(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
2006 年4 月13 日 (13.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/038326 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 47/02, 31/05, 31/192, 31/375, 47/48

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005008

(22) 国際出願日: 2005 年3 月18 日 (18.03.2005)

(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2004-290019 2004 年10 月1 日 (01.10.2004) JP
特願2004-290020 2004 年10 月1 日 (01.10.2004) JP
特願2004-290021 2004 年10 月1 日 (01.10.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東陶機器株式会社 (TOTO LTD.) [JP/JP]; 〒8028601 福岡県北九州市小倉北区中島二丁目１番１号 Fukuoka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮内 雅浩 (MIYAUCHI, Masahiro) [JP/JP]; 〒8028601 福岡県北九州市小倉北区中島２丁目１番１号 東陶機器株式会社内 Fukuoka (JP). 徳留 弘優 (TOKUDOME, Hiromasa) [JP/JP]; 〒8028601 福岡県北九州市小倉北区中島２丁目１番１号 東陶機器株式会社内 Fukuoka (JP).

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内三丁目２番３号 富士ビル３２３号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

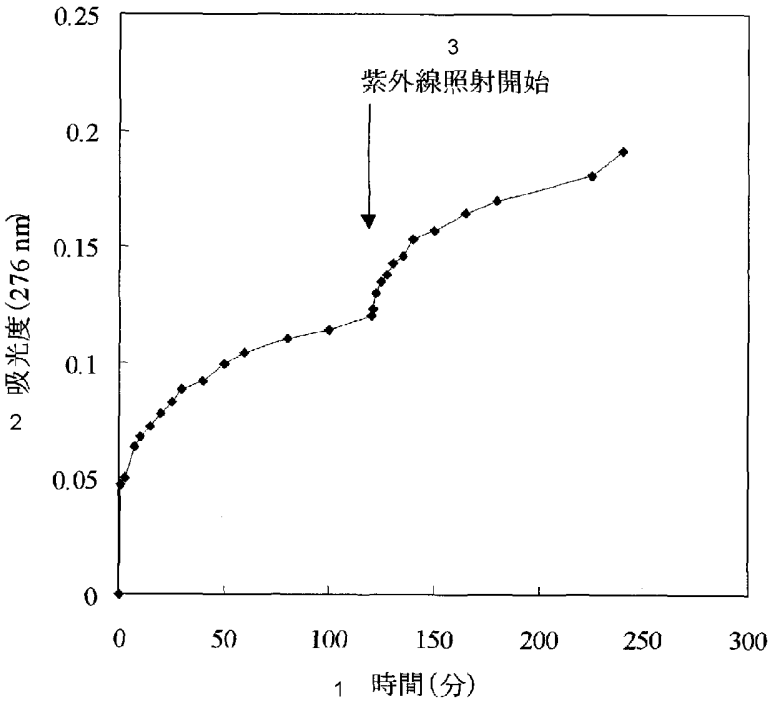
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA,

/続葉有/

(54) Title: METHOD FOR CONTROLLING RELEASE OF ACTING SUBSTANCE AND MATERIAL FOR USE THEREIN

(54) 発明の名称: 作用物質の放出制御方法およびそれに用いる材料



1 TIME (MINUTE)
2 ABSORBANCE (276 nm)
3 START OF IRRADIATION WITH ULTRAVIOLET RAY

(57) Abstract: A method for controlling the release of an acting substance which comprises providing a hollow article being made of at least one material selected from a titanium oxide, titanium hydroxide and a titanic acid salt and being packed with the acting substance, and exposing the hollow article packed with the acting substance to a stimulus from outside such as the irradiation of light or the change of pH, to thereby release the acting substance to the outside of the hollow article; and materials for use in the above method.

(57) 要約: 作用物質の放出を外部刺激により制御する方法およびそれに用いる材料が開示されている。この方法は、作用物質が充填された、酸化チタン、チタン水酸化物、およびチタン酸塩からなる群から選択される少なくとも一種の中空体を用意し、作用物質が充填された中空体に光照射やpH変化等の外部刺激を与えて、作用物質を中空体外へ放出させることにより行われる。

WO 2006/038326 A1

SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

作用物質の放出制御方法およびそれに用いる材料

発明の背景

[0001] 発明の分野

本発明は、作用物質の放出制御方法およびそれに用いる材料に関するものであり、具体的には、その内部に作用物質を充填させて、その作用物質を光照射やpH変化等の外部刺激により放出させる方法および材料に関する。このような方法および材料は、医薬品、化粧品、食品添加物、香料、および農薬等、特にドラッグデリバリー材料あるいは化粧品、の用途に好ましく利用することができる。

[0002] 背景技術

医薬品、化粧品、食品添加物、香料、および農薬等の分野において、薬剤、化粧品の美顔成分、あるいは食品の栄養成分等の作用物質を徐々にあるいは制御して放出することができる徐放性材料が知られている。例えば、薬剤の場合にあっては、作用物質を徐々に放出させることにより、薬効効果を長時間維持して、少ない薬の投与でも効果的な治療を行うことが可能となる。また、体内や血中で薬効成分の濃度が過度に上昇することが無くなるため、副作用を低減させることもできる。さらに、病原部にピンポイントで薬効成分を働かせるドラッグデリバリーシステムと呼ばれる技術も提案されている。一方、化粧品の場合にあっては、作用物質を徐々に放出することにより、美白効果等を長時間維持させることが可能となる。このような技術としては、以下のものが知られている。

[0003] A. Harada, K. Kataoka, Science, 283, 65 (1999)には、高分子ミセルを利用した徐放性材料により薬剤を徐放する技術が開示されている。この徐放性材料は、分子の会合によってできたミセルの中心部となる親水部に薬剤を担持したものである。

[0004] 特開2002-173319号には、メソポーラスシリカを用いた徐放性材料により薬剤を徐放する技術が開示されている。メソポーラスシリカは特定の細孔径を持つ複数の穴が存在しており、その穴に入りうる分子を運ぶことができる。

[0005] 特開2004-91421号には、アスコルビン酸を取り込んだ層状複水酸化物を利用した化粧料が開示されている。この化粧料にあっては、複水酸化物の層間にアスコルビ

ン酸が内包されるため、アスコルビン酸を安定に存在させることができる。

[0006] 一方、生体適合性が高い物質としてチタン系の酸化物が知られている。従来、チタン系の酸化物で特定の細孔径を持つ物質の合成は、出発原料が不安定のため困難とされてきたが、近年、水熱合成法による酸化チタンないしチタン酸の中空状ファイバの合成が報告されている(例えば、特開平10-152323号およびL. M. Peng et al., Adv. Mater. 14, 1208 (2002)参照)。

発明の概要

[0007] 本発明者らは、今般、酸化チタン、チタン水酸化物、およびチタン酸塩からなる群から選択される少なくとも一種の中空体内にある種の作用物質を充填させておくと、光照射やpH変化等の外部刺激を与えることにより作用物質が中空体外へ放出される、すなわち作用物質の放出を外部刺激により制御できるとの知見を得た。

[0008] したがって、本発明は、作用物質の放出を外部刺激により制御することをその目的としている。

[0009] そして、本発明による作用物質の放出制御方法は、

作用物質が充填された、酸化チタン、チタン水酸化物、およびチタン酸塩からなる群から選択される少なくとも一種の中空体を用意し、

該作用物質が充填された中空体に外部刺激を与えて、前記作用物質を前記中空体外へ放出させること

を含んでなるものである。

[0010] また、本発明による作用物質の放出制御材料は、酸化チタン、チタン水酸化物、およびチタン酸塩からなる群から選択される少なくとも一種の中空体と、該中空体の内部に充填される作用物質とを含んでなるものである。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]例3において測定された、各種pHにおける中空ファイバのゼータ電位を示す図である。

[図2]例4において測定された、各種pHにおけるメチレンブルー放出特性を示す図である。

[図3]例5において測定された、各種pHにおけるイブプロフェン放出特性を示す図で

ある。

[図4]例6において測定された、各紫外線照射時間におけるアスコルビン酸放出特性を示す図である。

[図5]例6において測定された、各紫外線照射時間におけるビナフタレンジオール放出特性を示す図である。

[図6]例7において測定された、アミンイオンの分子長の2倍値(2R)と、アルキルアミンの固定化量との関係を示す図である。

[図7]例8において撮影された、シランカップリング剤が固定化された中空ファイバの写真である。

[図8]例9において測定された、アルキルアミンが固定化された中空ファイバのFT-IRを示す図である。

[図9]例10において得られた作用物質が固定化された中空ファイバの写真である。

[図10]例10において得られた作用物質が固定化された中空ファイバの反射率を示す図である。

[図11]例11において行われたメチレンブルーの染色試験の結果を示す図である。

発明の具体的説明

[0012] 作用物質の放出を制御する方法および材料

本発明による作用物質の放出制御方法にあっては、まず、酸化チタン、チタン水酸化物、およびチタン酸塩からなる群から選択される少なくとも一種の中空体を用意する。次に、この中空体内に作用物質を充填する。すなわち、中空体の開口部を介して、放出を制御(コントロールドリリース)するためのある種の作用物質を充填させることができる。こうして中空体内に予め充填された作用物質の多くは、中空体内に収容、固定、あるいは付着されて放出が妨げられるため、中空体内に長時間保持されることができる。このとき、コントロールドリリースを妨げない程度の放出速度であれば、作用物質の一部が徐々に緩やかに放出可能とされていてもよい。なお、作用物質を中空ファイバ内に保持させることで、中空体によるマスキング効果により作用物質の熱的化学的な変質をある程度防止することも期待される。

[0013] そして、この中空体に光照射やpH変化等の外部刺激を与えることにより、作用物質

を中空体外へ放出させる。すなわち、それまで行われていなかった作用物質の中空体外への放出が開始されるか、またはそれまでは徐々に緩やかに行われていた作用物質の放出がより迅速に行われるようになる。したがって、作用物質の機能を最も発揮させたいタイミングで外部刺激を与えて作用物質の放出を促進させることにより、その作用物質の機能を最適なタイミングで最大限利用することができる。このため、本発明の方法および材料は、特定のタイミングで作用物質の機能を発揮させることが望まれる用途、例えば、ドラッグデリバリーシステム、化粧品、および食品添加物等の用途への利用価値が高いと言える。

[0014] 中空体

本発明に用いる中空体は、酸化チタン、チタン水酸化物、およびチタン酸塩から選ばれる少なくとも一種で構成され、作用物質の充填および放出が可能な開口部を有する形状であれば限定されないが、中空ファイバを用いるのが好ましい。この中空ファイバとしては、例えば特開平10-152323号およびL. M. Peng et al., Adv. Mater. 14, 1208 (2002)に開示されるものを利用することができ、これらの文献の開示内容は本明細書の開示の一部とされる。本発明に用いる中空体の構成材料は、光照射やpH変化等の外部刺激に対して応答性を有するものであるため、外部刺激に従い内部に充填された作用物質を放出することが可能である。また、これらの材料は、分散性が高く、無毒で生体適合性の高い材料として知られているため、ドラッグデリバリーシステム、化粧品、および食品添加物等の用途に適している。

[0015] 本発明の中空体に使用可能な酸化チタンとしては、結晶質および非晶質のいずれであってもよいが、結晶質酸化チタンが好ましい。結晶質酸化チタンの好ましい例としては、ルチル型、アナターゼ型、ブルッカイト型、およびTiO2(B)が挙げられ、より好ましくは光触媒活性が最も高いアナターゼ型酸化チタンである。また、酸化チタンはTi_2O_3やTi_3O_5などの還元体あるいはこの還元体が規則的に配列したマグネリ相を含むものであってもよい。チタン酸塩の好ましい例としては、三チタン酸、四チタン酸、五チタン酸、六チタン酸、七チタン酸、八チタン酸等のプロトンを含む多価チタン酸や、チタン酸カリウム、チタン酸カルシウム、チタン酸セシウム、チタン酸ナトリウム、チタン酸マグネシウム、チタン酸アルミニウム、チタン酸ストロンチウム、およびチタン酸

バリウム等の多価チタン酸塩が挙げられる。

[0016] 本発明における中空ファイバの形状は、長軸方向の両端に作用物質の充填および放出が可能な開口部を有する形状であれば限定されないが、巻物状の層状形状であるのが好ましい。本発明の好ましい態様によれば、中空ファイバとして、巻物状の層状のチタン酸塩を用いるのが、低コストで大量合成することができ、しかも、均一な細孔径、大きな比表面積、無毒性、および高い生体適合性を有することから好ましい。また、巻物状の層状のチタン酸塩は、結晶性を高めて熱的化学的安定性を向上させるため、熱処理を施したものであってよく、その際の好ましい熱処理温度は50℃ー600℃である。

[0017] 本発明に用いる中空ファイバの好ましい内径は、1nmー50nmであり、より好ましくは3nmー8nmである。この範囲内であると、材料はナノ構造を有するため溶媒への分散性に優れ、その結果、外部刺激を与えた際の作用物質の放出をより効率良く行なうことができる。中空ファイバの内径は、透過型電子顕微鏡(TEM)を用いた直接観察、あるいはBET法による細孔径分布の測定により知ることができる。本発明のより好ましい態様によれば、中空ファイバのサイズは、3ー8nmの内径、8ー30nmの外径、および100nmー1μmの長さの範囲内であるのが好ましい。このような中空ファイバの製造方法は限定されないが、酸化チタン粒子を水酸化ナトリウム水溶液中において水熱処理することにより好ましく作製することができる。

[0018] 本発明の好ましい態様によれば、中空体はその化学構造内に酸素以外のアニオンを含むものであることができ、例えば、中空体の酸素位置を酸素以外のアニオンで置換する、格子間に酸素以外のアニオンが割り込ませる、あるいは中空体の粒界部に酸素以外のアニオンが配置されるものであってよい。これにより、中空体の光触媒活性を可視光により発現させたり、表面の固体酸性度を上げて修飾分子との結合力を高めたりすることができる。

[0019] 本発明の好ましい態様によれば、中空体にPt, Pd, Ag, Cu, Au, Ni等の金属を担持させることができる。これにより、光照射時に光励起された電子正孔対を効率的に分離させて、親水化活性や酸化分解活性を増大させることができる。また、中空体にAgやCuを担持した場合には、上記効果に加えて、抗菌性も発揮させることができる。

[0020] 本発明の好ましい態様によれば、中空ファイバの開口部の両端に分子扉のような開閉機構を付与することにより、作用物質の徐放速度を精密に制御してもよい。分子扉を構成する材料の好ましい例としては、金微粒子;CdS、CdSe等の量子ドット;アゾベンゼン、スピロピラン、クマリン等の光異性材料が挙げられる。例えば、光異性材料を使用した場合には、光照射の波長によって分子扉の開閉を制御することが可能となる。また、化学的処理によって扉に相当する物質を外し、内包されている作用物質を放出させることもできる。

[0021] 作用物質

本発明において、中空体内には作用物質を充填させる。作用物質を中空体に充填できる限りその方法は限定されないが、作用物質を含む溶液に中空体を浸漬することにより簡便に行うことができる。

[0022] 本発明に用いる作用物質は、中空体内に充填させることができ、かつ、光やpH変化等の外部刺激によって中空体外に放出可能な物質であれば限定されず、薬剤、化粧料(美顔成分)、栄養剤、香料、農薬、および肥料等の各種の物質が使用可能である。したがって、作用物質の大きさは、中空体の内径よりも小さいことが望まれる。

[0023] 薬剤の好ましい例としては、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メソトレキセート、シクロホスファミド、塩酸ダウノルビシン、アドリアマイシン、塩酸イダルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、アクチノマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、ネダプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、塩酸イリノテカン等の抗がん剤;ペニシリン系、マクロライド系、ニューキノロン系、テトラサイクリン系等の抗菌剤;ラミブジン、ネルフィナビル、インジナビ、サキナビル、インターフェロン、アマンタジン、アシクロビル等のウイルス治療薬;ニュープロレリン、ブセレリン、ゴセレリン、トリプトレリン、ナファレリン等のホルモン疾患治療薬;イブプロフェン等の鎮痛薬等が挙げられる。化粧料(美顔成分)の好ましい例としては、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンF、ビタミンK等のビタミン類;アントシアニン;コラーゲン;ヒアルロン酸;カルコン誘導体等が挙げられる。好ましい経口用の栄養剤の例としては、ドコサエキサエン酸、エイサコペンタエン酸、リノール酸、γ-リノレン酸、α-リノレン

酸、月見草油、ボラージ油、レシチン、オクタコサノール、ローズマリー、セージ、γ－オリザノール、β－カロチン、パームカロチン、シソ油、キチン、キトサン、ローヤルゼリー、プロポリス、ギムヘマ、ヘム鉄等が挙げられる。香料の好ましい例としては、オレンジ、ライム、レモン、グレープフルーツなどの柑橘類精油や花精類;ペパーミント油、スペアミント油、スパイス油などの植物精油;コーラナッツ、コーヒー、ワニラ、ココア、紅茶、緑茶、香辛料、各種動植物由来のフレーバー等が挙げられる。農薬の好ましい例としては、各種の殺虫剤、昆忌避剤、殺菌剤、除草剤、殺鼠剤、植物成長調整剤等が挙げられる。肥料の好ましい例としては、硫安、硝案、硝酸ソーダ、硝酸石灰、硫酸カリ、塩化カリ、硫酸カリ苦土、可溶性等が挙げられる。

[0024] 本発明の好ましい態様によれば、作用物質として、中空体の内壁に脱水縮合により結合可能な物質を用いるのが好ましい。これにより、作用物質が中空体の内壁に脱水縮合で結合されることができ、かつ、光照射に応じて発現する中空体の光触媒活性により上記結合が分解されて作用物質を外部に放出させることができる。

[0025] 本発明のより好ましい態様によれば、中空体の内壁に脱水縮合で結合可能な作用物質として、水酸基を有する分子を使用するのが好ましい。これにより、中空体の光触媒活性による作用物質自体の分解を防止することができる。すなわち、水酸基が中空体の水酸基と脱水縮合して形成される結合は比較的弱く光触媒活性により容易に分断されるため、作用物質の水酸基が再生可能な形で放出される。

[0026] 本発明のさらに好ましい態様によれば、中空体の内壁に脱水重縮合で結合している作用物質として、ジオール基を有する分子を使用するのが好ましい。この分子は水に溶かした場合は無色透明であるが、ジオール基に含まれる2個の水酸基の双方が中空ファイバと脱水重縮合すると、界面準位により着色する。したがって、結合していると着色し、脱離すると無色化するため、着色の度合いを作用物質が放出したかどうかを確認するためのインジケーターとして利用できる。また、化粧用ファンデーションの用途にあっては、ジオール基を有する作用物質を結合させることで人肌に近い色合いを出すことができる。ジオール基を有する分子の好ましい例としては、カテコール、メチルカテコール、ターシャリーブチルカテコール等のカテコール類;ジハイドロキシシクロブテンジエン;アスコルビン酸;ドーパミン;アリザリン;およびビナフタレンジオ

ールが挙げられ、より好ましくはアスコルビン酸である。特に、L-アスコルビン酸はビタミンCとも呼ばれ、薬理作用や免疫増強作用を有するとともに、美白作用やしわ防止などにも大きな効果があることが知られている。したがって、中空ファイバ内に作用物質としてL-アスコルビン酸を充填させておくことで紫外線の照射に応じてL-アスコルビン酸を放出させることができ、その結果、紫外線により生じ得る皮膚のダメージを、放出されるL-アスコルビン酸によって効率的に抑制することができる。

[0027] 本発明の別の好ましい態様によれば、作用物質として、電荷をもつ分子または粒子を用いることもできる。中空体の表面は多くの酸化物や水酸化物と同様、酸性ではカチオン性、アルカリ性ではアニオン性となることから、pHを変化させることで表面の電荷状態を変化させることができる。そして、作用物質が電荷を帯びていると中空体の表面との間にクーロン力による引力または斥力が働くため、中空体と作用物質との間に斥力が働くようにpHを変化させることにより、内部に充填してある作用物質を外部に放出させることが可能となる。

[0028] 外部刺激

本発明にあっては、作用物質が充填された中空体に何らかの外部刺激を与えることにより、作用物質を中空体外へ放出させることができる。本発明に用いることができる外部刺激としては、作用物質の中空体外への放出に寄与し得るものであれば限定されないが、好ましくは光照射またはpH変化が挙げられる。

[0029] 本発明の好ましい態様によれば、外部刺激として、中空体の光励起を伴う光照射を使用することができる。本発明に用いる中空体は光触媒活性を有することができるため、紫外線の照射により、表面で酸化還元反応が生じる。この反応によって中空体と作用物質との間の結合(例えば脱水縮合)が分解され、作用物質が外部に放出される。光照射を行うための好ましい光源としては、蛍光灯、ブラックライト、殺菌ランプ、白熱電球、低圧水銀ランプ、高圧水銀ランプ、キセノンランプ、水銀-キセノンランプ、ハロゲンランプ、メタルハライドランプ、LED(白色、青、緑、および赤)、レーザー光、および太陽光等が挙げられる。また、ドラッグデリバリー等の生体内において作用物質を放出させる用途にあっては、生体内への光照射は、体外に当てて光を体内に透過させること、導光ファイバを用いて経口から内臓に向けて照射すること、または導光

ファイバを直接生体組織に挿入して照射することのいずれであってもよい。

[0030] 本発明の別の好ましい態様によれば、外部刺激として、pHの変化を用いることができる。本発明に用いる中空体の表面は、酸性下でカチオン性、アルカリ性下でアニオン性となることから、pHを変化させることで表面の電荷状態を変化させることができる。例えば、中空体として巻物状の層状のチタン酸塩を用いる場合、等電点におけるpHが5.5となるので、この値よりも低いpH領域ではカチオン性、高い領域ではアニオン性となる。そして、作用物質が電荷を帯びていると中空体の表面との間にクーロン力による引力または斥力が働くため、中空体と作用物質との間に斥力が働くようにpHを変化させることにより、内部に充填してある作用物質を外部に放出させることが可能となる。例えば、作用物質がカチオン性であれば、中空体の表面をカチオン性にすることで作用物質を放出させることが可能となる。一方、作用物質がアニオン性であれば、中空体の表面をアニオン性にすることで作用物質を放出させることができる。

[0031] 外部刺激としてpHの変化を用いる上記態様は化粧料の用途に適しており、例えば、発汗や雑菌の増殖によって変化する肌のpHに応じて薬理効果のある作用物質を放出させることにより、肌のコンディションに応じて適切に化粧効果を発揮させることが可能となる。また、この態様は医薬の用途にも適しており、例えば、胃酸との接触によるpH変化に応じて胃薬を放出させることにより、効果的な胃の治療が可能となる。このとき、電荷を帯びた作用物質は、中空体の内径よりも小さい大きさの粒子状物質に薬剤を担持させたものであってもよい。

[0032] 修飾分子

本発明の好ましい態様によれば、使用環境や作用物質の種類に応じ、中空体の内壁および外壁の少なくともいずれか一方の表面に固定化された修飾分子をさらに備えてなることができる。内壁および外壁に修飾する物質は、同一物質および異なる物質のいずれであってもよい。この修飾分子はリンカー部および主鎖部を有しており、リンカー部が中空体の表面に結合される。修飾分子を中空体の外壁に結合することによって、使用環境における分散性を高めたり、がん細胞などの悪性組織に対する能動的ターゲッティング等として機能させたりすることができる。一方、作用物質と親和性の高い修飾分子を内壁に結合することで、作用物質を高密度に充填することが可

能となる。また、中空体の内壁に修飾分子を結合することで、作用物質と中空体間の相互作用が変化するため、作用物質の放出速度を速めたりあるいは遅くしたりすることが可能となる。

[0033] 本発明のより好ましい態様によれば、修飾分子のリンカー部と中空体の表面とは、共有結合、水素結合、イオン結合、および配位結合からなる群から選択される少なくとも一つの結合で固定化されるのが熱的化学的な安定性が高いため好ましい。修飾分子の結合は中空体の表面の一部を覆うように形成されてもよいし、その全てを覆うように形成されてもよい。

[0034] 修飾分子のリンカー部の好ましい例としては、カルボンキシル基、リン酸基、スルホン基、水酸基、アミノ基、ピリジン、アセチルアセトン等のジケトン類、ポリエチレングリコール等のエチレンオキサイド類、シロキサン類、およびこれらの組合せが挙げられる。これらの官能基は中空体との間の結合力が高い。

[0035] 本発明の材料を水中に分散させて使用する場合、修飾分子の主鎖部の好ましい例としては、ポリカチオンおよびポリアニオン等のポリマーが挙げられ、より好ましくは、ポリエチレンイミン、ポリエチレングリコール、ポリアリルアミン、ポリアリルアルキルアンモニウム、ポリアクリル酸、ポリエチレングリコール等、およびこれらの共重合体が挙げられる。

[0036] 本発明の材料を有機溶媒中に分散あるいは水中に浮揚させて使用する場合、中空体の外壁を疎水性とするため、主鎖部が疎水性構造を有する修飾分子を使用することが好ましい。主鎖部が疎水性構造を有する修飾分子の好ましい例としては、アルキル鎖、フッ素樹脂、および芳香族系分子を含む物質が挙げられ、より好ましくは、長鎖状のシランカップリング剤やアルキルアミンが挙げられる。これらの修飾分子は中空体の表面に容易かつ強固に結合することができる。特に、シランカップリング剤を用いた場合、シランに修飾された親水部の官能基と中空ファイバとの間で脱水中縮合が起き、共有結合で強く結合される。また、シランカップリング剤は中空体の光触媒活性によっても分解されにくく、安定である。

[0037] 本発明の材料を生体内細胞または医療用途に使用する場合、修飾分子の主鎖部を分解対象物質の能動的ターゲッティングとして機能させることができる。例えば、生

体内のガン等の悪性組織を分解するため、細胞との親和性の高い主鎖部を選択することにより、細胞内への中空体の取り込みが容易となる。細胞との親和性の高い主鎖部の例としては、ポリエチレングリコール、キチン、キトサン等が挙げられる。本発明の好ましい態様によれば、修飾分子の主鎖部または主鎖部に結合させる物質として、生体内の悪性物質と特異的に結合可能なタンパク質を用いることにより、分解対象物質の能動的ターゲッティングを効果的に機能させることができる。このようなタンパク質の例としては、抗体、リガンド、レセプター、ポリペプチド、オリゴペプチド、およびアミノ酸が挙げられる。また、本発明の別の好ましい態様によれば、修飾分子の主鎖部または主鎖部に結合させる物質として核酸を使用することにより、核酸の塩基配列に応じて生体内の病原遺伝子や病原物質への高い選択吸着能を発揮させることができる。

[0038] 本発明の材料を化粧品として使用する場合、水落ちや汗落ちを防ぐために、修飾分子の主鎖部として両親媒性の分子を用いるのが好ましい。このような両親媒性の分子は水とも油とも親和性が高いため、肌への付着性も良く、汗落ちしにくい。好ましい両親媒性の分子は、親水基と疎水基の双方を含んでなる分子である。両親媒性の分子の親水基の好ましい例としては、カルボンキシル基、リン酸基、スルホン基、水酸基、アミノ基、ピリジン、アセチルアセトン等のジケトン類、およびポリエチレングリコール等のエチレンオキサイド類が挙げられる。両親媒性の分子の疎水基の好ましい例としては、アルキル、フッ素樹脂、および芳香族系分子が挙げられる。本発明の好ましい態様によれば、難分解性の主鎖部を持つ修飾分子を中空体の外壁に修飾させることにより、皮膚と接触する外壁部の光触媒活性を抑制することができ、光触媒反応によって生成した活性酸素による肌へのダメージを抑制することができる。難分解性の主鎖部を持つ修飾分子の好ましい例としては、シランカップリング剤やアルキルアミン等が挙げられる。

[0039] 本発明の材料において、修飾分子の中空体への結合はいかなる方法によって行ってもよく限定されないが、修飾分子を含む溶媒に中空体を浸漬することにより簡便に行うことができる。このとき、結合を促進するため、加熱処理、あるいは酸やアルカリ等を用いた化学処理を行ってもよい。これにより、修飾分子の分子長に依存して、中空

体の内壁および外壁の双方、または外壁のみに修飾分子を結合させることができる。

[0040] 中空ファイバの内壁および外壁の双方に長鎖の修飾分子を結合させる場合、修飾分子の分子長(R)の2倍(2R)を中空ファイバの内径よりも小さく設計するのが好ましい。一般的に、修飾分子は極性を有するため、多くの界面活性剤と同様、中空ファイバの中でミセルを形成し得る。中空ファイバの内部において、修飾分子の親水部が中空ファイバ側へ固定化され、疎水部が中空ファイバの中心に向かって配向する構造をとり、いわゆる「ロッドライクミセル」を形成する。このロッドライクミセルの径は修飾分子の長さ(R)の2倍(2R)に相当するため、内壁にミセルを形成させるためには、2Rの値が中空ファイバの内径よりも小さいことが望ましい。このように内径を設定することで、修飾分子を中空ファイバの内部まで結合させることが可能となる。例えば、中空ファイバの内径が3.5nmである場合、修飾分子の2Rは3.5nmよりも小さく設計する。

[0041] 一方、修飾分子を中空ファイバの外壁のみに結合させる場合、修飾分子の分子長(R)の2倍(2R)を前記中空ファイバの内径よりも大きく設計する。例えば、中空ファイバの内径が3.5nmである場合、修飾分子の2Rは3.5nmよりも大きく設計する。ミセル形成時の分子の大きさに相当する修飾分子の長さの2倍(2R)が中空ファイバの内径よりも大きいと、内壁にミセルを形成しにくくなり、外壁のみに修飾分子が結合する。

[0042] 中空ファイバの内壁のみに修飾分子を結合させる方法としては、上述の方法により修飾分子を内壁および外壁の双方に結合させた後に、酸またはアルカリ処理等の化学的処理や、アルゴンスパッタリング等のプラズマエッチングによって、外壁に結合した修飾分子のみを除去することにより行うことができる。

[0043] 修飾分子を中空体に結合するための上記以外の別の方法としては、CVD、PVD、真空蒸着、レーザーアブレーション、イオンプレーティング、およびスパッタ等の乾式コーティング法が挙げられる。

[0044] 中空体と修飾分子との化学結合の有無は、FT-IRやNMR等の機器分析により確認することができる。例えば、修飾分子がアルキルアミンの場合、フリーのアミンイオンと中空ファイバに吸着させたアミンイオンとのNH伸縮振動をFT-IRで測定することにより、化学結合の有無を判定することができる。すなわち、フリーのアミンイオンにて3300cm-1付近に観察されるNH伸縮振動が、中空ファイバに化学結合すると低波数

側にシフトする。また、化学結合の有無を中空ファイバのOH基の伸縮振動を測定することにより確認することもできる。すなわち、中空ファイバのOH基に修飾分子が化学結合すると中空ファイバにもともと存在していた化学吸着したOH基からの信号が消失することから、この信号の消失の有無を確認することにより中空ファイバと修飾分子との化学結合の有無を確認できる。

[0045] 使用形態

本発明による作用物質が充填された中空体は、そのままの形態でも使用可能であるが、用途に応じて、水、有機溶媒、および油脂等の分散媒に分散させるか、または基材に担持させることにより好ましく使用することができる。

[0046] 本発明の好ましい態様によれば、分散媒としてアミン水溶液を用い、かつ中空体を構成するチタン含有化合物の内部ないし表面にプロトンが付加されてなるのが好ましい。これにより、中空体の電気的中性が保たれて凝集の駆動力となる静電エネルギーを低くなり、本発明の材料を高い分散性で分散媒に分散させることができる。したがって、外部刺激により作用物質の中空体外への放出をさらに促進することができる。

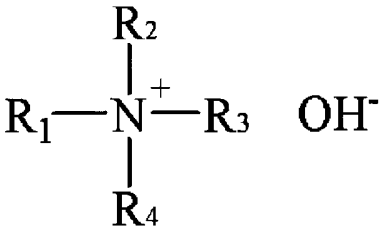
[0047] この分散液は、中空体を酸水溶液に接触させた後、アミン水溶液に分散もしくは添加させることにより容易に得ることができる。すなわち、中空体は酸水溶液との接触によってその内部および表面にプロトンが付加されて安定化し、アミン水溶液によって高度に分散される。

[0048] プロトンが付加された中空体は、従来の酸化チタンよりも強いアニオン性を示し、好ましくは等電点におけるpHが3ー6であり、より好ましくはpH5ー6である。このようなプロトンが付加された中空体は、等電点でのpHが6ー7である従来の酸化チタンコロイドと比較して、中性領域の分散性に優れる。中空体にプロトンを付加する方法として、中空体を酸水溶液と接触させることにより行うのが好ましく、使用可能な酸の例としては、硝酸、塩酸、硫酸、過塩素酸、フッ酸、臭素酸、沃素酸、亜硝酸、酢酸、および蓚酸が挙げられる。中空体と酸水溶液と接触させる際の温度は、0ー100℃であるのが好ましく、より好ましくは10ー50℃である。中空体に対するプロトン付加量は、赤外分光法(IR)、昇温脱離法(TDS)、あるいはCHNコーダで分析することができる。例え

ば、CHNコーダで分析により得られた中空体中の水素濃度が3%以上であった場合、従来のアナターゼ型酸化チタンに含まれる水素の量である約1%よりも高いことから、水素の濃度1.5%以上でプロトンが付加されたものと見なすことができる。

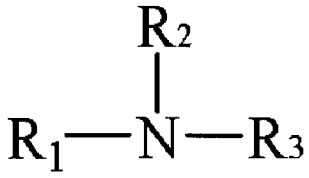
[0049] 本発明において分散媒に用いることができるアミン化合物の好ましい例としては、(i)下記式で表される第4級アミン化合物:

[化1]



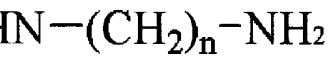
[0050] [式中、R1、R2、R3及びR4は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1ー18のアルキル基、または炭素数1ー18のアリール基である];(ii)下記式で表わされる第3級アミン化合物:

[化2]



[0051] [式中、R1、R2及びR3は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1ー18のアルキル基、または炭素数1ー18のアリール基である];(iii)分子中に複数のアミン部位が存在するポリアミン化合物、例えば、下記式で表されるジアミン化合物:

[化3]



[0052] [式中、nは1ー10の整数である];および(iv)アミン部位が分子中に多数存在しうる高分子アミン、例えば、ポリジアリルジメチルアミン(PDDA)、ポリエチレンイミン(PEI)、およびポリアリルアミン(PAA)が挙げられる。

[0053] 本発明における中空体分散液のpHは限定されず、広いpH領域にわたって安定な分散性を確保することができる。アルカリ性の分散液を用いる場合、溶液中のアミン化合物の濃度は0．001ー10Mとするのが好ましく、より好ましくは0．01ー2Mである。また、中性の分散液を用いることもできる。すなわち、等電点が通常はpH7付近に存在する従来の光触媒材料（例えば酸化チタン）とは異なり、プロトンが付加された中空体の好ましい等電点はpH3ー6の弱酸性領域に存在するため、この中空体は中性領域においても分散が可能となる。さらに、酸性の分散液も使用可能である。これは、中空体のより好ましい等電点がpH5ー6であることから、溶液のpHを1ー5とすれば、中空体同士の静電反発が生じて好適に分散可能となるためである。

[0054] 本発明の好ましい態様によれば、本発明の分散液がバインダー成分を更に含んでなることにより、基材に塗布するためのコーティング剤とされてもよい。バインダーとしては、シロキサン結合を有する物質またはフッ素樹脂エマルジョンを好ましく使用することができる。

[0055] 本発明の好ましい態様によれば、本発明の分散液またはコーティング剤中における固形分濃度は10%以下とするのが好ましい。この範囲内であれば、分散性が高く、沈殿を生じることなく、室温で長期間安定である。

実施例

[0056] 以下、本発明を実施例に基づき具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

[0057] 例1：中空ファイバの作製

酸化チタン粉末（商品名F6、昭和電工（株））0．64gを10M水酸化ナトリウム水溶液80mlに投入し、ガラス棒にて1分間攪拌して、白色懸濁液を得た。この白色懸濁液を100mlフッ素樹脂製容器に入れ、このフッ素樹脂製の容器をさらにステンレス製容器に入れた。乾燥器の中にこのステンレス容器を入れて、110℃で20時間保持した。反応終了後、室温までステンレス容器を自然放冷させ、白色沈殿物を含む溶液を回収した。

[0058] この白色沈殿物を含む溶液に以下の洗浄工程を行った。まず、スポイトを用いて上記溶液から上澄み液を除去した。残った白色沈殿物に0．1M塩酸水溶液100mlを

少量ずつ添加した。塩酸水溶液を全量添加した後、室温(20℃)で3時間静置して上澄み液を除去した。この洗浄工程を合計3回行い、上澄み液がpH7以下であることを確認した。これらの中和操作の後、残った白色沈殿物を蒸留水で2回洗浄することにより白色粉末を得た。この得られた粉末を＃1試料とする。

[0059] この白色粉末を走査型透過電子顕微鏡(日立製作所(株)、STEM S-5200)を用いて15万倍の倍率で観察した。その結果、得られた白色粉末が中空ファイバの集合体であり、各ファイバの中心部は直径3.5nmの中空構造になっていることを確認した。

[0060] また、XRD(マック・サイエンス製、MXP-18)を用いて白色粉末の結晶構造を解析した。その結果、白色粉末の結晶構造は、チタン酸構造であることが判明した。

[0061] さらに、比表面積／細孔分布測定装置(アサップ2000,マイクロメリティックス社製)を用いて白色粉末を解析した。その結果、細孔径分布については中空ファイバの内径3.5nmに相当する急峻なピークが観察され、比表面積は78m^2/gであった。

[0062] 例2:<u>中空ファイバが担持された薄膜の作製</u>

例1で得られた＃1試料の粉末を2M硝酸水溶液64ml中に添加し、室温で15時間マグネティックスターラーによって攪拌して、半透明溶液を得た。この半透明溶液を遠心分離機(佐久間製作所(株)、M200-IVD)により5000rpmにおいて30分間遠心分離を施し、プロトンを付加した白色ゲルを得た。この白色ゲルを0.1Mの水酸化テトラブチルアンモニウム水溶液に加え、室温で24時間、マグネティックスターラーを用いて攪拌して、半透明な溶液を得た。この溶液に100mmolの塩酸をさらに加えてpHが9.5になるように調整して、中空ファイバが分散した水溶液を得た。

[0063] 一方、基材として石英ガラス(東芝ガラス、T-4040)を用意した。この基材を熱濃硫酸中に浸し、基材表面に付着した有機物を除去した後、純水で洗浄した。この基材をポリエチレンイミン(和光純薬工業、平均分子量:10000)の0.25wt%の水溶液に10分間浸漬した後、純水で洗浄した。

[0064] こうして洗浄された基材を、中空ファイバを含む溶液中に10分間浸漬して、純水で洗浄した。この基材をさらにポリ塩化ジアリルジメチルアンモニウム(PDDA:Aldrich社製、平均分子量:100000ー200000)の2wt%水溶液に10分間浸漬して、純水で洗浄し

た。以後、中空ファイバを含む溶液とPDDA水溶液への浸漬および洗浄を繰り返して、5層の中空ファイバの層を有してなる薄膜を作製した。

[0065] 得られた薄膜に紫外線を照射して、層間のカチオン性ポリマーを分解して除去した。この紫外線の照射は、200Wの水銀-キセノンランプ(林時計工業製、LA-210UV)を用いて24時間行った。得られた薄膜の断面を走査型電子顕微鏡(日立、S-4100)で観察したところ、膜厚は50nmであった。

[0066] 例3:中空ファイバのゼータ電位の測定

各種pHにおける中空ファイバのゼータ電位を、電気泳動光散乱光度計(型名:ELS-6000、大塚電子製)を用いて測定した。この測定に用いた試料液は、例2で作製した中空ファイバが分散した水溶液1mgを、200gの10mmol/Lの塩化ナトリウム水溶液に滴下し、さらに10mmol/Lの塩酸および水酸化ナトリウムを使用してpHの調節を行うことにより作製した。

[0067] その結果は図1に示される通りであった。ゼータ電位が0になるpHが等電点である。この結果、本発明の中空ファイバの等電点におけるpHは5.5となった。

[0068] 例4:pHの変化による作用物質(メチレンブルー)の放出

例2で得られた薄膜(1.5cm×2.5cm)を1mMのメチレンブルー水溶液に室温で15時間浸漬した後、暗所で乾燥させた。このメチレンブルーが吸着した薄膜を5mLのpH1.0および6.0に調節された各水中に、暗所にて浸漬して、水中のメチレンブルーの濃度変化(660nmでの吸光度の変化)を分光光度計(島津製作所、UV-3150)を用いて測定した。pHの調整は塩酸を用いて行われ、pH 6.0の水はHClを添加しないことにより、pH 1.0の水はHClを添加することにより得た。

[0069] 結果は図2に示される通りであった。図2に示されるように、低いpH(pH:1.0)の方が、高いpH(pH:6.0)よりもメチレンブルーの放出速度が早いことが分かる。したがって、メチレンブルーを作用物質として用いた場合には、放出速度にpH依存性があることが分かる。

[0070] 例5:pHの変化による作用物質(イブプロフェン)の放出

例2で得られた薄膜(1.5cm×2.5cm)を0.1wt%のイブプロフェン水溶液に室温で15時間浸漬した後、暗所で乾燥させた。このイブプロフェンが吸着した薄膜を5mLのp

H1.0、6.0および14.0に調整された各水中に暗所にて浸漬し、水中のイブプロフェンの濃度変化(220nmでの吸光度の変化)を分光光度計(島津製作所、UV-3150)を用いて測定した。pHの調整は水酸化ナトリウムおよび塩酸を用いて行われ、pH 14.0の水はNaOHを添加することにより、pH 6.0の水はNaOH およびHClを添加しないことにより、pH 1.0の水はHClを添加することにより得た。

[0071] 結果は図3に示される通りであった。図3に示されるように、イブプロフェンに関しては高いpHの方が放出速度が速いことが分かる。したがって、イブプロフェンを作用物質として用いた場合には、放出速度にpH依存性があることが分かる。

[0072] 例6:光照射による作用物質(ビナフタレンジオールおよびアスコルビン酸)の放出

例2で得られた薄膜(1.5cm×2.5cm)を0.1Mのビナフタレンジオールおよびアスコルビン酸水溶液に60℃で24時間浸漬した。この薄膜を暗所にて5mLの純水中に浸漬し、水中のビナフタレンジオールおよびアスコルビン酸の濃度変化を分光光度計(島津製作所、UV-3150)を用いて測定した。

[0073] この際、ビナフタレンジオールの濃度を評価するために波長276nmでの吸光度を測定するとともに、アスコルビン酸の濃度を評価するために波長264nmでの吸光度を測定した。暗所にて所定時間が経過した後に、20Wのブラックライト(東芝)を用いて、薄膜に紫外線の照射を行った。このとき、紫外線の照度が、紫外線照度計(トプコン、UVR-2)で測定して500μW/cm2となるように照射した。

[0074] 紫外線照射前後のアスコルビン酸の濃度変化は図4に示される通りであり、ビナフタレンジオールの濃度変化は図5に示される通りであった。図4および5に示されるように、紫外線の照射によってアスコルビン酸およびビナフタレンジオールの濃度が増加していることが分かる。したがって、ジオール基を有する分子を作用物質として用いた場合には、光照射により放出が促進されることが分かる。

[0075] 例7:修飾分子(アルキルアミン)の固定化

5種類の分子長の異なるアルキルアミンイオン水溶液に、例1で得られた粉末状の#1試料を添加した。5種類のアルキルアミンとしては、エチルアミン(炭素鎖C=2)、ヘキシルアミン(C=6)、オクチルアミン(C=8)、デシルアミン(C=10)、およびドデシルアミン(C=12)を用い、各水溶液におけるアルキルアミンの濃度はいずれも0.2mMとし

た。この5種類の各水溶液50mLに＃1試料0.1gを添加し、室温、暗所にてスターラーで攪拌した。

[0076] アルキルアミンの試料表面へ固定化量を測定するため、水溶液中に残存している各種アルキルアミンイオンの濃度をキャピラリー電気泳動システム(HP 3DCE、HEWLETT PACKARD)を用いて測定した。このとき、暗所にてアルキルアミンを試料表面に結合させる時間は2時間とした。

[0077] アミンイオンの分子長の2倍値(2R)と固定化量の関係は、図6に示される通りであった。アルキルアミンの分子の長さはdensity functional theory (DFT) (Accelyl社、Dmol3)を用いて計算した。図6に示されるように、2Rが3nmよりも小さい領域ではアルキルアミンの長さに応じて固定化量が増加したことから、アルキルアミンの分子長が長くなると分子の双極子が大きくなり、吸着力が増大することが分かる。一方、アルキルアミンの長さが3.0nmよりも長くなると固定化量が減少することから、2Rの値が中空ファイバの内径と同等になると、アルキルアミンの中空ファイバの内部への拡散が抑制されることが分かる。すなわち、2Rの値が中空ファイバの内径よりも大きいと、アルキルアミンは外壁のみに固定化することが示唆された。

[0078] 例8:修飾分子(シランカップリング剤)の固定化

例1で得られた粉末状の＃1試料を、トルエンに溶解した1w%オクタデシルトリエトキシシラン(アヅマックス、SIO6642.0)溶液中に投入し、60℃で一晩反応させた。得られた反応済みの試料を水中に投入してその様子を写真撮影した。比較のため、未処理の中空ファイバ(＃1)についても同様にして写真撮影をした。得られた写真は、図7に示される通りであった。図7に示されるように、シランカップリング剤で修飾された中空ファイバは水に浮かぶことが分かる。これは、修飾分子であるシランカップリング剤の分子長(R)の2倍(2R)は中空ファイバの内径(r)よりも長いため、シランカップリング剤は中空ファイバの外壁に固定化され、その結果、外壁が疎水的になることにより粒子が水面に浮くのではないかと考えられる。

[0079] 例9:修飾分子と中空ファイバの間の化学結合の検証

例1で得られた＃1試料(未処理の中空ファイバ)と、例6においてアルキルアミンの修飾の際に作製したデシルアミンを修飾した中空ファイバについて、FT-IRを装置(

Nicholet、710)で測定した。比較のため、中空ファイバに吸着していない分子状のフリーのデシルアミンについても同様にFT-IRを測定した。このとき、物理吸着水を除去するための前処理として、各試料について、真空中で150℃の熱処理を行った。

[0080] 測定結果は、図8に示される通りであった。図8に示されるように、フリーのデシルアミンではNH伸縮振動が3219 cm^{-1}, 1649 cm^{-1}に観察されたが、デシルアミンで修飾された中空ファイバにあってはNH伸縮振動がより低波数側の3219 cm^{-1}, 1607 cm^{-1}にシフトした、よりブロードなピークとして観察された。このシフトは修飾分子末端のアミノ基と中空ファイバとの間で水素結合がおこった結果、誘起されたのではないかと考えられる。また、図8の結果から、未処理の中空ファイバ(＃1試料)に存在した化学吸着水のピーク(3660 cm^{-1})が修飾分子を結合させることによって消失したことも分かる。これらの結果から、修飾分子の末端にあるアミノ基が中空ファイバの水酸基に水素結合で結合しているのではないかと考えられる。

[0081] 例10:作用物質の固定化による中空ファイバの着色

例1で得られた＃1試料の粉末を0.1Mのビナフタレンジオールおよびアスコルビン酸水溶液に、60℃で24時間浸漬して、作用物質が固定化された中空ファイバ粉末を得た。この粉末を回収して、エタノールで洗浄した後、乾燥した。

[0082] 得られた粉末を写真撮影したところ、図9に示される写真が得られた。また、分光光度計(島津製作所、UV-3150)を用いて、拡散反射法によって粉末の反射率を測定したところ、図10に示される通りの結果が得られた。図10に示されるように、ジオール基を有するビナフタレンジオール、およびアスコルビン酸を中空ファイバに固定化すると、中空ファイバが着色することが分かる。すなわち、中空ファイバ自体のバンドギャップは約3.4eVのため可視光を吸収しないが、中空ファイバにジオール基を有する分子を結合することで400nm以上の可視光領域に吸収が発現することが分かる。また、ビナフタレンジオールおよびアスコルビン酸は分子状では無色透明で可視光に吸収を持たないにもかかわらず、これらの作用物質が中空ファイバに固定化することで可視光領域に着色を呈した。このことから、これらの分子のジオール基が中空ファイバの水酸基と脱水重縮合しているのではないかと考えられる。

[0083] 例11:修飾分子(シランカップリング剤)の固定化

例2で得られた中空ファイバの薄膜が形成された基材を、シランカップリング剤が溶解したエタノール溶液に、60℃で40時間浸漬して、シランカップリング剤を脱水重縮合により＃1試料に反応させた。シランカップリング剤としては、ヘキシルトリエトキシシラン（アヅマックス、SIH6167.5）、およびオクタデシルトリエトキシシラン（アヅマックス、SIO6642.0）を用い、エタノール溶液中における各シランカップリング剤の濃度は2wt％とした。上記反応後、薄膜が形成された基材をエタノールで洗浄して、乾燥させた。シランカップリング剤としてヘキシルトリエトキシシランを用いて得られた試料を＃2試料と、オクタデシルトリエトキシシランを用いて得られた試料を＃3試料とした。

[0084] 得られた薄膜に対し、メチレンブルーの染色試験を行った。試料＃2および＃3を0.1mol/Lのメチレンブルー水溶液に2時間浸漬して、乾燥させた後、薄膜の吸光度変化を分光光度計（島津製作所、UV-3150）で測定した。比較のため、未処理の中空ファイバについても上記同様の測定を行った。

[0085] その結果は、図11に示される通りであった。図11に示されるように、未処理の中空ファイバの表面は最も高い吸着能を示した。これは、メチレンブルー分子は中空ファイバの内径（3.5nm）よりも十分に小さいため、中空ファイバの外側だけではなく内側にも吸着しているためではないかと考えられる。

[0086] 一方、シランカップリング処理を行った試料＃2および＃3にあっては、未処理の中空ファイバよりも吸着量が減少したが、これは試料表面が疎水性になったことによるものではないかと考えられる。特に、アルキル基の炭素数が6であるシランカップリング剤（ヘキシルトリエトキシシラン）を用いた試料＃2の場合、メチレンブルーの吸着能は低いが、これはシランカップリング剤が中空ファイバの外側と内側の双方に固定化されたためではないかと考えられる。また、アルキル基の炭素数が18であるシランカップリング剤（オクタデシルトリエトキシシラン）を用いた試料＃3の場合、試料＃2と比べて、メチレンブルーの吸着能が高い。これは、シランカップリング剤の分子が中空ファイバの内径よりも大きいため、中空ファイバの内側の壁には固定化されず、外側のみに固定化されたためではないかと考えられる。すなわち、オクタデシルトリエトキシシランを使用した場合、内側の壁は中空ファイバの表面が露出した状態であるためメチレンブルーの吸着能サイトとして働き、ヘキシルトリエトキシシランを使用した場合よ

りもメチレンブルーの吸着能が高くなるのではないかと考えられる。

請求の範囲

[1] 作用物質が充填された、酸化チタン、チタン水酸化物、およびチタン酸塩からなる群から選択される少なくとも一種の中空体を用意し、

該作用物質が充填された中空体に外部刺激を与えて、前記作用物質を前記中空体外へ放出させること

を含んでなる、作用物質の放出制御方法。

[2] 前記中空体への作用物質の充填が、前記作用物質を含む溶液に前記中空体を浸漬することにより行われる、請求項1に記載の方法。

[3] 前記中空体が、中空ファイバである、請求項1または2に記載の方法。

[4] 前記中空ファイバの内径が3ー8nmである、請求項3に記載の方法。

[5] 前記中空ファイバが巻物状の層状のチタン酸塩からなる、請求項3または4のいずれか一項に記載の方法。

[6] 前記外部刺激が、中空体の光励起を伴う光照射により行われる、請求項1ー5のいずれか一項に記載の方法。

[7] 前記作用物質が、中空体の内壁に脱水縮合により結合可能な物質である、請求項1ー6のいずれか一項に記載の方法。

[8] 前記作用物質が水酸基を有する物質である、請求項1ー7のいずれか一項に記載の方法。

[9] 前記作用物質がジオール基を有する物質である、請求項1ー8のいずれか一項に記載の方法。

[10] 前記作用物質がアスコルビン酸である、請求項1ー9のいずれか一項に記載の方法。

[11] 前記外部刺激がpHを変化させることにより行われる、請求項1ー10のいずれか一項に記載の方法。

[12] 前記作用物質が電荷をもつ分子または粒子である、請求項11に記載の方法。

[13] 前記中空体がその内壁および外壁の少なくともいずれか一方の表面に固定化された修飾分子をさらに備えてなり、該修飾分子がリンカー部および主鎖部を有し、前記リンカー部が前記中空ファイバの表面に結合されてなる、請求項1ー12のいずれか

一項に記載の方法。

[14] 前記中空体がアミン水溶液中に分散されており、前記中空体の内部および／または表面にプロトンが付加されてなる、請求項13に記載の方法。

[15] 酸化チタン、チタン水酸化物、およびチタン酸塩からなる群から選択される少なくとも一種の中空体と、該中空体の内部に充填される作用物質とを含んでなる、作用物質の放出制御材料。

[16] 前記中空体が、中空ファイバである、請求項15に記載の材料。

[17] 前記中空ファイバの内径が3ー8nmである、請求項16に記載の材料。

[18] 前記中空ファイバが巻物状の層状のチタン酸塩からなる、請求項16または17に記載の材料。

[19] 前記作用物質が、中空体の内壁に脱水縮合により結合可能な物質である、請求項15ー18のいずれか一項に記載の材料。

[20] 前記作用物質が水酸基を有する物質である、請求項15ー19のいずれか一項に記載の材料。

[21] 前記作用物質がジオール基を有する物質である、請求項15ー20のいずれか一項に記載の材料。

[22] 前記作用物質がアスコルビン酸である、請求項15ー21のいずれか一項に記載の材料。

[23] 前記作用物質が電荷をもつ分子または粒子である、請求項15ー22に記載の材料。

[24] 前記中空体がその内壁および外壁の少なくともいずれか一方の表面に固定化された修飾分子をさらに備えてなり、該修飾分子がリンカー部および主鎖部を有し、前記リンカー部が前記中空ファイバの表面に結合されてなる、請求項15ー23のいずれか一項に記載の材料。

[25] アミン水溶液中に分散されてなり、前記中空体の内部および／または表面にプロトンが付加されてなる、請求項15ー24のいずれか一項に記載の材料。

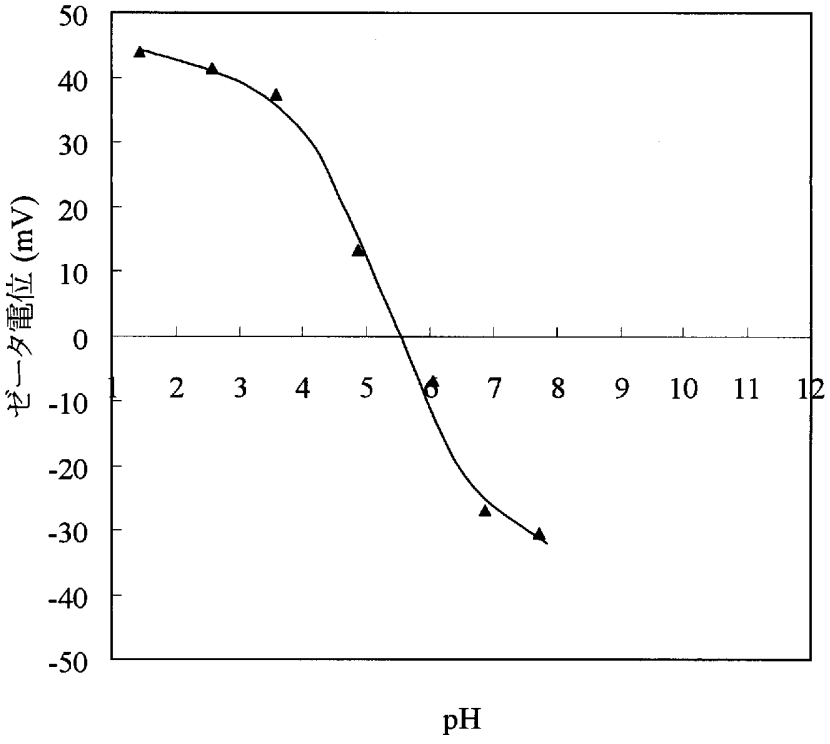
[26] 前記作用物質が薬剤であり、それによりドラッグデリバリー材料として機能する、請求項15ー25のいずれか一項に記載の材料。

[27] 前記作用物質が化粧料であり、それにより化粧品として機能する、請求項14ー26のいずれか一項に記載の材料。

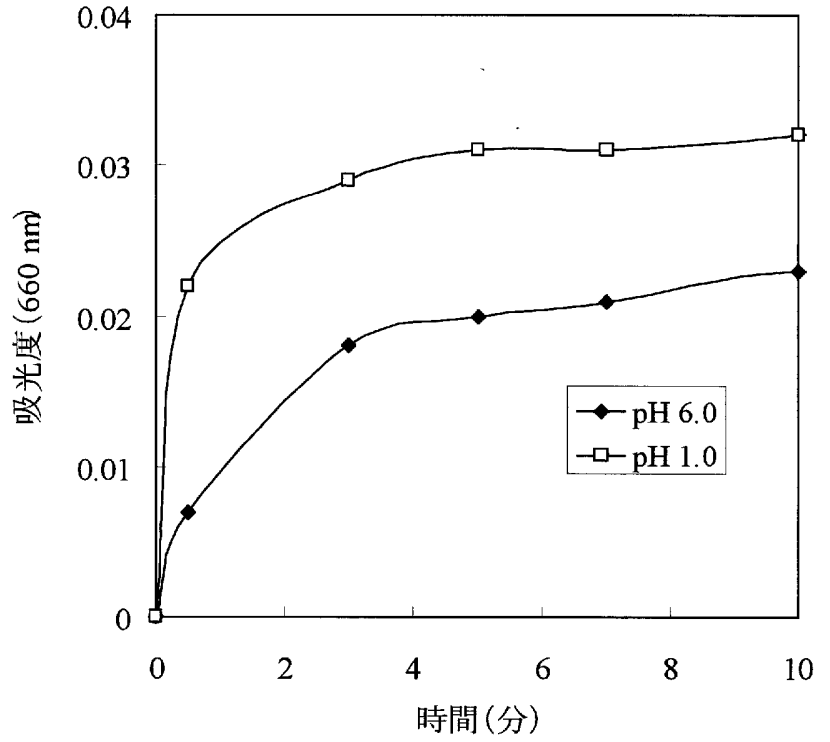
[28] 請求項1ー14のいずれか一項に記載の方法に使用される、請求項15ー27のいずれか一項に記載の材料。

[29] 請求項15ー27のいずれか一項に記載の材料の、外部刺激に従い前記作用物質を前記中空体外へ放出させるための使用。

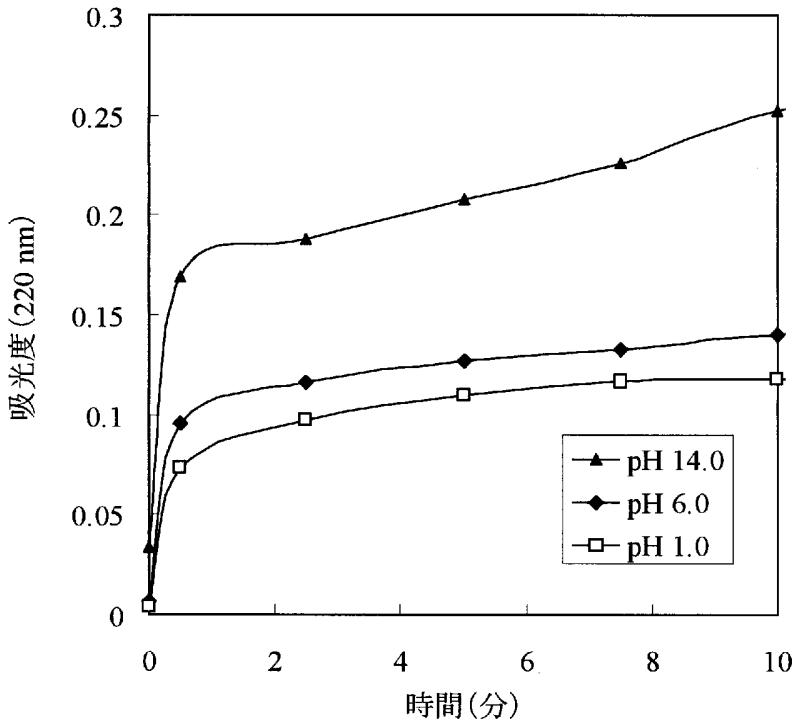
[図1]


50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
ゼータ電位 (mV)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
pH

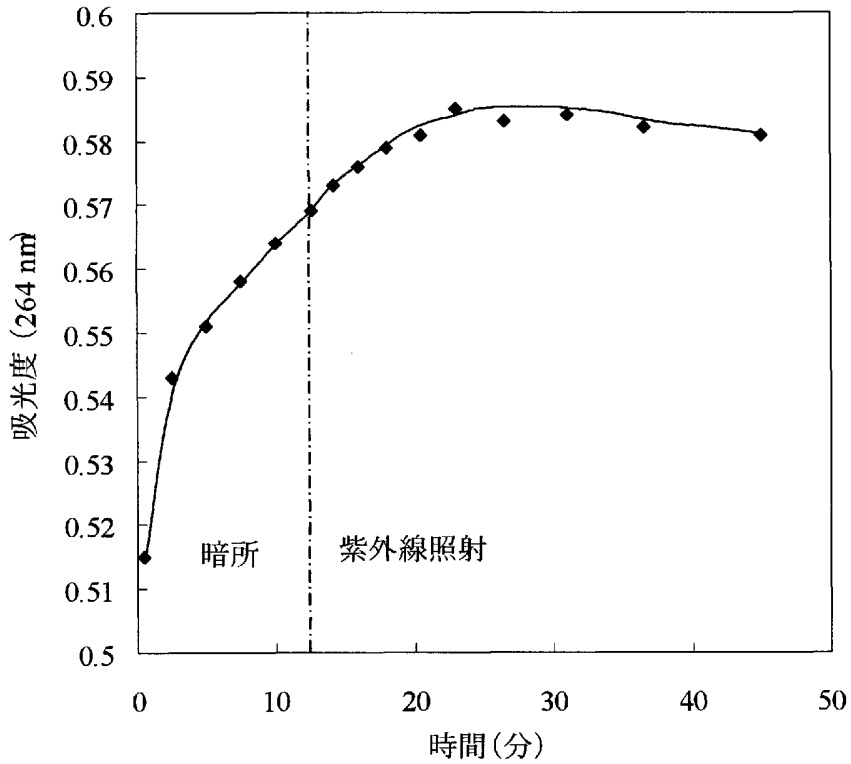
[図2]


0.04
0.03
0.02
0.01
0
吸光度(660 nm)
pH 6.0
pH 1.0
0
2
4
6
8
10
時間(分)

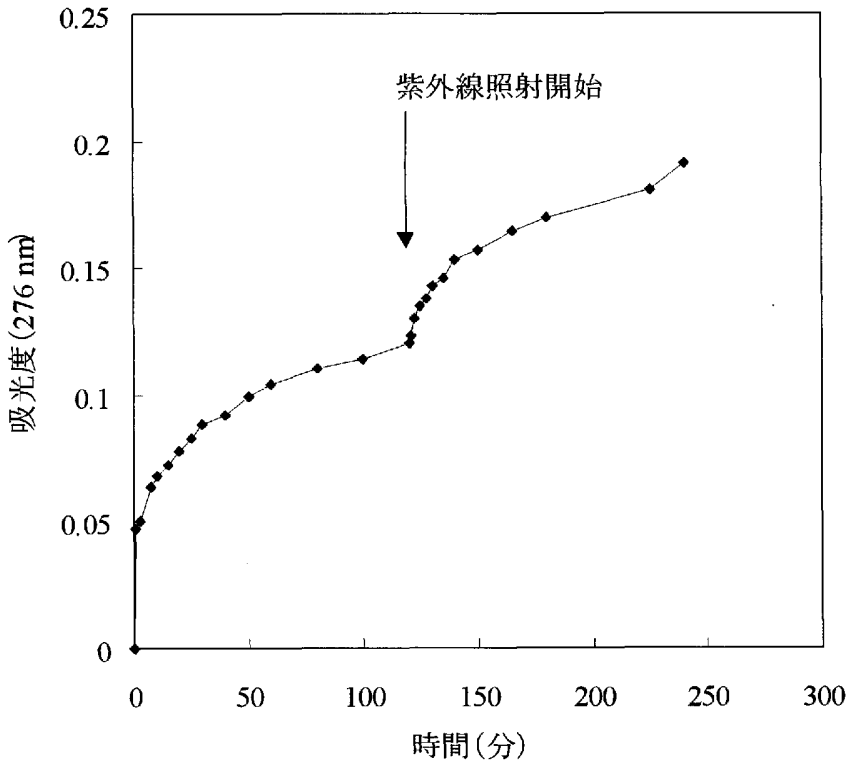
[図3]


0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
吸光度(220 nm)
0
2
4
6
8
10
時間(分)
pH 14.0
pH 6.0
pH 1.0

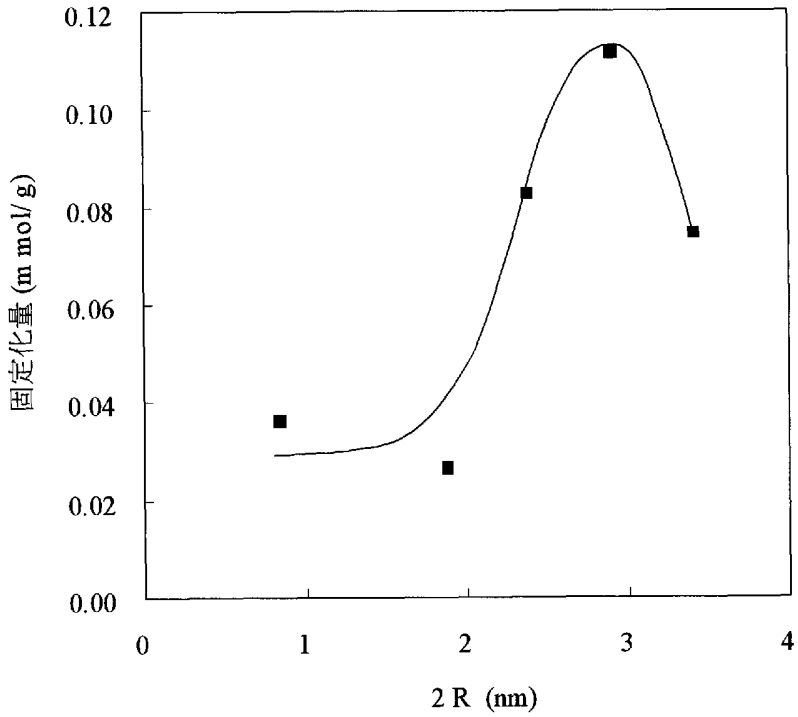
[図4]


0.6
0.59
0.58
0.57
0.56
0.55
0.54
0.53
0.52
0.51
0.5
吸光度(264 nm)
暗所
紫外線照射
0
10
20
30
40
50
時間(分)

[図5]


0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
吸光度(276 nm)
紫外線照射開始
0
50
100
150
200
250
300
時間(分)

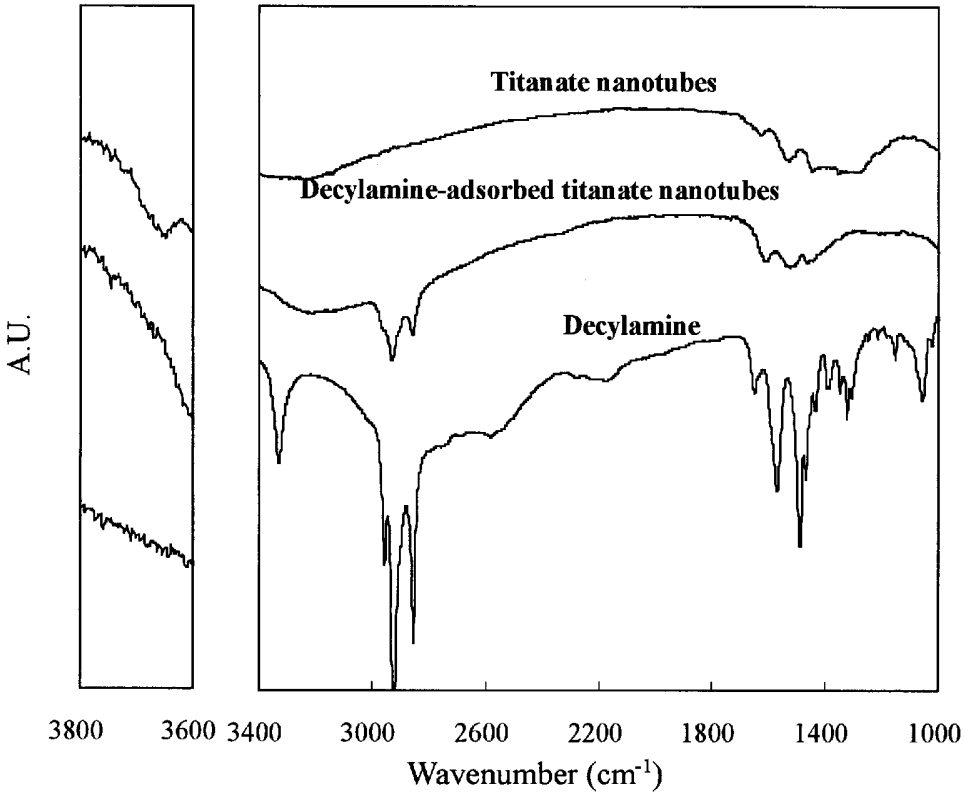
[図6]


0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
固定化量(m mol/g)
0
1
2
3
4
2 R (nm)

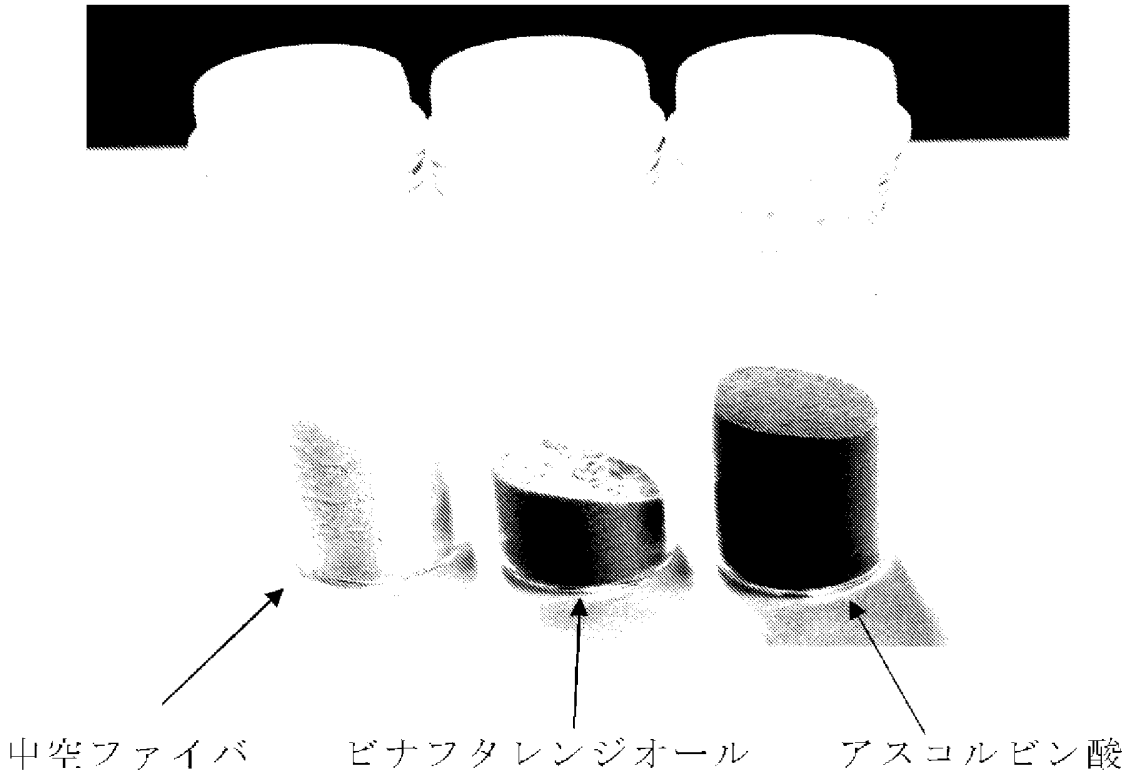
[図7]


修飾
#1

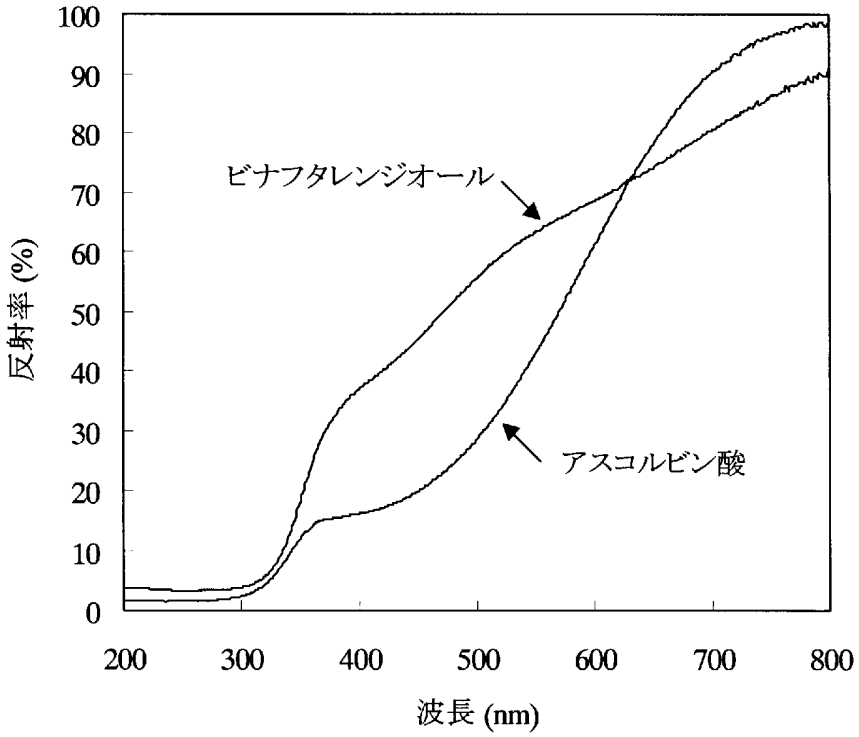
[図8]


Titanate nanotubes
Decylamine-adsorbed titanate nanotubes
Decylamine
A.U.
3800
3600
3400
3000
2600
2200
1800
1400
1000
Wavenumber (cm-1)

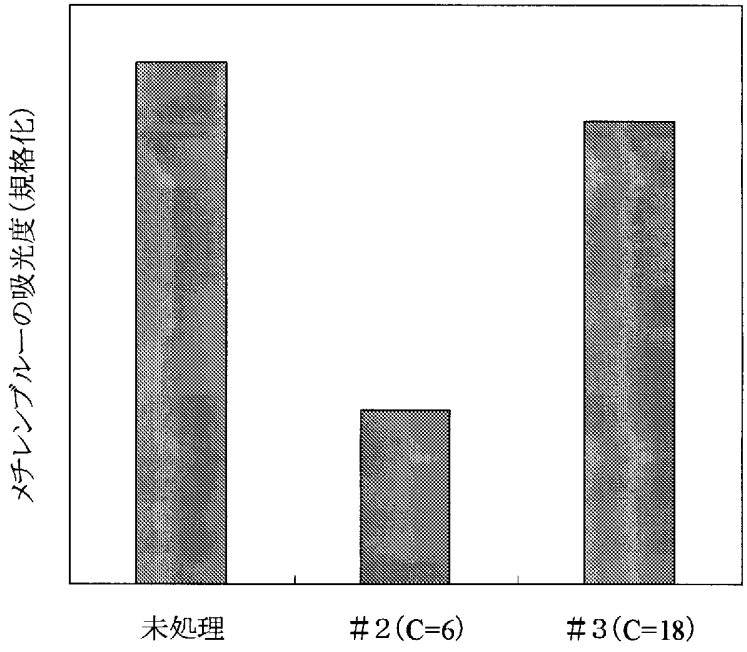
[図9]


中空ファイバ
ビナフタレンジオール
アスコルビン酸

[図10]


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
反射率 (%)
ビナフタレンジオール
アスコルビン酸
200
300
400
500
600
700
800
波長 (nm)

[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/005008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K47/02, 31/05, 31/192, 31/375, 47/48

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)
Int.Cl[7] A61K47/02, 31/05, 31/192, 31/375, 47/48

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 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-152323 A (Chubu Electric Power Co., Inc.), 09 June, 1998 (09.06.98), Full text & EP 832847 A1 & US 6537517 A & JP 2002-241129 A	15-28
Y	JP 2004-261885 A (Japan Science and Technology Agency), 24 September, 2004 (24.09.04), Full text & WO 2004/74171 A1	15-28

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"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
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 April, 2005 (13.04.05)	26 April, 2005 (26.04.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/005008

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-26636 A (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), 29 January, 2004 (29.01.04), Full text & EP 1358873 A1 & US 2003/203206 A1 & WO 2004/213996 A1	15-28
A	Database EMBASE on STN, AN 92082054, DN 1992082054, SALZANO, S. et al., SISTEMI DI ACCESSO VENOSO CON IMPIANTO SOTTOCUTANEO, Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale, 1991, Vol.9, No.3, pages 235 to 239	15-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/005008

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [x] Claims Nos. 1 to 14 and 29:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1 to 14 and 29 relate to a method for treating a human body by therapy in case that a hollow article, wherein the acting substance is a drug, is applied to a human body, and accordingly, relate to a subject matter which (continued to extra sheet)

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

the International Searching Authority is not required to search under provisions of PCT Article 17 (2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2005／005008

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.[7] A61K47/02, 31/05, 31/192, 31/375, 47/48

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（IPC））

Int.Cl.[7] A61K47/02, 31/05, 31/192, 31/375, 47/48

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	1922－1996年
日本国公開実用新案公報	1971－2005年
日本国実用新案登録公報	1996－2005年
日本国登録実用新案公報	1994－2005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）

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

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	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 10-152323 A (中部電力株式会社) 1998.06.09, 全文 & EP 832847 A1 & US 6537517 A & JP 2002-241129 A	15-28
Y	JP 2004-261885 A (独立行政法人 科学技術振興機構) 2004.09.24, 全文 & WO 2004/74171 A1	15-28

☑ 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 13. 04. 2005	国際調査報告の発送日 26.04.2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 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） 4C 9450 伊藤 幸司 電話番号 03－3581－1101 内線 3452

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	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 2004-26636 A (独立行政法人産業技術総合研究所) 2004.01.29, 全文 & EP 1358873 A1 & US 2003/203206 A1 & WO 2004/213996 A1	15-28
A	Database EMBASE on STN, AN 92082054, DN 1992082054, SALZANO, S. et al., SISTEMI DI ACCESSO VENOSO CON IMPIANTO SOTTOCUTANEO, Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale, 1991, Vol.9, No.3, pages 235-239	15-28

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００５／００５００８

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☑ 請求の範囲 １－１４、２９ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲１－１４及び２９は、作用物質が薬物である中空体を人体に適用する場合治療による人体の処置方法に関するものに他ならないところ、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。