部ナトリウム塩）3部、水溶性カルボジイミド（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩）21部及びイオン交換水50部を仕込み、25℃で0.5時間攪拌した。その後、後述のポリペプチド（P 1 - 1）0.8部を仕込み、25℃で0.5時間攪拌した。その後、架橋剤として重量平均分子量が3,000のエチレングリコールジグリシジルエーテル10部、開始剤として2,2'-アゾビス（2,4-ジメチルヴァレロニトリル）0.1部を仕込み、攪拌溶解して混

合物を作製した。

反应用耐圧容器中で圧力8 MPa、温度40℃にすることで連続相となる超臨界状態にした二酸化炭素（200部）を作製し、二酸化炭素の超臨界状態を維持したまま反应用耐圧容器に上記混合物50部及び水50部を攪拌下（攪拌回転数500 rpm）に圧入し、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。8 MPa、40℃に調整後、密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して重合しながら架橋を行い、架橋した親水性樹脂（A17）を合成し、親水性樹脂（A17）を含んでなる樹脂組成物（R17）が分散されてなる分散体を得た。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、気体状態の二酸化炭素及び水と親水性樹脂粒子（B17）とを分離し、親水性樹脂粒子（B17）を回収した。

[0089] <比較例1>

<親水性樹脂粒子（B'1）の調製>

攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、アクリル酸30部とアクリル酸ナトリウム70部との混合液100部、架橋剤として重量平均分子量が3,000のエチレングリコールジグリシジルエーテル10部、開始剤として2,2'-アゾビス[N-(2-カルボキシエチル)-2-メチルプロピオンアミジン]水和物0.07部を仕込み、攪拌溶解して単量体組成物を作製した。

反应用耐圧容器中でデカン（200部）を仕込み、上記単量体組成物50部及び水50部を攪拌下（攪拌回転数500 rpm）に加え、40℃で0.1時間攪拌を継続して混合した。密閉したまま120℃に昇温し、その温度を維持したまま3時間攪拌して重合し親水性樹脂（A'1）を合成した。その後、耐圧容器にある取り出し用ノズルより内容物を吐出し、120℃で1時間減圧乾燥させて水とデカンを除いて、親水性樹脂粒子（B'1）を分離し、親水性樹脂粒子（B'1）を回収した。

[0090] 実施例（B1）～（B17）の親水性樹脂粒子及び比較例（B'1）の親水性樹脂粒子について、以下の方法で重量平均分子量が2,000以下であ

る樹脂の含有量の算出と体積平均粒度分布の測定（体積平均粒子径のメジアン径の測定）を行った。結果を表 1 及び 2 に示した。

[0091] <重量平均分子量が 2, 000 以下である樹脂の含有率>

120℃の順風乾燥機内に3時間置くことで水を留去した各実施例又は比較例の親水性樹脂粒子1gと水／メタノール（重量比8／2）混合溶媒1000gとを3時間混合し、その後ろ過して不溶分を除去して樹脂溶液を作製した。得られた樹脂溶液の全量から順風乾燥機（120℃、3時間）を用いて溶媒を留去した。続いて、乾燥後残留物の重量から1gの親水性樹脂粒子に含まれる水／メタノール（重量比8／2）混合溶液に対する可溶分の重量[W1（g）]を算出した。

乾燥後残留物について上記条件のGPCを用いて重量平均分子量の測定を行い、親水性樹脂粒子の可溶分について、横軸が重量平均分子量であり、縦軸が検出強度である分子量分布曲線を作成した。次いで測定で得られた分子量分布曲線において分子量分布曲線とベースラインとに囲まれた面積に対する分子量が200以上2,000以下である部分の面積（溶離液由来のピーク面積を除く）の百分率（W2）を算出した。

次いで、W1とW2の値を掛け算し、得られた値を、重量平均分子量が2,000以下である樹脂の親水性樹脂粒子の重量に対する含有率とした。結果を表 1 及び 2 に示す。

[0092] <体積平均粒度分布の測定（体積平均粒子径のメジアン径の測定）>

乾燥後の各実施例又は比較例の親水性樹脂粒子をヘキサン中に超音波分散機を用いて分散させて測定用の試料とした。レーザー式粒度分布測定装置（LA-920：堀場製作所製）を用いて体積平均粒径及び粒度分布（ D_v/D_n ）を測定し、得られた累積分布曲線の50%累積径を体積平均粒子径のメジアン径とした。尚、測定に用いる屈折率の値は、文献値（「A GUIDE FOR ENTERING MICROTRAC “RUN INFORMATION” (F3) DATA」、Leeds & Northrup社作成）を用いた。結果を表 1 及び 2 に示す。

[0093] <有機溶剤の量及びモノマー残存量の測定>

各実施例又は比較例の親水性樹脂粒子に含まれるモノマー残存量を、核磁気共鳴スペクトル（NMR）を用いて測定し算出した。

また、各実施例又は比較例の親水性樹脂粒子に含まれる有機溶剤の量を、各実施例又は比較例の親水性樹脂粒子 100 g を 80℃ で蒸留を 3 時間おこない、回収した蒸留液を NMR を用いて測定し、水分重量を差し引くことで算出した。結果を表 1 及び 2 に示す。

[0094] <親水性樹脂粒子の吸水量の測定>

120℃ の順風乾燥機内に 3 時間置くことで水を留去した各実施例又は比較例の親水性樹脂粒子 1 g を 10 cm² のステンレストレイに薄く広げ、温度 40℃、相対湿度 95% RH 環境下に 1 時間静置した。その後、各実施例又は比較例の親水性樹脂粒子の重量を測定し、増加した重量の百分率を吸水量（重量%）として算出した。結果を表 1 及び 2 に示す。

[0095] <親水性樹脂粒子の動摩擦エネルギーの測定>

120℃ の順風乾燥機内に 3 時間置くことで水を留去した各実施例又は比較例の親水性樹脂粒子 1 g に対して 0.1 g の生理食塩水（0.9 重量%塩化ナトリウム水溶液）を吸水させ、1 時間静置した。その後、動摩擦エネルギー測定器（マルバーン社製 FT4 パウダーレオメーター、ベッセル 50 × 160 mL split + vesse、ブレード 48.0 mm）を用い各実施例又は比較例の親水性樹脂粒子の動摩擦エネルギーを測定した。結果を表 1 及び 2 に示す。

[0096] <ポリペプチド（P1）の調製>

特表平 3-502935 号公報中の実施例記載の方法に準じて、ペプチド「プロネクチン F」を製造し、ポリペプチド（P1）とした。

[0097] <ポリペプチド（P1-1）の調製>

ポリペプチド（P1）50 mg と塩酸 N, N-ジメチルアミノエチルクロリド（特級試薬）150 mg とを 4.5 M 過塩素酸リチウム水溶液 1.5 mL に 20~40℃ で溶解した後、その溶液を 20~40℃ で攪拌しながら

、水酸化ナトリウム（特級試薬）100mgを溶解した4.5M過塩素酸リチウム水溶液1.325mLを45～50秒間かけて一定速度で滴下した。室温（25℃）で1時間攪拌したのち、反応液を分画分子量12,000～14,000の透析膜を用いて、脱イオン水10Lに対して48時間透析し、副生成物を除去した。なお、最初の12時間は、4時間経過毎に脱イオン水を交換した。得られた水溶液を、-20℃、0.1kPa以下の条件で、24時間凍結乾燥して、ポリペプチド（P1）を塩酸N,N-ジメチルアミノエチルクロリドでエーテル化した重量平均分子量が110,000のポリペプチド（P1-1）を作製した。

[0098] ＜ポリペプチド（P1-1）が結合した細胞培養担体の調製＞

実施例（B1）～（B16）の親水性樹脂粒子及び比較例（B'1）の親水性樹脂粒子各100部に対して、攪拌棒および温度計をセットした溶解槽に、水溶性カルボジイミド（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩）21部及びイオン交換水900部を仕込み、25℃で0.5時間攪拌した。その後、ポリペプチド（P1-1）0.8部を仕込み、25℃で0.5時間攪拌し、細胞培養担体（PB1～PB16）及び（PB'1）を作製した。

また、親水性樹脂粒子（B17）については、親水性樹脂粒子（B17）をそのまま細胞培養担体（PB17）として用いた。

[0099] ＜Vero細胞を用いた継代評価＞

スピナーフラスコへ、細胞培養担体（PB1～PB17）、（PB'1）を各0.03g及びpH=7.2に調製したリン酸緩衝液（リン酸水素二ナトリウム0.02%、リン酸二水素カリウム0.076%及び塩化ナトリウム0.85%を含む。以下、PBSと略記する。）10mLを仕込み、オートクレーブ滅菌（121℃、20分間）した。オートクレーブ滅菌後、PBSをアスピレータで吸引除去した後、MEM培地に抗菌剤（商品名：ゲンタマイシン／アンフォテリシン B、カスケード社製）を0.2重量%で含有させた培地を2mL添加し、1時間静置した後、培地を吸引除去し、再度

、同じ無血清培地を10 mL添加した。スピナーフラスコを37℃、二酸化炭素ガス濃度5容量%のCO₂インキュベーターの中に1時間静置した後、予めプレ培養していたVero細胞を細胞濃度が20万個/mLになるように無血清培地に播種した。37℃、二酸化炭素ガス濃度5容量%のCO₂インキュベーターの中で、60 rpmの攪拌をしながら、各細胞培養担体のほぼ全面が細胞で覆われるまで7日間培養を行い細胞が付着した各細胞培養担体を得た。培養液を分離し、細胞の付着した各細胞培養担体が入った容器内にカルシウムイオンとマグネシウムイオンの合計濃度が1.15 mM、比率が1:2.25のMEM培地を10 mL添加し、10分間、37℃で静置した。次いで、静置することにより、細胞が付着した各細胞培養担体を容器内に沈降させ、上澄みのMEM培地をマイクロピペットで除去した。MEM培地90 mLで予め1時間、37℃で浸漬した各細胞培養担体0.3 gが入ったスピナーフラスコへ細胞が付着した各細胞培養担体を投入した。その後、間欠攪拌（攪拌2分、静置28分）を30時間、37℃、二酸化炭素ガス濃度5容量%CO₂インキュベーター内で実施した。間欠攪拌終了後、各細胞付着担体を容器内に沈降させ、上澄みのMEM培地をマイクロピペットで除去し、培養用培地 {MEM培地に抗菌剤（商品名：ゲンタマイシン／アンフォテリシン B、カスケード社製）を0.2重量%で含有させた培地} を100 mL投入して、37℃、二酸化炭素ガス濃度5容量%のCO₂インキュベーターの中で、60 rpmの攪拌をしながら培養した。培養7日目にサンプリングし、各細胞培養担体への接着率を後述の「細胞培養担体への細胞接着率評価」に記載の方法で測定した。なお、培養4日目、5日目及び6日目に培地の半分を新しい培養用培地 {MEM培地に抗菌剤（商品名：ゲンタマイシン／アンフォテリシン B、カスケード社製）を0.2重量%で含有させた培地} と交換した。

[0100] <細胞培養担体への細胞接着率評価>

細胞培養担体への細胞接着率評価は次のように実施した。継代工程終了後の細胞培養担体含有培養液0.5 mLを取り、顕微鏡にて細胞が1つ以上接

着している細胞培養担体の数と細胞が接着していない細胞培養担体の数を測定する。測定後、以下の式から細胞培養担体への細胞接着率を算出した。結果を表 1 及び 2 に示す。

細胞培養担体への細胞接着率 (%) = { (細胞が 1 つ以上接着している細胞培養担体の数) / (細胞が 1 つ以上接着している細胞培養担体の数 + 細胞が接着していない細胞培養担体の数) } × 100

[0101] <細胞増殖性評価>

継代工程終了して培養 7 日後の細胞培養液を 0.5 mL 採り、培地を除去し、クリスタルバイオレット 0.1% 及びクエン酸を 1.92% 含む水溶液 0.5 mL を添加し 37℃ で 60 分間保持後、赤血球計数板を用いて細胞核数を計数し、培地中の細胞濃度（培地 1 mL あたりの細胞数）を測定した。結果を表 1 及び 2 に示す。

[0102]

[表1]

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
親水性樹脂(A)	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
樹脂組成物(R)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
親水性樹脂粒子(B)	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9
細胞培養担体(PB)	PB1	PB2	PB3	PB4	PB5	PB6	PB7	PB8	PB9
混合容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	ラインブランド	ラインブランド	ラインブランド
親水性樹脂(A)	ポリアクリル酸	ポリプロピレンオキサイド	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸
水溶性単量体(a)	アクリル酸	フロレンオキシド	アクリル酸	アクリル酸	アクリル酸	アクリル酸	アクリル酸	アクリル酸	アクリル酸
架橋剤	—	—	使用	—	使用	使用	使用	使用	使用
分散剤	—	—	—	—	—	—	—	ショ糖ステアリン酸エステル	POA ジメチコン
水	—	—	—	使用	使用	使用	使用	使用	使用
連鎖相	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素	窒素	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素
重量平均分子量が2,000未満である樹脂の含有量(重量%)	3	3	3	0.5	0.5	0.7	0.4	0.4	0.3
有機溶剤の量	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
モノマー残存量	40.0	10.0	40.0	40.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
粒径分布	180	140	140	155	150	150	145	150	150
	2.4	2.3	2.4	2.4	2.1	2.2	2.1	2.2	2.2
Dv/Dn	10	11	10	10	14	14	14	14	14
重量%	1550	1520	1550	1540	1850	1850	1850	1850	1850
動摩擦エネルギー	PB1	PB2	PB3	PB4	PB5	PB6	PB7	PB8	PB9
細胞培養用担体	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero
細胞種	95	96	94	95	100	100	100	100	100
細胞接着率	191	184	192	193	203	204	203	218	224
細胞増殖性(10 ⁵ cells/ml)	191	184	192	193	203	204	203	218	224

[0103] [表2]

	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	比較例1
親水性樹脂(A)	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	A17	A'1
樹脂組成物(R)	R10	R11	R12	R13	R14	R15	R16	R17	R'1
親水性樹脂粒子(B)	B10	B11	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B'1
細胞培養担体(PB)	PB10	PB11	PB12	PB13	PB14	PB15	PB16	PB17	PB'1
混合容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器	耐圧容器
親水性樹脂(A)	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリプロピレンオキサイド	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸
水溶性単量体(a)	アクリル酸	アクリル酸	—	—	—	—	—	アクリル酸	アクリル酸
架橋剤	—	使用	—	—	使用	使用	使用	使用	使用
分散剤	—	—	—	—	—	—	—	—	—
水	使用	使用	—	—	使用	使用	—	使用	使用
連続相	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素	二酸化炭素	デカン
重量平均分子量が2,000未満である樹脂の含有量(重量%)	1	3	1	3	0.5	0.2	0.7	0.5	11
有機溶剤の量	ppm	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	150.0
モノマー残存量	ppm	25.0	25.0	40.0	25.0	25.0	25.0	25.0	130.0
メジアン径	μm	150	145	140	150	150	145	150	145
粒度分布	Dv/Dn	2.3	2.2	2.0	2.1	1.9	2.1	1.8	2.8
吸水量	重量%	10	10	15	11	14	14	17	8
動摩擦エネルギー	mJ	1530	1850	1850	1620	1850	1850	1850	980
細胞培養用担体	PB10	PB11	PB12	PB13	PB14	PB15	PB16	PB17	PB'1
細胞種	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero	Vero
細胞接着率	%	92	100	100	90	100	100	100	80
細胞増殖性(10^5 cells/mL)		19.1	20.5	20.3	17.4	20.2	20.3	23.5	14.5

[0104] 表 1 ～ 2 に示したように、本発明の親水性樹脂粒子である各実施例の親水性樹脂粒子は、比較例の親水性樹脂粒子と比べて、重量平均分子量が 2, 000 以下の樹脂の含有量が少なく、有機溶剤の量及びモノマー残存量も少なかった。また、細胞培養担体として用いた場合、実施例に記載の細胞培養担体は、比較例の細胞培養担体と比べて、細胞定着率及び細胞増殖性に優れていた。

産業上の利用可能性

[0105] 本発明の親水性樹脂粒子の製造方法は、重量平均分子量が 2, 000 以下の樹脂の含有量が少ない親水性樹脂粒子の製造が可能であり、廃液の発生が無く、煩雑な工程を行う必要が無い。本発明の製造方法で得られた親水性樹脂粒子は、更に公知の樹脂及び／又は溶媒に分散させることにより樹脂粒子分散体を得ることができ、得られた樹脂粒子分散体は樹脂粒子に由来する重量平均分子量の低い成分の溶出がないため、塗料、香粧品、細胞培養担体及びエンジニアリングプラスチック等の原料として好適に用いることができる。また、樹脂粒子を細胞培養担体として用いて細胞を生産（好ましくは、間欠攪拌培養方法による）すると、細胞が新しい細胞培養担体に効率よく、均一に乗り移りやすくなる。更に、細胞増殖能を低下させることなく継代することができ、細胞増殖能を低下させることなく継代培養を実施することが可能となる。したがって、本発明の親水性樹脂粒子の製造方法により製造された親水性樹脂粒子は、ウイルス培養用細胞の生産、有用タンパク質発現細胞の生産等、あらゆる接着性細胞の培養生産に有効である。

符号の説明

[0106] T 1 : 溶解槽
T 2 : 耐圧受け槽
B 1 : 二酸化炭素又は窒素ポンプ
P 1 : 溶液ポンプ
P 2 : 二酸化炭素又は窒素ポンプ
M 1 : スタティックミキサー

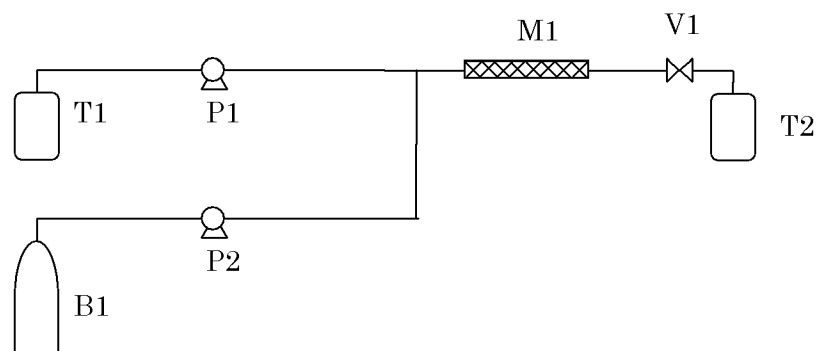
V 1 : バルブ

請求の範囲

- [請求項1] 液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素に親水性樹脂（A）を含んでなる樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体から二酸化炭素又は窒素を気体にして除去する工程を含むことを特徴とする親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項2] 前記樹脂組成物（R）は、更に水を含み、前記樹脂組成物（R）に含まれる前記親水性樹脂（A）と前記水の重量比〔親水性樹脂（A）：水〕が1：99～85：15である請求項1に記載の親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項3] 水溶性単量体（a）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で重合して前記親水性樹脂（A）を合成し、前記樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を含む請求項1又は2に記載の親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項4] 水溶性単量体（a）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で重合して前記親水性樹脂（A）を合成し、その後、水を加えて前記樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を含む請求項1又は2に記載の親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項5] 請求項3又は4の方法で得られた前記分散体に更に架橋剤を加え、前記親水性樹脂（A）を架橋する工程を含む請求項3又は4に記載の親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項6] 水溶性単量体（a）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で重合しながら架橋剤で架橋して前記親水性樹脂（A）を合成し、前記樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を含む請求項1又は2に記載の親水性樹脂粒子の製造方法。

- [請求項7] 前記水溶性単量体（a）がカルボキシル基を有する水溶性単量体（a 1 1）、スルホ基を有する水溶性単量体（a 1 2）、アミノ基を有する水溶性単量体（a 2 1）及び水酸基を有する水溶性単量体（a 3 1）からなる群から選ばれる少なくとも1種の水溶性単量体である請求項3～6のいずれかに記載の親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項8] 前記親水性樹脂（A）を液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で分散し、前記樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を含む請求項1又は2に記載の親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項9] 前記親水性樹脂（A）と水とを、液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で分散し、前記樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を含む請求項1又は2に記載の親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項10] 前記親水性樹脂（A）を、架橋剤を用いて架橋して前記樹脂組成物（R）が分散されてなる分散体を得る工程を含む請求項8又は9に記載の親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項11] 液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である二酸化炭素中又は液体状態、亜臨界状態若しくは超臨界状態である窒素中で前記親水性樹脂（A）を架橋する請求項10に記載の親水性樹脂粒子の製造方法。
- [請求項12] 請求項1～11のいずれかに記載の製造方法で得られた親水性樹脂粒子。
- [請求項13] 請求項12に記載の親水性樹脂粒子を含んでなる細胞培養担体（PB）。
- [請求項14] 請求項13に記載の細胞培養担体（PB）が使用された細胞培養用培地。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/070460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08F2/18(2006.01)i, C08F6/24(2006.01)i, C08J3/12(2006.01)i, C12M3/00(2006.01)i, C12N1/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08F2/18, C08F6/24, C08J3/12, C12M3/00, C12N1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-151802 A (NOF Corp.), 05 June 2001 (05.06.2001), claims; paragraph [0010]; examples (Family: none)	1-4, 7, 12-14 5, 6, 8-11
X A	JP 2005-343993 A (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), 15 December 2005 (15.12.2005), claims; paragraphs [0032], [0043], [0044]; examples (Family: none)	1-4, 12-14 5-11
X A	JP 62-232413 A (BASF AG.), 12 October 1987 (12.10.1987), claims; examples & US 4748220 A & EP 239035 A2 & DE 3609829 A	1, 3, 5-7, 12-14 2, 4, 8-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
29 July 2015 (29.07.15)

Date of mailing of the international search report
11 August 2015 (11.08.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/070460

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2007-1998 A (National University Corporation Shizuoka University), 11 January 2007 (11.01.2007), claims; paragraphs [0023], [0025], [0034]; examples; fig. 1 (Family: none)	1, 3, 5-7, 12-14 2, 4, 8-11
X A	JP 2013-151588 A (Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 08 August 2013 (08.08.2013), claims; paragraphs [0008] to [0020], [0077] (Family: none)	1, 2, 8-14 3-7

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C08F2/18(2006.01)i, C08F6/24(2006.01)i, C08J3/12(2006.01)i, C12M3/00(2006.01)i, C12N1/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C08F2/18, C08F6/24, C08J3/12, C12M3/00, C12N1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2001-151802 A（日本油脂株式会社）2001.06.05, 特許請求の範囲、[0010]、実施例 ファミリーなし	1-4, 7, 12-14 5, 6, 8-11
X A	JP 2005-343993 A（独立行政法人産業技術総合研究所）2005.12.15, 特許請求の範囲、[0032]、[0043]、[0044]、実施例 ファミリーなし	1-4, 12-14 5-11

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 9 . 0 7 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

1 1 . 0 8 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

繁田 えい子

4 J

9 3 4 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 62-232413 A (バスフ・アクチエンゲゼルシャフト) 1987. 10. 12, 特許請求の範囲、実施例 & US 4748220 A & EP 239035 A2 & DE 3609829 A	1, 3, 5-7, 12-14 2, 4, 8-11
X A	JP 2007-1998 A (国立大学法人静岡大学) 2007. 01. 11, 特許請求の範囲、[0023]、[0025]、[0034]、実施例、図 1 ファミリーなし	1, 3, 5-7, 12-14 2, 4, 8-11
X A	JP 2013-151588 A (三洋化成工業株式会社) 2013. 08. 08, 特許請求の範囲、[0008]-[0020]、[0077] ファミリーなし	1, 2, 8-14 3-7