

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4170762号
(P4170762)

(45) 発行日 平成20年10月22日 (2008.10.22)

(24) 登録日 平成20年8月15日 (2008.8.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 8 J 3/12 (2006.01)

C O 8 J 3/12 C E Y Z

C O 8 F 291/00 (2006.01)

C O 8 F 291/00

C O 8 J 7/00 (2006.01)

C O 8 J 7/00 3 O 6

C O 8 J 7/16 (2006.01)

C O 8 J 7/16

C O 8 J 9/36 (2006.01)

C O 8 J 9/36

請求項の数 8 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-564982 (P2002-564982)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月8日 (2002.2.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/001104
 (87) 国際公開番号 W02002/064654
 (87) 国際公開日 平成14年8月22日 (2002.8.22)
 審査請求日 平成16年12月7日 (2004.12.7)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-33407 (P2001-33407)
 (32) 優先日 平成13年2月9日 (2001.2.9)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000251211
 冷化工業株式会社
 宮崎県宮崎郡清武町大字加納甲2020番
 地10
 (74) 代理人 100075258
 弁理士 吉田 研二
 (74) 代理人 100096976
 弁理士 石田 純
 (72) 発明者 中尾 真一
 東京都文京区本郷7丁目3番1号 東京大
 学内
 (72) 発明者 山口 猛央
 東京都文京区本郷7丁目3番1号 東京大
 学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 機能性粒子及びその製造方法及びプラズマ処理方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

表面に細孔を有する中空粒子又は多孔質粒子のいずれか粒子を減圧下で粒子間隙サイズに応じてプラズマ照射し、更にプラズマ照射された粒子の表面に少なくとも1種のモノマーを接触させグラフト重合させて、前記粒子の細孔に前記モノマーのグラフト重合体を充満させ機能性粒子を製造する製造方法において、

前記プラズマ照射の際に、プラズマ強度及び/又は真空度を制御し、

前記モノマーを接触させグラフト重合させる際に、モノマー濃度、グラフト重合温度、グラフト重合時間の少なくとも1種の条件を制御することによって、前記グラフト重合体のグラフト重合量を制御して機能性粒子を製造し、

前記粒子内に内包される内包物含有溶液を、前記機能性粒子の細孔に充満しているグラフト重合体が収縮又は親水性になる第1の条件に調整し、前記第1の条件に調整された内包物含有溶液に前記機能性粒子を含浸させ、

前記内包物含有溶液を、前記機能性粒子のグラフト重合体が膨張又は疎水性になる第2の条件に調整し、

前記内包物含有溶液から内包物を保持した状態で内包物含浸機能性粒子を分別することを特徴とする機能性粒子の製造方法。

【請求項2】

表面に細孔を有する中空粒子又は多孔質粒子のいずれか粒子を減圧下で粒子間隙サイズに応じてプラズマ照射する際に、プラズマ強度及び/又は真空度を制御し、更にプラズマ

照射された粒子の表面に少なくとも１種モノマーを接触させグラフト重合させる際に、モノマー濃度、グラフト重合温度、グラフト重合時間の少なくとも１種の条件を制御することによって、前記粒子の細孔に充満される前記モノマーのグラフト重合体のグラフト重合量が制御され、

前記機能性粒子の細孔及び／又は中空領域に内包物が含浸され、

前記機能性粒子の細孔に充満しているグラフト重合体が収縮又は親水性になる第１の条件に調整された内包物含有溶液に含浸され、

前記内包物含有溶液は、前記機能性粒子のグラフト重合体が膨張又は疎水性になる第２の条件に調整され、

前記内包物含有溶液から内包物を保持した状態で分別されることを特徴とする内包物含有機能性粒子。

10

【請求項３】

その表面に細孔を有するソリッド粒子、中空粒子及び多孔質粒子の少なくとも１種類の粒子を層状にして固定し、減圧下で粒子間隙サイズに応じてプラズマ照射強度及び／又は真空度を変化させ、粒子全体にプラズマ照射する工程と、

プラズマ照射された粒子に少なくとも１種類のモノマーを接触させてグラフト重合させる工程と、

前記粒子内に内包される内包物含有溶液を、前記機能性粒子の細孔に充満しているグラフト重合体が収縮又は親水性になる第１の条件に調整する工程と、

前記第１の条件に調整された内包物含有溶液に前記機能性粒子を含浸させる工程と、

20

前記内包物含有溶液を、前記機能性粒子のグラフト重合体が膨張又は疎水性になる第２の条件に調整する工程と、を有し、

内包物を保持した状態で前記内包物含有溶液から内包物含浸機能性粒子を分別することを特徴とする機能性粒子の製造方法。

【請求項４】

請求項２に記載の機能性粒子において、

前記プラズマ照射された粒子は、モノマー溶液に浸漬される又はモノマー気体と接触されてなることを特徴とする機能性粒子。

【請求項５】

請求項３に記載の機能性粒子の製造方法において、

30

更に、前記プラズマ照射された粒子は前記モノマー接触と同時に又はその後に架橋剤と接触されてなることを特徴とする機能性粒子の製造方法。

【請求項６】

請求項１又は請求項３に記載の機能性粒子の製造方法において、

前記粒子は、有機高分子及び無機高分子の少なくとも１種からなることを特徴とする機能性粒子の製造方法。

【請求項７】

請求項１又は請求項３に記載の機能性粒子の製造方法において、

前記粒子間隙サイズは、少なくとも０．０１μm以上であることを特徴とする機能性粒子の製造方法。

40

【請求項８】

請求項３、請求項６、請求項７のいずれかに記載の機能性粒子の製造方法により製造されたことを特徴とする機能性粒子。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

技術分野

本発明は機能性粒子及びその製造方法、特に粒子の間隙サイズに応じてプラズマ照射強度、プラズマ照射時の真空度を変化させ、粒子への均一なグラフト長のグラフト重合体を形成する機能性粒子の製造方法及びその方法により製造された機能性粒子に関する。また、粒子を層状に固定してプラズマ照射を行い、均一に粒子全体をプラズマ処理するプラズ

50

マ処理方法に関する。

【 0 0 0 2 】

背景技術

微多孔質膜に対してプラズマグラフト重合を行い、その微多孔質膜の細孔にグラフト重合体を実質的に充満させた分離膜及びその製造方法等が、本願発明者らによって提案されている。

【 0 0 0 3 】

例えば、特開平 3 - 9 8 6 3 2 号公報の「分離膜及び分離方法」には、所定の空孔率、平均孔を有する超高分子量ポリエチレンからなる微多孔質膜に、アクリルモノマーをプラズマグラフト重合して、微多孔質膜の細孔をアクリルグラフト重合体における実質的に閉塞させた分離膜が開示されている。特に、この分離膜は、アクリル重合体と親和性の大きい有機溶媒を、アクリル重合体と親和性の小さな有機溶媒から分離するのに好適な有機溶媒混合物用分離膜である。ここで、上記「プラズマグラフト重合」とは、所定の真空度の環境下で、微多孔質膜に対してプラズマ照射を行い、プラズマ処理された微多孔質膜をモノマー溶液中に浸漬し、モノマーをグラフト重合させる方法をいう。以下同様である。

【 0 0 0 4 】

また、特開平 4 - 3 3 4 5 3 1 号公報の「分離用膜及び分離方法」には、ポリエチレン微多孔膜に対し、溶解性の異なる複数種のモノマーを用いてプラズマグラフト重合を行い、この多孔膜の細孔をグラフト重合体による実質的に充満させた分離用膜が開示されている。複数種のモノマーをグラフト重合させることによって、例えば溶解性の類似した液体同士の混合物に対して良好な分離性を得ることができることが記載されている。

【 0 0 0 5 】

更に、特開平 5 - 3 1 3 4 3 号公報の「分離膜、その製造方法及び分離方法」には、ポリエチレン微多孔質膜に非水溶性モノマーをプラズマグラフト重合して、微多孔質膜の細孔を非水溶性モノマーをグラフト重合体により実質的に充満してなる分離膜が記載されている。

【 0 0 0 6 】

また、特開平 5 - 2 3 7 3 5 2 号公報の「分離膜及び分離方法」には、ポリエチレン微多孔質膜にアクリルモノマー及び架橋性モノマーを用いてプラズマグラフト重合し、微多孔質膜の細孔にアクリル系グラフト架橋重合体により充満してなる分離膜が開示されている。

【 0 0 0 7 】

更に、特開平 6 - 2 4 6 1 4 1 号公報の、「分離膜、その製造方法及び分離方法」には、ポリエステル微多孔質膜に $\text{CH}_2 = \text{CHOR}$ (R は炭素数が 10 以上のアルキル基である) で表されるアクリレートモノマーをプラズマグラフト重合し、微多孔膜の細孔にアクリレートモノマーのグラフト重合体を実質的に充満させた分離膜が開示されている。細孔に充満させるモノマーをアクリレートモノマーとすることによって、得られた分離膜は水中に存在する有機化合物を選択的に浸透して水と分離することができる。

【 0 0 0 8 】

上述の分離膜及びその製造方法は、微多孔質膜の細孔にプラズマグラフト重合体を充満させた分離膜及びその製造方法であって、この細孔に充満されたプラズマグラフト重合体は、分離膜の周辺の溶液環境に応じて、溶液中の有機化合物を選択的に分離するものであった。

【 0 0 0 9 】

また、従来は、複数粒子にプラズマ照射を行う場合、各粒子表面に万遍なくプラズマが照射されるように粒子をターンテーブルに載せて、少量ずつプラズマ照射を行っていた。

【 0 0 1 0 】

従って、多量の粒子を 1 回のプラズマ照射を行い、後にモノマーをグラフト重合させるという技術思想はなかった。

【 0 0 1 1 】

10

20

30

40

50

一方、近年、ドラッグデリバリーシステムが注目されている。特に、放出量がプログラムされたドラッグデリバリー、放出時間がプログラムされたドラッグデリバリー、又は特定の部位に薬を分配するよう改良されたドラッグデリバリーシステム等、改良が盛んに行われている。上記ドラッグデリバリーシステムでは、粒子を用いることが好ましく、その粒子内に薬を内包させ、粒子周辺の環境の変化に応じて適切な部位で粒子内より、薬を適量供給することが望まれている。

【 0 0 1 2 】

発明の開示

本願発明は、前記の課題を解決するためになされたものであり、多量の粒子を1回のプラズマグラフト重合させ、粒子の細孔にグラフト重合体を充満させると共に、グラフト重合体の充満度合いを制御して、粒子内容物の放出の仕方をコントロールすること、及び複数の粒子の細孔に均一にプラズマグラフト重合体を充満させた機能性粒子及びその製造方法を提供することを目的とする。

【 0 0 1 3 】

前述の課題を解決するために、本発明に係る機能性粒子及びその製造方法、プラズマ処理方法は、以下の特徴を有する。

【 0 0 1 4 】

(1) 表面に細孔を有する中空粒子又は多孔質粒子のいずれか粒子を減圧下で粒子間隙サイズに応じてプラズマ照射し、更にプラズマ照射された粒子の表面に少なくとも1種のモノマーを接触させグラフト重合させて、前記粒子の細孔に前記モノマーのグラフト重合体を充満させ機能性粒子を製造する製造方法において、前記プラズマ照射の際に、プラズマ強度及びノ又は真空度を制御し、前記モノマーを接触させグラフト重合させる際に、モノマー濃度、グラフト重合温度、グラフト重合時間の少なくとも1種の条件を制御することによって、前記グラフト重合体のグラフト重合量を制御して機能性粒子を製造し、前記粒子内に内包される内包物含有溶液を、前記機能性粒子の細孔に充満しているグラフト重合体が収縮又は親水性になる第1の条件に調整し、前記第1の条件に調整された内包物含有溶液に前記機能性粒子を含浸させ、前記内包物含有溶液を、前記機能性粒子のグラフト重合体が膨張又は疎水性になる第2の条件に調整し、前記内包物含有溶液から内包物を保持した状態で内包物含浸機能性粒子を分別することを特徴とする機能性粒子の製造方法である。

【 0 0 1 5 】

上述のプラズマ照射時のプラズマ強度や真空度を制御することによって、プラズマにより励起される粒子内深度を制御することができる。また、プラズマ処理された粒子にモノマーを接触させる条件を制御することによって、モノマーのグラフト重合量を制御することができる。ここで、「グラフト重合量」は、グラフト長、グラフト密度を含むものである。これにより、所望のグラフト重合体を有する粒子を製造することができ、例えば、中空粒子にプラズマ照射後グラフト重合した場合には、薬剤をその内部に内包させ、例えば、温度又はpHにより所望の徐放性を有する粒子を製造することができる。ここで、第1の条件及び第2の条件としてあげられる条件としては、例えば温度、pH、イオン強度、溶液濃度、電位、その波長、磁場がある。

【 0 0 1 6 】

(2) 表面に細孔を有する中空粒子又は多孔質粒子のいずれか粒子を減圧下で粒子間隙サイズに応じてプラズマ照射する際に、プラズマ強度及びノ又は真空度を制御し、更にプラズマ照射された粒子の表面に少なくとも1種のモノマーを接触させグラフト重合させる際に、モノマー濃度、グラフト重合温度、グラフト重合時間の少なくとも1種の条件を制御することによって、前記粒子の細孔に充満される前記モノマーのグラフト重合体のグラフト重合量が制御され、前記機能性粒子の細孔及びノ又は中空領域に内包物が含浸され、前記機能性粒子の細孔に充満しているグラフト重合体が収縮又は親水性になる第1の条件に調整された内包物含有溶液に含浸され、前記内包物含有溶液は、前記機能性粒子のグラフト重合体が膨張又は疎水性になる第2の条件に調整され、前記内包物含有溶液から内包

10

20

30

40

50

物を保持した状態で分別されることを特徴とする内包物含有機能性粒子である。

【0017】

所望の深度でグラフト重合体が成長した粒子を得ることができ、これにより、上述したように、例えばDD Sに使用可能な徐放性粒子を得ることができる。

【0018】

機能性粒子の孔を開ける又は外部からの内包物の浸透を許容する第1の温度又は第1のpHに溶液を調整することによって、機能性粒子の内部に内包物が浸透する。一方、機能性粒子の孔を閉じる又は外部からの内包物の浸透を阻止する第2の温度又は第2のpHに溶液を調整することにより、機能性粒子に浸透した内包物を保持させ、内包物を保持した状態で溶液から内包物含浸機能性粒子を分別させることができる。これにより、例えばDD S等の薬剤含浸粒子を得ることができ、例えば温度又はpHの条件に応じて薬剤含浸粒子から内包薬剤を放出させることができる。

10

【0019】

上述したように、温度又はpHをコントロールすることによって、グラフト重合体の状態を変えることができ、内包物を保持又は放出させることができる。

【0020】

一般に、対象物に対してプラズマ照射を行う場合には、対象物は、不活性ガス等の雰囲気下におかれる。本願発明者らは、この不活性ガス等が、プラズマによる電子の攻撃により励起し、励起されたガスが、対象物表面を励起させることを見出した。更に、励起されたガスは真空紫外線を発生させ、この真空紫外線は対象物の表面のみならず、表面よりnmオーダーで内部に浸透し、内部まで励起されることを見出した。

20

【0021】

従って、粒子間隙サイズに応じて、プラズマ照射強度及び/又は真空度を変えることによって、プラズマ照射時の粒子周辺の不活性ガス等の励起度を変えることができ、その結果、複数の粒子を層状に積み上げて固定した状態においてもその山積みの方深部に存在する粒子まで、励起されたガスによる真空紫外線によって、その粒子細孔表面を励起させることができる。

【0022】

従来は、プラズマは表面のみしか処理されないと考えられており、通常、被対称物の粒子は流動させた状態でプラズマ照射されていた。

30

【0023】

しかし、本発明のプラズマ処理においては、複数の粒子を固定した状態で一度にプラズマ照射した場合であっても、その粒子表面及び細孔内部表面を十分に励起させる(ラジカルを生成させる)ことができる。従って、後述するようにプラズマ照射の後に接触させるモノマーを十分にグラフト重合させることができる。従って、所望のグラフト重合体で細孔が充満された多量の粒子を1回のプラズマグラフト重合により得ることができる。

【0024】

(3) その表面に細孔を有するソリッド粒子、中空粒子及び多孔質粒子の少なくとも1種類の粒子を層状にして固定し、減圧下で粒子間隙サイズに応じてプラズマ照射強度及び/又は真空度を变化させ、粒子全体にプラズマ照射する工程と、プラズマ照射された粒子に少なくとも1種類のモノマーを接触させてグラフト重合させる工程と、前記粒子内に内包される内包物含有溶液を、前記機能性粒子の細孔に充満しているグラフト重合体が収縮又は親水性になる第1の条件に調整する工程と、前記第1の条件に調整された内包物含有溶液に前記機能性粒子を含浸させる工程と、前記内包物含有溶液を、前記機能性粒子のグラフト重合体が膨張又は疎水性になる第2の条件に調整する工程と、を有し、内包物を保持した状態で前記内包物含有溶液から内包物含浸機能性粒子を分別することを特徴とする機能性粒子の製造方法である。

40

【0025】

上述したように、複数の粒子を山積み固定した状態で1回のプラズマ照射で全粒子をプラズマ処理し、処理された粒子にグラフト重合を容易に行うことができる。

50

【 0 0 2 6 】

(4) 上記 (2) に記載の機能性粒子において、前記プラズマ照射された粒子は、モノマー溶液に浸漬される又はモノマー気体と接触されてなることを特徴とする機能性粒子である。

【 0 0 2 7 】

プラズマ照射及び励起されたガスからの真空紫外線照射によって、粒子表面のみならず細孔内部表面まで励起される。この励起された表面を有する粒子を、モノマー溶液に浸漬させる又はモノマーを気層中で接触させることにより、その励起表面のラジカルによりグラフト重合が進行し、粒子表面がグラフト重合体で被覆されると共に、細孔がグラフト重合体により充填される。また、架橋することなく直鎖のグラフト重合体とすることにより、環境変化に対して応答性の速いドラッグデリバリー粒子を製造することができる。

10

【 0 0 2 8 】

(5) 上記 (3) に記載の機能性粒子の製造方法において、更に、前記プラズマ照射された粒子は前記モノマー接触と同時に又はその後に架橋剤と接触されてなることを特徴とする機能性粒子である。

【 0 0 2 9 】

グラフト重合体を架橋することにより、その架橋度合いによって、粒子内包物の放出度合いを制御することができる。

【 0 0 3 0 】

(6) 上記 (1) 又は (3) に記載の機能性粒子の製造方法において、前記粒子は、有機高分子及び無機高分子の少なくとも1種からなることを特徴とする機能性粒子の製造方法である。

20

【 0 0 3 1 】

用途に応じて、粒子を構成する素材を有機高分子又は無機高分子から選定することが好ましい。なお、粒子は内包物の保持を考慮し、溶液中に容易に溶解しないものが好ましい。

【 0 0 3 2 】

(7) 上記 (1) 又は (3) に記載のプラズマ処理方法において、前記粒子間隙サイズは、少なくとも $0.01 \mu\text{m}$ 以上であることを特徴とするプラズマ処理方法である。

【 0 0 3 3 】

プラズマ強度及びノ又は真空度を制御し、複数粒子が層状に固定されていても下方までプラズマ処理できる最小限の粒子間隙が $0.01 \mu\text{m}$ であり、従って $0.01 \mu\text{m}$ 以上の間隙サイズがあれば、多量の粒子表面及び細孔内部表面を十分に励起させることができる。従って、毛細血管内を移動可能な極微細粒子でも山積み固定状態でプラズマ処理を行い、後にモノマーのグラフト重合を行うことができる。

30

(8) 上記 (3)、(6)、(7) のいずれかに記載の機能性粒子の製造方法により製造されたことを特徴とする機能性粒子である。

【 0 0 3 4 】

細孔内のグラフト重合体の充填度合いによって、周辺環境の変化に応じて細孔の開口度が変化する。例えば、後述するように、低密度の場合、より低温の臨界溶液温度 (the lower critical solution temperature、以下「LCST」という) より高い温度の場合には、グラフト重合体が収縮するため細孔の開口度が増すが、一方LCSTより低い温度の場合には、グラフト重合体が膨張して細孔を塞ぐため、開口度が減少する。また、高密度の場合、LCSTより低い温度の場合には、細孔内のグラフト重合体が親水性の状態になるのに対し、LCSTより高い温度の場合には、細孔内のグラフト重合体がぎっしり詰まった状態となり疎水性の状態になる。従って、いずれの場合も、粒子の周囲の温度を変化させることによって、粒子内包物の放出及び保持を制御することができる。

40

【 0 0 3 5 】

発明を実施するための最良の形態

本発明の実施の形態について以下に説明する。

50

【 0 0 3 6 】

第 1 の実施の形態 .

本発明の第 1 の実施の形態の機能性粒子の製造方法は、表面に細孔を有する中空粒子又は多孔質粒子の粒子を減圧下でプラズマ照射し、更にプラズマ照射された粒子の表面に少なくとも 1 種のモノマーを接触させグラフト重合させて、前記粒子の細孔に前記モノマーのグラフト重合体を実質的に充満させ機能性粒子を製造する製造方法において、(i) 前記プラズマ照射の際に、プラズマ強度及び / 又は真空度を制御し、(ii) 前記モノマーを接触させグラフト重合させる際に、モノマー濃度、グラフト重合温度、グラフト重合時間の少なくとも 1 種の条件を制御することによって、前記グラフト重合体のグラフト重合量を制御して機能性粒子を製造する。

10

【 0 0 3 7 】

本実施の形態で用いる粒子は、図 1 に示すように、少なくともその表面に細孔を有する中空粒子 1 4、多孔質粒子 2 4、ソリッド粒子 3 4 の少なくとも 1 種の粒子が好適である。ここで、上記中空粒子としては、例えばマクロカプセル等が挙げられ、上記ソリッド粒子とは、中実の粒子をいう。

【 0 0 3 8 】

上記粒子は、有機高分子化合物又は無機高分子化合物によりなる。好ましい高分子化合物としては、 $-CH$ 、 $-CF$ 等のようにプラズマによりその結合の切断が容易である有機高分子化合物であり、非水溶性の超高分子量の有機高分子化合物がより好ましい。分子量としては、例えば重量平均分子量が 5×10^5 以上、好ましくは $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ である。また、有機高分子化合物の組成は、例えばナイロン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリスチレンなどの合成高分子化合物、キトサン、セルロース、アルギン酸等の天然高分子化合物から適宜選択することが好ましい。無機高分子化合物としては、アルミナ、ジルコニア、シリカ等を挙げることができる。

20

【 0 0 3 9 】

上記粒子の粒子径 (直径) は、 $0.1 \sim 100 \mu m$ が好ましい。粒子の表面に存在する細孔の平均孔径は、 $0.005 \mu m \sim 1 \mu m$ であることがより好ましい。また表面の空孔率は $30 \sim 95 \%$ 、より好ましくは $35 \sim 90 \%$ の範囲である。

【 0 0 4 0 】

なお、必要に応じて、上記粒子に酸化防止剤、滑剤、アンチブロック剤、顔料、染料、各種充填剤、添加剤を、本発明の目的を損なわない範囲で添加することができる。

30

【 0 0 4 1 】

有機高分子化合物からなる粒子は、例えば懸濁重合法、乳化重合法により製造することができる。

【 0 0 4 2 】

次に、本実施の形態の機能性粒子について以下に説明する。本実施の形態の機能性粒子は、図 1 (a)、(b)、(c)、(d) に示すように、粒子表面に通じる細孔に、後述するグラフト重合体を実質的に充満されている。

【 0 0 4 3 】

すなわち、図 1 (a) に示す機能性粒子 1 0 は、中空粒子 1 4 (マイクロカプセル) の殻 1 6 に形成された細孔 1 8 にグラフト重合体を実質的に充満されている。また、図 1 (b) に示す機能性粒子 2 0 は、多孔質粒子 2 4 の表面に通じる細孔 2 8 にグラフト重合体を実質的に充満されている。更に、図 1 (c) に示す機能性粒子 3 0 は、ソリッド粒子 3 4 の表面に通じる細孔 3 8 にグラフト重合体を実質的に充満されている。図 1 (d) に示す粒子 2 1 は内部に複数の中空を有し、この中空に通じる細孔 2 3 にはグラフト重合体が充満している。なお、図 1 では、粒子表面形成されたグラフト重合体が省略されているが、実際は、その表面にもグラフト重合体が形成されている。

40

【 0 0 4 4 】

上述のグラフト重合体は、モノマーを後述するプラズマグラフト重合により得ることができる。上記モノマーとしては、例えばアクリル酸、アクリル酸メチルグリシジルアクリ

50

レート、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸 2 - エチルヘキシル、アクリル酸ベンジル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸 2 - エチルヘキシル、2 - ジメチルアミノエチルメタクリレート、2 - ジエチルアミノエチルメタクリレート、2 - ジメチルアミノエチルアクリレート、2 - ジエチルアミノエチルアクリレート、2 - ビニルピリジン、スチレン、 α - メチルスチレン、アクリロニトリル、アクリルアミド、N - イソプロピルアクリルアミド (NIPAM)、アクリルアミン、アリルアルコール、ジアリルアミン、ジアリルマレート、アリルグリシジルエーテル、ビニルアセテート、N - ビニル - 2 - ピロリドン、エチルビニルエーテル、メチルビニルケトン、ジビニルベンゼン、2 - ヒドロキシエチルアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、2 - ヒドロキシエチルメタクリレート、2 - ヒドロキシプロピルメタクリレート、無水マレイン酸等が挙げられる。

10

【0045】

モノマーは、少なくとも 1 種からなり、複数種組み合わせてランダム共重合又はブロック共重のグラフト重合を行ってもよい。

【0046】

また、上記モノマーに架橋モノマーをグラフト重合時に同時又は後に添加することでもできる。上記加工モノマーとしては、分子中に 2 個以上の二重結合を有するものであり、それ自体重合した分子鎖を形成すると共に他の分子鎖と架橋する部位を与えるものであればよく、例えばビニルアクリレート、ビニルメタクリレート、ジビニルベンゼン、ビニルアクリル酸ブチル等が挙げられる。

20

【0047】

グラフト重合時にモノマー濃度は濃い方が重合速度が早くなり、更にグラフト長が長くなる傾向、及びグラフト密度が高くなる傾向にある。従って、グラフト長及びグラフト密度を制御するためには、モノマー濃度をコントロールするのが好ましい。

【0048】

モノマーのグラフト重合温度は、高い方が重合速度が早くなるが、あまり高すぎると停止反応が先行する可能性があるので、モノマーに応じて適宜重合温度は選択することが好ましい。

【0049】

また、重合時間が長い方が、特にグラフト長が長くなる傾向にある。従って、グラフト長をコントロールする場合には、重合時間を適宜選択することが好ましい。

30

【0050】

プラズマグラフト重合は、具体的に以下の工程からなる。すなわち、

(i) 圧力が 10 - 2 ~ 10 mbar (1 ~ 103 Pa) となるガスの存在下で、上述の粒子に対して、通常周波数 10 ~ 30 MHz、出力 1 ~ 1000 W において、1 ~ 1000 秒のプラズマ照射を行い、上述の粒子表面及び細孔内表面を励起させてラジカルを生成させる。

【0051】

(ii) 次に、表面をプラズマ処理された粒子をモノマー溶液と接触させる。接触方法としては、スプレー、浸漬等が挙げられるが、浸漬が好ましい。プラズマ処理された粒子をモノマー溶液に浸漬させる場合には、溶液中に窒素ガス、アルゴンガス等のガスをバブリングしながら 20 ~ 100 で 1 分 ~ 数日間、グラフト重合を行う。

40

【0052】

(iii) 次いで、グラフト重合体が形成された機能性粒子を、トルエン、キシレン等で 1 時間ほど洗浄し、その後機能性粒子を乾燥させる。

【0053】

以上のように生成されたグラフト重合体は、化学的に粒子基材に結合しているため、経時変化を起こすことがない。

【0054】

上述のガスとしては、ヘリウム、アルゴン、窒素等の不活性ガス、空気、又は二酸化炭

50

素、酸素、水素、四フッ化メタン等の非重合性ガスから選択される少なくとも１種のガスを用いることができる。ガス種を変えることによって、真空紫外線の波長領域を変えることができ、これにより、粒子の励起深度を制御することができる。

【００５５】

上記プラズマ照射装置の一例を図２に示す。図２の装置は、従来用いられている流動槽形成であり、ガラス製の減圧流動槽本体１０５の下部には、外部の高周波電源１０９と接続された電極１０８があり、その下部にガラスビーズ焼結体からなる多孔性の分散板１０７が設けられている。また、減圧流動槽本体１０５の上下の間の圧力差を測定するマノメータ１０４及び内部の真空測定用の真空計１０６が付設されている。減圧流動槽本体１０５は、フラスコ１０３を介して真空ポンプ１０１に接続され、減圧される。一方、ポンベ１１３からフローメータ１１０を経由させて不活性ガス等が、減圧流動槽本体１０５の下部より、内部に供給される。従って、分散板１０７に上述の粒子を載置し、減圧流動槽本体１０５内を所定の減圧下で所定の不活性雰囲気下にし、その後高周波電源１０９をオンにしてプラズマを照射することによりプラズマ処理を行うことができる。

10

【００５６】

上述の図２の流動槽形成でプラズマ処理粒子を作成し、そのプラズマ処理時のプラズマ強度、真空度を制御させて、粒子のプラズマ処理深度を制御してもよい。

【００５７】

第２の実施の形態．

本発明の特徴的なプラズマ処理方法は、図１６に示す粒子を層状に固定してプラズマ処理を行う方法である。すなわち、層状に固定された複数の粒子入り容器２０８は、三方コックを介して、その容器内に充填されるアルゴンガス注入弁と真空ポンプ２００と真空バルブ２０２とモノマー貯留槽２０４と接続されている。この連結装置内の圧力は減圧計２０３により想定され真空度が制御されている。また、粒子入り容器２０８には、ＲＦ波発生装置２０６に接続され、プラズマが照射される。

20

【００５８】

図１６に示す固定式プラズマ処理装置は、まず、モノマー貯留槽２０４と連結するバルブを閉じ、更に減圧バルブ２０２を閉じて、アルゴンガスを注入しながら真空ポンプ２００を用いて容器２０８内を所望の真空度にする。その後、ＲＦ波発生装置２０６をオンにしてプラズマ照射を行い、所望のプラズマ強度で所定時間プラズマ処理を行う。次いで、真空ポンプ２００側のバルブを閉じ、モノマー貯留槽２０４側のバルブを開けて、プラズマ処理された粒子を、モノマー貯留槽２０４側に移動させる。モノマー貯留槽２０４は、所定の温度に維持された浴２１０内に保持されているので、所定温度で所定時間モノマーを粒子にグラフト重合させることができる。

30

【００５９】

上記装置において、この容器２０８内に粒子を載置する際に、図３に示すように、粒子を層状に固定して、プラズマ４０を照射してもこの山積み下方深部の粒子までも均一にその表面（細孔内表面を含む）を励起させラジカルを生成させることができるということである。

【００６０】

従来は、図２に示すように、流動槽において粒子を移動させて粒子表面に万遍なくプラズマ照射を行っていた。従って、本発明のように、粒子を山積み状態においてプラズマ照射を行っても、すべての粒子表面をほぼ均一に励起させることができるため、１回のプラズマ照射で、多量の粒子表面をプラズマ処理することができ、プラズマ処理効率が格段に向上する。

40

【００６１】

上記プラズマ処理のメカニズムについて、図４を用いて説明する。

【００６２】

山積みにおかれた粒子の粒子間隙には、上述した不活性ガス及び非重合性ガスが存在する。これらの不活性ガス等にプラズマが照射されると、不活性ガス等は励起してプラズマ

50

又は真空紫外線となる。この励起ガスは、山積み粒子の下方深部まで行き渡っており、励起ガスがガスに戻る際に発生する真空紫外線によって、各粒子表面は励起されラジカルが生成する。この不活性ガス等のプラズマによる励起は、そのプラズマ強度、真空度により変化し、プラズマ強度が大きいほど、ガスは励起され、真空度が高いほど励起される。

【0063】

上述した真空紫外線は、一般に中空粒子の殻の表面膜厚程度、すなわちnmオーダーで内部に浸透し、図5に示すように、表面から一定膜厚50まで励起させることができる。

【0064】

更に、図6に示すように、例えば高周波電源の電圧を30Wとしてプラズマ照射した場合、粒子間隙サイズdが0.3μmまであれば、山積み粒子の下方深部まで均一にその表面にラジカルを生成させることができる。

10

【0065】

粒子間隙サイズが0.3μmで電圧を10Wとした場合、図7(b)に示すように、細孔の深部の中間付近の細孔表面のグラフト重合体のグラフト長が細孔の開口部付近のグラフト長より短くなっている。一方、上記同様の粒子間隙サイズであって電圧を30Wとした場合、図7(a)に示すように、細孔内表面のグラフト重合体のグラフト長が均一になる。以上のことから、粒子間隙内に存在する不活性ガス等を十分励起させることができる程度の電圧でプラズマを照射することにより、すべての粒子表面にほぼ均一なプラズマ処理を行うことができることが判明した。

【0066】

20

なお、粒子間隙が大きくなればなるほど、高周波電源の電圧を下げる可以降低。通常、10Wで行われている。あまり電圧を高くすると、粒子表面をエッチングすることになるため、エッチングされない程度の電圧を選択することが好ましい。

【0067】

上述したプラズマ処理方法を用いて、第1の実施の形態で述べた素材を用いて粒子にグラフト重合体を生成させてもよい。かかる場合、プラズマ処理が従来の方法に比べ簡単に多量に行えるため、安価に均一なプラズマグラフト重合粒子である機能性粒子が得られる。

【0068】

第3の実施の形態。

30

次に、中空粒子からなる機能性粒子について更にその特性を以下に説明する。

【0069】

プラズマグラフト重合の(ii)の工程において、グラフト時間を短くすると、低グラフト重合体が充満している細孔(すなわち、低密度のグラフト重合体の充満した細孔)を有する粒子が生成する。このような低グラフト重合体の粒子は、図8に示されているような特性を有する。すなわち、粒子の周辺温度Tが上述したLCSTより低い場合には、グラフト重合体が膨張して細孔を塞ぐため、機能性粒子10の内包物42は、機能性粒子10の外部に放出されることなく保持される。一方、周辺温度TがLCSTより高い場合には、グラフト重合体が収縮し、機能性粒子10の内包物42は細孔より放出される。

【0070】

40

特に、グラフト重合体の原料モノマーを直鎖型のモノマー、例えばアクリル酸系、メタクリル酸系とすることによって、その温度に対する応答速度は他の分岐型モノマーや立体傷害の大きいモノマーに比べ早くなる。

【0071】

一方、プラズマグラフト重合の(ii)の工程において、グラフト時間を長くすると、高グラフト重合体が充満している細孔(すなわち、高密度のグラフト重合体の充満した細孔)を有する粒子が生成する。このような高グラフト重合体の粒子は、図9に示されているような特性を有する。すなわち、粒子の周辺温度Tが上述したLCSTより高い場合には、グラフト重合体がくさび状に絡まり合い細孔を閉塞させるため、機能性粒子10の内包物42は、機能性粒子10の外部に放出されることなく保持される。一方、周辺温度Tが

50

LCSTより低い場合には、グラフト重合体同士の絡まり合いが少ないため、先の場合に比べ機能性粒子10の内包物42は細孔より放出され易くなる。

【0072】

上述したような中空の機能性粒子を製造する方法としては、(i)粒子内に内包させる内包物含有溶液を、前記機能性粒子の細孔に実質的に充満しているグラフト重合体が収縮又は親水性になる第1の温度(低密度のグラフト重合体を収縮させる場合はLCSTより高い温度、一方高密度のグラフト重合体を親水性の状態にするためにはLCSTより低い温度)又は第1のpHに調整し、(ii)前記第1の温度又は第1のpHに調整された内包物含有溶液に前記機能性粒子を含浸させ、前記内包物含有溶液を、前記機能性粒子のグラフト重合体が膨張又は疎水性になる第2の温度(低密度のグラフト重合体を収縮させる場合はLCSTより低い温度、一方高密度のグラフト重合体を親水性の状態にするためにはLCSTより高い温度)又は第2のpHに調整し、(iii)前記内包物含有溶液から内包物含浸機能性粒子を分別する、以上の工程を含む製造方法である。

10

【0073】

上述したグラフト重合体のグラフト時間によるグラフト重合体の密度の変化とその挙動について以下の実施例を用いて説明する。

【0074】

実施例

<マイクロカプセルの製造方法>

コア-シェル型のポリアミドマイクロカプセルは、界面重合によってエチレンジアミン(東京化成工業(株)社製)とテレフタロイルジクロリド(和光純薬(株)社製)を用いて生成させた。0.5Mのテレフタロイルジクロリド含有の10ml有機相に、乳化剤として1.0wt%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)(東京化成工業(株)社製)含有の160ml水相を添加した。なお、有機相は、クロロホルムとシクロヘキサンの比が3:1の溶媒を用いた。

20

【0075】

有機相と水相を800rpmの攪拌速度で10分間攪拌してO/Wエマルションを得、更に攪拌速度を200rpmに落とし、1.18Mの炭酸ナトリウム含有20ml水溶液からなる緩衝液と15mlのエチレンジアミンモノマーを先のエマルションに添加し、更にしばらく攪拌した。乳化並びに界面重合時には、サーモスタットユニット(COOLNIT CL-80F, TAITEC社製)を用いて、温度を10℃に常時保った。生成したマイクロカプセルは遠心分離により分離され、脱イオン水により3回洗浄され、乳化剤と残存モノマーを除去した後、凍結乾燥させた。これにより、有機溶媒等をマイクロカプセルより除去した。

30

【0076】

<マイクロカプセルの細孔にポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(以下「PNIPAM」という)のグラフト重合体を充満させた機能性粒子の製造方法>

凍結乾燥されたマイクロカプセルは、上述した装置の減圧流動槽本体内に入れられ、減圧流動槽本体内にアルゴンガスを充填し、その後10Paまで減圧して、マイクロカプセルに対して13.56MHzで30Wにし高周波のプラズマを60秒照射した。次いで、マイクロカプセルを、空気を遮断したPNIPAMモノマー溶液に浸漬し、30℃に保ちながら所望の時間、グラフト重合を行った。

40

【0077】

PNIPAMがグラフトされたマイクロカプセルの機能性粒子を遠心分離して3回脱イオン水で洗浄した。

【0078】

なお、上記機能性粒子の断面を走査電子顕微鏡(FE-SEM S-900S, 日立(株)社製)により観察したところ、粒子表面のみならず細孔にもグラフト重合がなされ、更に細孔にはPNIPAMグラフト重合体が充満していた。

【0079】

50

< 温度応答性を有するマイクロカプセルからなる機能性粒子 >

上述の製造方法により生成されるマイクロカプセルからなる機能性粒子におけるプラズマグラフト重合条件による温度応答特性について、以下に説明する。

【 0 0 8 0 】

なお、図 1 0 ~ 図 1 5 において、例えば「 M C 6 2 8 1 g 0 5 W 2 0 」の機能性粒子は、上述のマイクロカプセル製造方法により製造された「 M C 6 2 8 1 g 」に対して、「 5 W 」の出力の高周波プラズマ照射され、「 2 0 」すなわち 2 0 分間グラフト重合することによって得られた機能性粒子であることを表す。以下同様である。

【 0 0 8 1 】

図 1 0 ~ 図 1 2 には、マイクロカプセル内に食塩水が内包されたマイクロカプセルからなる機能性粒子の周辺温度における塩化ナトリウムの放出度合いの変化が示されている。

10

【 0 0 8 2 】

図 1 0 に示すように、2 0 分間グラフト重合された低グラフト重合体を細孔に有する機能性粒子は、グラフト重合されていないマイクロカプセルに比べて、3 1 ~ 3 4 において顕著に塩化ナトリウムの放出度合いが変化し、2 5 ~ 3 1 の放出度に比べ、3 4 ~ 4 1 における放出度が大きいことが判明した。

【 0 0 8 3 】

また、図 1 2 に示すように、グラフト重合時間が 1 8 0 分及び 2 4 0 分の機能性粒子は、高グラフト重合体が細孔に充満している。高グラフト重合体を有する機能性粒子は、3 1 ~ 3 4 において顕著に塩化ナトリウムの放出度合いが変化し、2 5 ~ 3 1 の放出度は、3 4 ~ 4 1 における放出度より大きいことが判明した。

20

【 0 0 8 4 】

上記機能性粒子における L C S T は 3 1 ~ 3 4 であって、先述したような温度応答特性を有する。

【 0 0 8 5 】

すなわち、図 1 1 に示すように、グラフト時間が短いとグラフト長が短いため、低グラフト重合体となり、内包された塩化ナトリウムは、低温時より高温時の方が放出度合いが大きく、一方、グラフト時間が長いとグラフト長が長いと、高グラフト重合体となり、内包された塩化ナトリウムは、高温時より低温時の方が放出度合いが大きくなるという、特異な温度応答特性を有する機能性粒子を得ることができた。

30

【 0 0 8 6 】

同様に、図 1 3 に示すように、マイクロカプセルにビタミン B 1 2 を内包させた場合も、上記と同様の結果を得ることができた。

【 0 0 8 7 】

更に、図 1 4 及び図 1 5 に示すように、マイクロカプセルに内包された塩化ナトリウム及びビタミン B 1 2 の温度による保持及び放出は、そのグラフト重合体のグラフト重合時間により逆転し、更に、その放出量の変動は、低グラフト重合体の機能性粒子の方が高グラフト重合体の機能性粒子に比べ大きいことが分かった。また、温度によりその放出量をコントロールすることができることも判明した。

【 0 0 8 8 】

40

以上より、本発明の機能性粒子及びその製造方法によって、プラズマ強度、真空度、モノマー濃度、モノマー重合温度、重合時間の条件を適宜制御することにより、所望の機能性粒子を得ることができる。また、このグラフト重合された機能性粒子は、周辺温度により応答して、内包物を保持又は放出したり、更にその放出量をコントロールさせることができる。

【 0 0 8 9 】

更に、複数の粒子を層状に固定してプラズマ重合を行っても、粒子間隙サイズに応じて、プラズマ強度及び / 又は真空度を変えることによって、粒子全体を均一にプラズマ処理することができる。

【 0 0 9 0 】

50

産業上の利用可能性

本発明の機能性粒子は、ドラッグデリバリーシステム（ＤＤＳ）、徐放性のマイクロカプセル（例えば、ＤＤＳのみならず、土壌改良用や農薬散布用マイクロカプセル）、温度センサ用、ｐＨセンサ用等の用途に用いることができる。

【００９１】

【図面の簡単な説明】

【図１】 本発明に係る細孔にグラフト重合体を実質的に充満している機能性粒子の断面図である。

【図２】 従来の流動槽を用いたプラズマグラフト重合装置の概略構成図である。

【図３】 本発明における山積みの粒子へのプラズマ照射の模式図である。

10

【図４】 本発明における励起ガスの真空紫外線照射の模式図である。

【図５】 本発明における真空紫外線照射により励起した中空粒子の殻表面の励起状態を説明する断面図である。

【図６】 本発明に係るプラズマ照射強度と粒子間隙サイズとの関係を説明するグラフである。

【図７】 プラズマ照射強度とグラフト重合体のグラフト長の均一性との関係を説明する図である。

【図８】 本発明に係る低グラフト重合体を実質的に充満している細孔を有するマイクロカプセル機能性粒子における温度と内包物の保持／放出の関係を説明する図である。

【図９】 本発明に係る高グラフト重合体を実質的に充満している細孔を有するマイクロカプセル機能性粒子における温度と内包物の保持／放出の関係を説明する図である。

20

【図１０】 低グラフト重合体を有するマイクロカプセル機能性粒子と未グラフト重合のマイクロカプセルとにおける温度と内包物の保持／放出の関係を示すグラフである。

【図１１】 グラフト時間と温度における内包物の放出度合いを説明するグラフである。

【図１２】 高グラフト重合体を有するマイクロカプセル機能性粒子と未グラフト重合のマイクロカプセルとにおける温度と内包物の保持／放出の関係を示すグラフである。

【図１３】 未グラフト重合マイクロカプセルと低・高グラフト重合体を有するマイクロカプセル機能性粒子とにおける温度と内包物（ビタミンＢ１２）の保持／放出の関係を示すグラフである。

【図１４】 内包物として塩化ナトリウムを用いた時の低・高グラフト重合体を有するマイクロカプセル機能性粒子の温度における内包物の放出のオン／オフの状態を説明するグラフである。

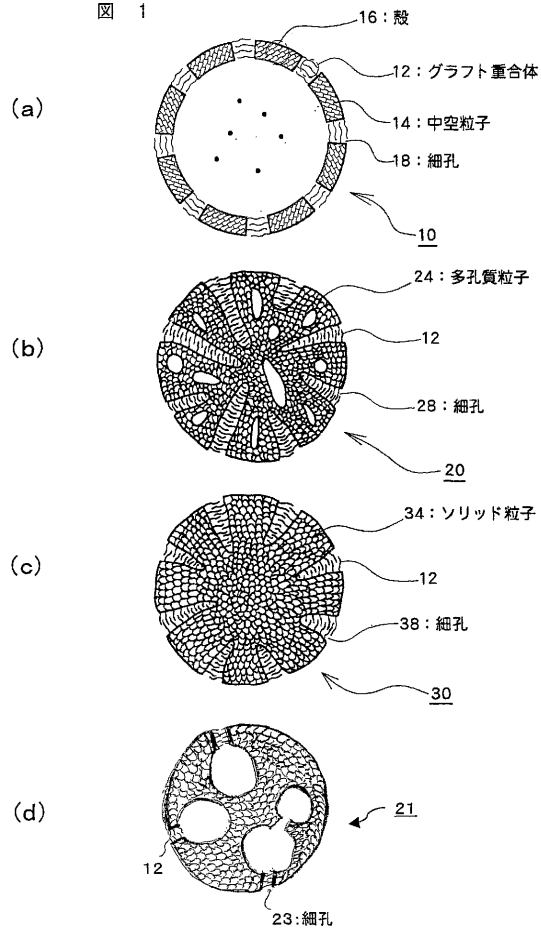
30

【図１５】 内包物としてビタミンＢ１２を用いた時の低・高グラフト重合体を有するマイクロカプセル機能性粒子の温度における内包物の放出のオン／オフの状態を説明するグラフである。

【図１６】 本発明の固定槽を用いたプラズマグラフト重合装置の概略構成図である。

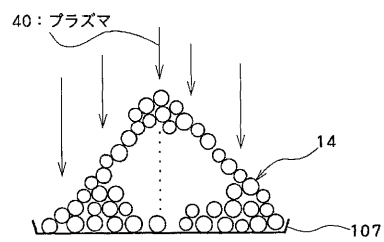
【図 1】

図 1



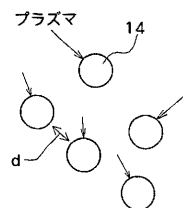
【図 3】

図 3



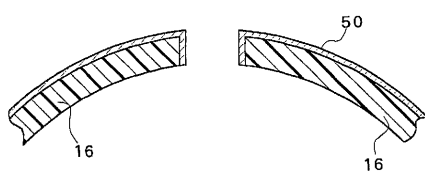
【図 4】

図 4



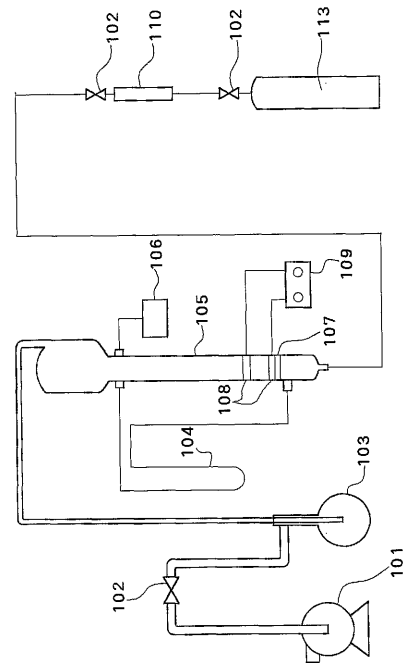
【図 5】

図 5



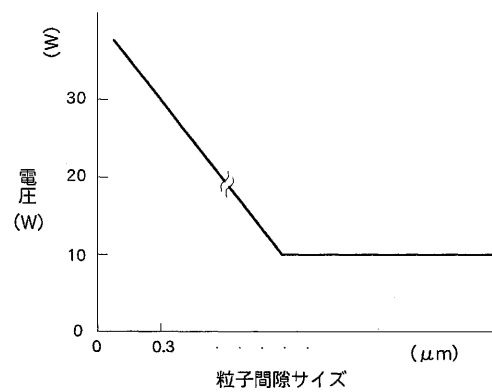
【図 2】

図 2



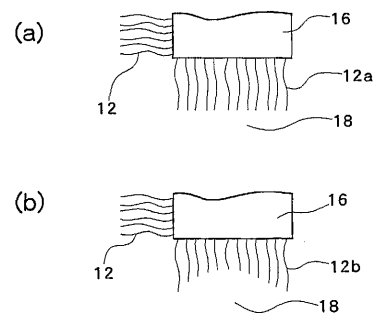
【図 6】

図 6



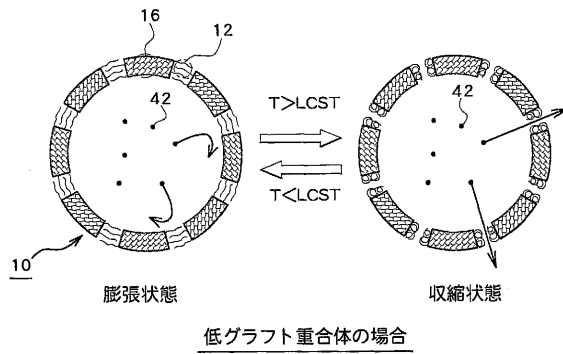
【図 7】

図 7



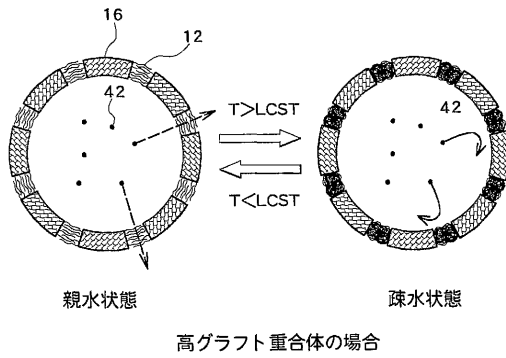
【図 8】

図 8



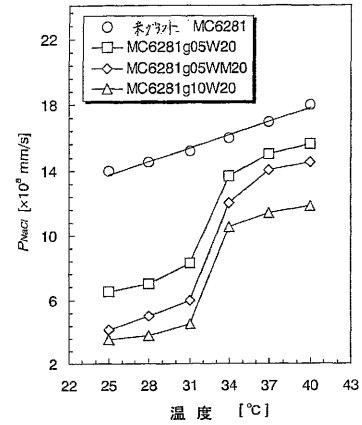
【図 9】

図 9



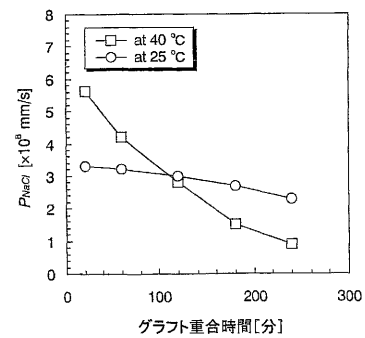
【図 10】

図 10



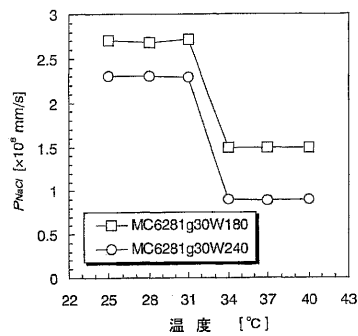
【図 11】

図 11



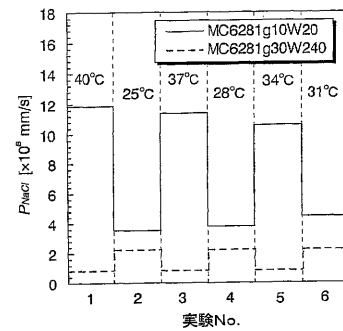
【図 12】

図 12



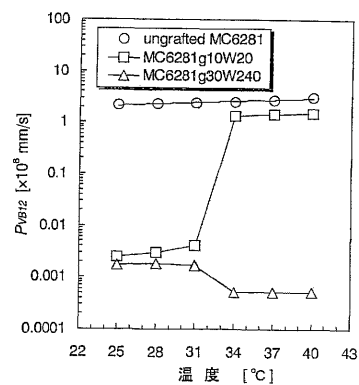
【図 14】

図 14



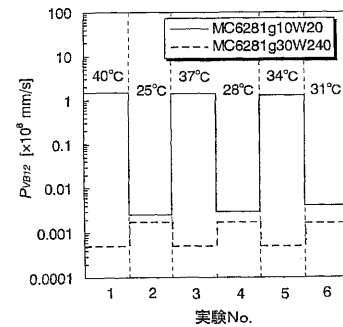
【図 13】

図 13



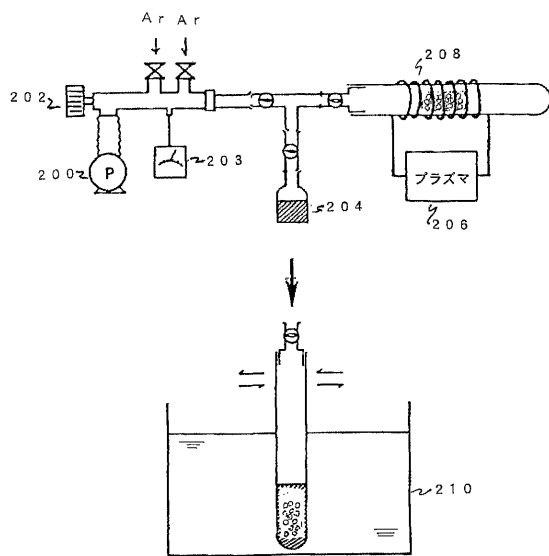
【図 15】

図 15



【図 16】

図 16



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
B 0 1 J 13/04 (2006.01) B 0 1 J 13/02 A
A 6 1 K 9/50 (2006.01) A 6 1 K 9/50

(72)発明者 チュー リョウギン
東京都文京区本郷7丁目3番1号 東京大学内
(72)発明者 朴 常燾
東京都文京区本郷7丁目3番1号 東京大学内

審査官 堀 洋樹

(56)参考文献 特開平11-130827(JP,A)
特開平05-237352(JP,A)
特開平02-229839(JP,A)
特開2001-000860(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C08J 3/00-3/28
A61K 9/00-9/72
B01J 13/04
C08F 291/00-297/08
C08J 7/00-7/18
C08J 9/00-9/42