

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7694379号
(P7694379)

(45)発行日 令和7年6月18日(2025.6.18)

(24)登録日 令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 1 F 17/235 (2020.01)	C 0 1 F 17/235	
A 6 1 L 9/01 (2006.01)	A 6 1 L 9/01	B
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	

請求項の数 15 (全21頁)

(21)出願番号	特願2021-500751(P2021-500751)	(73)特許権者	000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号
(86)(22)出願日	令和2年12月25日(2020.12.25)	(74)代理人	110002147 弁理士法人酒井国際特許事務所
(86)国際出願番号	PCT/JP2020/048918	(72)発明者	関口 翔太 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社基礎研究センター内
(87)国際公開番号	WO2021/132628	(72)発明者	本白水 崇光 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社基礎研究センター内
(87)国際公開日	令和3年7月1日(2021.7.1)	(72)発明者	伊藤 正昭 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社基礎研究センター内
審査請求日	令和5年11月8日(2023.11.8)	審査官	森坂 英昭
(31)優先権主張番号	特願2019-236819(P2019-236819)		
(32)優先日	令和1年12月26日(2019.12.26)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 酸化セリウムのナノ粒子、分散体、酸化剤、抗酸化剤および酸化セリウムのナノ粒子の製造方法、分散体の製造方法、酸化剤の製造方法ならびに抗酸化剤の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基を有し、2～8の炭素原子および1～4の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテロ環化合物の溶液と、セリウム(III)イオンを含む溶液またはセリウム(III)塩とを混合し、酸化剤を添加することにより製造された酸化セリウムのナノ粒子であって、前記酸化剤が、硝酸、硝酸カリウム、次亜塩素酸、亜塩素酸、塩素酸、過塩素酸、八口ゲン、過マンガン酸塩、クロム酸、ニクロム酸、硫酸または過酸化水素であることを特徴とする、酸化セリウムのナノ粒子。

【請求項2】

前記酸化剤を添加する際に、pHを5以上に調整する請求項1に記載の酸化セリウムのナノ粒子。

【請求項3】

前記芳香族ヘテロ環化合物が、5員環または6員環構造を有する単環式または二環式化合物であることを特徴とする、請求項1または2に記載の酸化セリウムのナノ粒子。

【請求項4】

前記芳香族ヘテロ環化合物が、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、アザインドール、ピラゾロピリミジン、プリン、ベンゾトリアゾール、キノ

キサリン、シンノリン、キナゾリン、フタラジン、ナフチリジン、プテリジンであることを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子。

【請求項 5】

置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基を有し、2 ~ 8 の炭素原子および 1 ~ 4 の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテロ環化合物を含む酸化セリウムのナノ粒子であって、X 線吸収微細構造スペクトル測定によって得られる Ce L₃ 端 XANES スペクトルにおいて、5726.0 ~ 5729.0 eV および 5735.0 ~ 5739.0 eV に極大吸収を有する酸化セリウムのナノ粒子。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散体。

【請求項 7】

請求項 1 から 5 のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子または請求項 6 に記載の分散体を含む酸化剤。

【請求項 8】

請求項 1 から 5 のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子または請求項 6 に記載の分散体を含む抗酸化剤。

【請求項 9】

置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基を有し、2 ~ 8 の炭素原子および 1 ~ 4 の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテロ環化合物の溶液と、セリウム (III) イオンを含む溶液またはセリウム (III) 塩とを混合し、酸化剤を添加する、酸化セリウムのナノ粒子の製造方法であって、前記酸化剤が、硝酸、硝酸カリウム、次亜塩素酸、亜塩素酸、塩素酸、過塩素酸、ハロゲン、過マンガン酸塩、クロム酸、ニクロム酸、硫酸または過酸化水素であることを特徴とする、酸化セリウムのナノ粒子の製造方法。

【請求項 10】

前記酸化剤を添加する際に、pH を 5 以上に調整する、請求項 9 に記載の酸化セリウムのナノ粒子の製造方法。

【請求項 11】

前記芳香族ヘテロ環化合物が、5 員環または 7 及び 6 員環構造を有する単環式または二環式化合物であることを特徴とする、請求項 9 または 10 に記載の酸化セリウムのナノ粒子の製造方法。

【請求項 12】

前記芳香族ヘテロ環化合物が、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、アザインドール、ピラゾロピリミジン、プリン、ベンゾトリアゾール、キノキサリン、シンノリン、キナゾリン、フタラジン、ナフチリジン、プテリジンであることを特徴とする、請求項 9 から 11 のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子の製造方法。

【請求項 13】

請求項 9 から 12 のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子の製造方法によって製造される酸化セリウムのナノ粒子を含める、分散体の製造方法。

【請求項 14】

請求項 9 から 12 のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子の製造方法によって製造される酸化セリウムのナノ粒子または請求項 13 に記載の分散体の製造方法によって製造される分散体を含める、酸化剤の製造方法。

【請求項 15】

請求項 9 から 12 のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子の製造方法によって製造される酸化セリウムのナノ粒子または請求項 13 に記載の分散体の製造方法によって製

10

20

30

40

50

造される分散体を含める、抗酸化剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酸化セリウムのナノ粒子、当該ナノ粒子を含む分散体、当該酸化セリウムのナノ粒子の製造方法、当該分散体の製造方法、および当該酸化セリウムのナノ粒子または分散剤を含む酸化剤、抗酸化剤、当該酸化剤の製造方法ならびに当該抗酸化剤の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、安全や衛生管理に対する意識が高まる中で、有害物質や微生物を分解する抗菌技術が注目されている。例えば、酸化チタンは光触媒特性によって有機物を酸化分解する特性を有しており、有機色素の分解反応などで評価される。このような酸化分解特性は、抗菌剤としての利用の他、アセトアルデヒドやアンモニアなどの低分子、アレルゲン、ウイルスなどの各種有害物質を分解する用途への利用が期待されている。

【0003】

一方、酸化セリウムのナノ粒子（ナノセリア）は、カタラーゼ、オキシダーゼ、ペルオキシダーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ等の酸化還元酵素と同様の触媒活性を有しており、酸化剤、抗酸化剤としての応用が期待されている。これらの触媒活性には紫外線等の特別な光源を必要としないことから、酸化チタンとは異なる用途への利用が期待できる。

【0004】

しかしながら、一般に、ナノ粒子は凝集しやすいため、合成の際には安定化剤となる化合物を共存させておき、得られたナノ粒子を安定分散させる手法が用いられる。酸化セリウムのナノ粒子の場合、例えば、ポリアクリル酸を安定化剤として過酸化水素によりセリウム（III）イオンを酸化して粒子分散液を取得したり、デキストランを安定化剤としてアンモニア水中でセリウム（III）イオンのアルカリ中和を行って粒子分散液を取得する。

【0005】

ここで、非特許文献1には、表面がポリアクリル酸やデキストランで被覆された酸化セリウムのナノ粒子の合成方法が記載されている。非特許文献1では、特に、ポリアクリル酸を安定化剤とした場合、酸化性能を示す値であるオキシダーゼ活性が高くなることが開示されている。

【0006】

また、特許文献1には、オレイルアミン等の界面活性剤で包んだセリアナノ粒子を作製する際に、ピリジン反応溶媒として用いる合成方法が記載されている。このようにして合成されたセリアナノ粒子は、さらにポリエチレングリコールリン脂質でキャッピングして複合体化することで水溶性となり、抗酸化性能を示す特性であるカタラーゼ活性を有することが開示されている。

【0007】

さらに、特許文献2には、ピリジンを部分構造に有する化合物であるニコチンをナノセリアに吸着させた複合体の合成方法が記載されている。この複合体は、生物学的酸化防止剤として神経変性障害の治療に用いることができると開示されている。

【0008】

また、特許文献3には、表面がクエン酸やエチレンジアミンニコハク酸（EDDS）等のキレート剤で被覆された酸化セリウムのナノ粒子の合成方法が記載されている。特に、クエン酸/EDDSを安定化剤とした場合、抗酸化性能を示す値であるカタラーゼ活性が高くなることが開示されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

10

20

30

40

50

【文献】A. Asati, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 2308-2312.

【特許文献】

【0010】

【文献】特表2015-518480号公報

【文献】特表2017-525658号公報

【文献】特表2018-508568号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明者らは、酸化セリウムのナノ粒子の酸化性能、抗酸化性能を利用する用途の検討を行った。しかし、酸化性能について後述する比較例のとおり検討を行ったところ、非特許文献1に記載のポリアクリル酸で表面が被覆された酸化セリウムのナノ粒子や市販される酸化セリウムのナノ粒子を用いて、有機色素の酸化分解を行っても分解率が低い結果となった。抗酸化性能については、後述する比較例のとおり、特許文献1に記載の方法で製造されたセリアナノ粒子複合体のカタラーゼ活性は低い課題がある。また、後述する比較例のとおり、特許文献2を参考にしてピリジンを酸化セリウムナノ粒子へ後添加して吸着させる製造方法や特許文献3に記載の本発明とは別の安定化剤を用いる製造方法によって得られた分散液においても、カタラーゼ活性が低い結果となった。これらの結果から、高い酸化性能、抗酸化性能を有する酸化セリウムのナノ粒子を見いだすことを課題としてさら

10

20

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは、上記課題を解決するために、酸化セリウムのナノ粒子の製造方法に着目し、特に安定化剤について検討した。その結果、芳香族ヘテロ環化合物の溶液とセリウム(III)イオンを含む溶液またはセリウム(III)塩とを混合し、酸化剤を添加することにより製造された酸化セリウムのナノ粒子を含む分散体を使って、有機色素の酸化分解を試みたところ、分解率が高くなることを見出した。またこのようにして製造された分散体は、抗酸化性能を示すカタラーゼ活性やラジカル消去能も高いことを見出し、本発明を完成させた。

30

【0013】

本発明は以下のとおりである。

(1) 置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基を有し、2~8の炭素原子および1~4の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテロ環化合物の溶液と、セリウム(III)イオンを含む溶液またはセリウム(III)塩とを混合し、酸化剤を添加することにより製造された酸化セリウムのナノ粒子。

(2) 酸化剤を添加する際に、pHを5以上に調整する(1)に記載の酸化セリウムのナノ粒子。

(3) 前記芳香族ヘテロ環化合物が、5員環または6員環構造を有する単環式または二環式化合物である、(1)または(2)に記載の酸化セリウムのナノ粒子。

40

【0014】

(4) 前記化合物が、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、アザインドール、ピラゾロピリミジン、プリン、ベンゾトリアゾール、キノキサリン、シンノリン、キナゾリン、フタラジン、ナフチリジン、プテリジンである、(1)から(3)のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子。

(5) 置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基を有し、2~8の炭素原子および1~4の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテ

50

口環化合物を含む酸化セリウムのナノ粒子であって、X線吸収微細構造スペクトル測定によって得られるCe L3端XANESスペクトルにおいて、5726.0~5729.0 eVおよび5735.0~5739.0 eVに極大吸収を有する酸化セリウムのナノ粒子。

(6)(1)から(5)のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散体。

(7)(1)から(5)のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子または(6)に記載の分散体を含む酸化剤。

(8)(1)から(5)のいずれか一つに記載の酸化セリウムのナノ粒子または(6)に記載の分散体を含む抗酸化剤。

(9)置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基を有し、2~8の炭素原子および1~4の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテロ環化合物の溶液と、セリウム(III)イオンを含む溶液またはセリウム(III)塩とを混合し、酸化剤を添加する、酸化セリウムのナノ粒子の製造方法。

【発明の効果】

【0015】

本発明の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散体を用いれば、従来の酸化セリウムのナノ粒子より高い収率で有害物を酸化分解すること、また、従来の酸化セリウムのナノ粒子より高い収率で活性種を消去することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、実施例18において測定した、実施例1および比較例2で調製した酸化セリウムのナノ粒子のCe L3端XANESスペクトルを示す図である。

【図2】図2は、実施例18において測定した、実施例12および比較例4で調製した酸化セリウムのナノ粒子のCe L3端XANESスペクトルを示す図である。

【図3】図3は、参考例2において測定した、酸化セリウムの結晶、炭酸セリウム(III)、硝酸セリウム(III)、硝酸アンモニウムセリウム(IV)のCe L3端XANESスペクトルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散体は、本明細書中で、本発明の分散体又は本発明の分散液と記載する場合がある。

酸化セリウムのナノ粒子の合成にあたっては、原料の一つが水溶性のセリウムの塩であり、合成が水または水と相溶性のある溶媒で行われる。適度な親水性を持ち、金属イオンに対してアミン錯体を形成できるような性質を両立する観点から、本発明で用いる芳香族ヘテロ環化合物の好ましい実施形態としては、2~8の炭素原子、および1~4の窒素原子を環構造内に含むものである。また、上記窒素原子の少なくとも1つは、共役系に含まれない孤立電子対を有するものであることが好ましい。本発明で用いる芳香族ヘテロ環化合物のより好ましい実施形態としては、上記特徴に加え、5員環または6員環構造を有する単環式または二環式化合物であることが挙げられる。一実施形態として、このような芳香族ヘテロ環化合物としては、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、アザインドール、ピラゾロピリミジン、プリン、ベンゾトリアゾール、キノキサリン、シンノリン、キナゾリン、フタラジン、ナフチリジン、プテリジンが挙げられる。また、上記芳香族ヘテロ環式化合物は、錯形成の形態や反応溶媒への溶解度を大きく変化させない置換基としてメチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、シアノ基などの置換基を有する誘導体であってもよい。

【0018】

本発明において、酸化セリウムのナノ粒子は、Ce₂O₃とCeO₂の混合物で構成され

10

20

30

40

50

る。酸化セリウムは、実際には上記酸化物の形態に加え、水酸化物やオキシ水酸化物としての形態も含み得ることが知られている。Ce₂O₃とCeO₂の比率は、セリウム(III)とセリウム(IV)の比としてX線光電子分光法(XPS)などにより算出することができる。

【0019】

本発明の酸化セリウムのナノ粒子またはそれを含む分散体は、置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基を有する、2~8の炭素原子、および1~4の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテロ環化合物の溶液と、セリウム(III)イオンを含む溶液またはセリウム(III)塩とを混合し、酸化剤を添加する製造方法により製造される。以下、本発明の酸化セリウムのナノ粒子またはそれを含む分散体の製造方法を説明する。

10

【0020】

第一の工程は、置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基を有し、2~8の炭素原子および1~4の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテロ環化合物(以下、「芳香族ヘテロ環式化合物」と称することがある。)の溶液と、セリウム(III)イオンを含む溶液またはセリウム(III)塩とを混合し、混合溶液を得る工程である。この工程で用いる芳香族ヘテロ環式化合物の溶液は、芳香族ヘテロ環式化合物を任意の溶媒に溶解して調製することができる。溶媒は、水または水と相溶性のある溶媒が好ましい。水と相溶性のある溶媒の具体例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリセロール、エチレングリコール、オリゴエチレングリコールなどが挙げられる。ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジンであれば水に溶解することが好ましく、インダゾール、ベンゾイミダゾール、アザインドール、ピラゾロピリミジン、プリン、ベンゾトリアゾール、キノキサリン、シンノリン、キナゾリン、フタラジン、ナフチリジン、プテリジンであれば50%のエチレングリコールに溶解することが好ましい。芳香族ヘテロ環式化合物が溶解しにくい場合、加温や超音波処理をして溶解してもよい。

20

30

【0021】

芳香族ヘテロ環式化合物の量は、セリウム(III)イオンに対して、0.1~100モル当量の範囲であればよい。

【0022】

芳香族ヘテロ環式化合物の溶液と、セリウム(III)イオンを含む溶液またはセリウム(III)塩との混合方法は、芳香族ヘテロ環式化合物の溶液と、セリウム(III)イオンを含む溶液をそれぞれ調製して混合してもよいし、芳香族ヘテロ環式化合物の溶液の溶媒が水または、水と相溶性のある溶媒である場合には、芳香族ヘテロ環式化合物の溶液にセリウム(III)塩を添加して混合してもよい。セリウム(III)イオンを含む溶液は、セリウム(III)塩を任意の溶媒に溶解して調製すればよい。セリウム(III)塩には、例えば硝酸セリウム(III)・六水和物を用いればよい。

40

【0023】

セリウム(III)塩の量は、反応液の終濃度が0.01質量%~10質量%の範囲となるように芳香族ヘテロ環式化合物の溶液と混合することができる。混合溶液は、溶液が均一になるまで5分以上混合することが好ましい。

【0024】

第一の工程において、芳香族ヘテロ環式化合物とセリウム(III)イオンを含む溶液は、3価以上のカルボン酸、例えば、下記に示す化合物を含まないことが好ましい。含まれている場合でも、その量はセリウム(III)イオンに対して、0.1当量以下であることが好ましく、0.01当量以下であることがより好ましい。3価以上のカルボン酸と

50

は、具体的には、ニトリロ三酢酸 (NTA)、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、エチレンジアミンニコハク酸 (EDDS)、グリコールエーテルジアミン四酢酸 (EGTA)、ジエチレントリアミノ五酢酸 (DTPA)、クエン酸、ヒドロキシエチルエチレンジアミン四酢酸 (HEDTA)、ポリアクリル酸および/またはそれらの塩が挙げられる。

【0025】

第二の工程は、第一の工程で得られた混合溶液に酸化剤を添加する工程である。第二の工程で用いる酸化剤は、硝酸、硝酸カリウム、次亜塩素酸、亜塩素酸、塩素酸、過塩素酸、ハロゲン、ハロゲン化水素、過マンガン酸塩、クロム酸、ニクロム酸、シュウ酸、硫化水素、二酸化硫黄、チオ硫酸ナトリウム、硫酸、過酸化水素などが挙げられる。これらの中でも特に過酸化水素が好ましい。添加量は、セリウム (III) イオンに対してモル当量として、0.1 当量以上 10 当量以下であればよく、好ましくは 0.5 当量以上 2 当量以下である。

10

【0026】

芳香族ヘテロ環化合物とセリウム (III) イオンの混合溶液に酸化剤を添加すると、セリウム (III) イオンがセリウム (IV) に酸化され、 Ce_2O_3 と CeO_2 の混合物で構成される酸化セリウム粒子の形成反応が開始される。また、その反応の際には、溶液が黄色、橙色、赤色、褐色などに着色する。これは、セリウム (III) イオンが、セリウム (IV) に変化することによる呈色であり、着色度合いは、酸化セリウムのナノ粒子の表面に存在するセリウム (III) とセリウム (IV) の比で決定する。反応終了は色の変化がなくなった時点で判断することができる。このとき、粒子形成反応は pH に依存し、弱酸性～塩基性で反応が進行する。反応が進行するにしたがって pH が酸性側に傾くので、酸化剤添加時から反応終了までの間、反応溶液を pH 5 以上に調整しておくことが好ましく、pH 6 以上に調整しておくことがより好ましく、pH 7 以上に調整しておくことが更に好ましい。pH を調整するにあたり、水酸化ナトリウム水溶液やアンモニア水溶液などを用いることができる。通常 5 分～1 時間程度で反応は終了し、本発明の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散体を得られる。例えば、200 μ l の 10 質量%の硝酸セリウム (III) 六水和物水溶液を、9.5 mg / 10 ml の 1, 2, 4 - トリアゾール溶液に対して添加し、その後、1.2 質量%の過酸化水素水溶液を 200 μ l 添加して室温で攪拌すると、溶液が橙色に変化して 10 分程度で反応が終了する。

20

【0027】

本発明の分散体は、反応終了後の分散液をそのまま用いてもよいが、限外ろ過膜で濾過したり、半透膜で透析したりして、反応終了後の分散液中に残存している未反応の酸化剤およびセリウム (III) イオン並びに余分な芳香族ヘテロ環化合物を除去して用いることができる。その後、本発明の分散体をエバポレーターや凍結乾燥機などを用いて乾燥し、酸化セリウムのナノ粒子を取り出すこともできる。

30

【0028】

本発明の分散体は、酸化セリウムのナノ粒子、および溶媒である水に加え、水と相溶性のある他の溶媒成分を含んでもよい。他の溶媒成分としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert - ブタノール、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、グリセロール、エチレングリコール、オリゴエチレングリコールなどが挙げられる。これらの溶媒成分を 90 容量%以下となるように含むことができる。これらの溶媒成分は、反応終了後の分散液に加えてもよく、限外ろ過膜で濾過した後に加えてもよく、透析液として使用してもよく、透析後の分散液に添加してもよい。乾燥した酸化セリウムのナノ粒子に添加して分散液にしてもよい。

40

【0029】

本発明の分散体は、イオン成分を含んでもよい。イオン成分としては、緩衝性能を付与する成分として、酢酸、フタル酸、コハク酸、炭酸、Tris (hydroxymethyl) aminomethane (Tris)、2 - Morpholinoethane sulfonic acid monohydrate (MES)、Bis (2 - hydr

50

oxyethyl)iminotris(hydroxymethyl)methane (Bis-Tris)、N-(2-Acetamido)iminodiacetic acid (ADA)、Piperazine-1,4-bis(2-ethanesulfonic acid) (PIPES)、N-(2-Acetamido)-2-aminoethanesulfonic acid (ACES)、2-Hydroxy-3-morpholinopropanesulfonic acid (MOPSO)、N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid (BES)、3-Morpholinopropanesulfonic acid (MOPS)、N-Tris(hydroxymethyl)methyl-2-aminoethanesulfonic acid (TES)、2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid (HEPES)、2-Hydroxy-N-tris(hydroxymethyl)methyl-3-aminopropanesulfonic (TAPSO)、Piperazine-1,4-bis(2-hydroxy-3-propanesulfonic acid) (POPSO)、2-Hydroxy-3-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]propanesulfonic acid (HEPSO)、3-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]propanesulfonic acid (HEPPS)、(Tricine)、N,N-Bis(2-hydroxyethyl)glycine (Bicine)、N-Tris(hydroxymethyl)methyl-3-aminopropanesulfonic acid (TAPS)が挙げられ、緩衝性能を付与しない成分として塩化ナトリウム、塩化カリウムが挙げられる。これらのイオン成分は終濃度で0.1 mM ~ 1 Mの範囲となるように添加することができる。これらのイオン成分は、反応終了後の分散液に加えてもよく、限外ろ過膜で濾過した後に加えてもよく、透析液として使用してもよく、透析後の分散液に添加してもよい。乾燥した酸化セリウムのナノ粒子に添加して分散体にしてもよい。

【0030】

本発明の分散体は、精製した後にpHを調整してもよい。本発明の分散体のpHは、pH 2 ~ 12の範囲であればよく、好ましくはpH 4 ~ 10、さらに好ましくはpH 5 ~ 8である。pHは緩衝液を加えて調整してもよく、硝酸、硫酸、塩酸などの酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基を加えて調整してもよい。

【0031】

本発明の分散体は、上記反応終了後の分散液をそのまま保存してもよいし、反応終了後の分散液を限外ろ過膜で濾過した精製物や半透膜で透析した精製物として保存してもよい。また、上記溶媒成分やイオン成分を含んだ分散液として保存してもよいし、pHを調整してから保存してもよい。分散液として保存する場合は冷蔵保存が好ましい。

【0032】

本発明の酸化セリウムのナノ粒子は、上記のようにして製造された分散体から取り出して、乾燥させることにより、乾燥物として得ることができる。例えば、反応終了後の溶液を限外ろ過膜で濾過したり、半透膜で透析したりして、反応終了後の溶液中に残存している未反応の酸化剤およびセリウム(III)イオン並びに余分な芳香族ヘテロ環式化合物を除去した後、エバポレーターや凍結乾燥機などを用いて乾燥させることにより、酸化セリウムのナノ粒子を得ることができる。具体的には、メルク社のアミコンウルトラ、GEヘルスケア社のピバスピンの限外ろ過膜や、スペクトラム社のスペクトラ/ポアなどの半透膜を用いることができる。取り出した分散体の乾燥条件としては、状態図において溶媒が気体となる温度と気圧条件にすればよい。例えば、ナノ粒子が水分散である場合、40、50 hPa以下となるようにエバポレーターを設定し、水を除去すればよい。エバポレーターとしては、例えば東京理化学株式会社製のN-1200Aを用いることができる。また、-40、20 Paとなるように凍結乾燥機を設定し、水を除去すればよい。凍結乾燥機としては、例えば、東京理化学株式会社製のFDU-1200を用いること

10

20

30

40

50

ができる。また、100以上となるようにオイルバスで加熱したり、80以上になるように恒温乾燥機で加熱したりすることによっても乾燥させることができる。

【0033】

本発明の分散体中の酸化セリウムのナノ粒子の示す流体力学直径は、動的光散乱を測定して自己相関関数を導き、マルカート法(Marquadt法)によって解析し、個数変換ヒストグラムから平均粒子径として算出する。動的光散乱の測定には、大塚電子株式会社のELS-Zを用いる。分散液中の酸化セリウムのナノ粒子の示す流体力学直径は、1以上1000nm以下であればよく、1以上200nm以下であることが好ましい。

【0034】

本発明の分散体中の酸化セリウムのナノ粒子の示す流体力学直径は、芳香族ヘテロ環式化合物のセリウム(III)イオンに対するモル当量によって調整することができる。モル当量が低ければ大きい粒径の粒子が得られ、モル当量が高ければ小さな粒径の粒子が得られる。

10

【0035】

Ce_2O_3 と CeO_2 におけるセリウム(III)とセリウム(IV)のエネルギー状態は、X線吸収微細構造スペクトル測定(X-ray Absorption Fine Structure; XAFS)により観察することができる。XAFSスペクトル中、吸収端より約20eVの構造がXANES(X-ray Absorption Near Edge Structure)、吸収端より約100eV以上高エネルギー側に現れる広域X線吸収微細構造がEXAFS(Extended X-ray Absorption Fine Structure)と呼ばれる。XANESから着目原子の価数や構造に関する情報が得られ、EXAFS解析では、実スペクトルのフーリエ変換(FT-EXAFS/動径分布関数に相当)により、試料の局所構造、着目原子周囲の原子種、価数、距離に関する情報が得られる。酸化セリウムの酸化還元反応に関するセリウム(III)とセリウム(IV)のエネルギー状態は、XANESスペクトルの極大吸収のピーク位置やピーク強度比に反映される。

20

本発明の酸化セリウムのナノ粒子は、X線吸収微細構造スペクトル測定によって得られるCe L3端XANESスペクトルにおいて、5726.0~5729.0eVおよび5735.0~5739.0eVの間に極大吸収を有する。

本発明の分散体は使用前に滅菌してもよい。滅菌の方法としては滅菌フィルターを通過させる方法が挙げられる。

30

【0036】

本発明の酸化セリウムのナノ粒子または当該ナノ粒子を含む分散体は、酸化剤として用いることができる。例えば、酸化作用を利用して、有機合成反応や高分子重合における均一触媒や半導体のウェットエッチング液に用いることができる。また、酸化作用を利用して、酸化酵素溶液に代わる溶液として用いることができる。具体的には、オキシダーゼやペルオキシダーゼ溶液の代わりとして抗体-抗原反応や核酸のハイブリダイゼーションを使った検出反応や組織染色に用いたり、電極へコーティングして酸化セリウムのナノ粒子を固定化することで電気化学的な検出反応に用いることができる。他には、酸化作用を利用した漂白剤・消毒剤として汚れ、ニオイ、アレルゲン、ウイルス、細菌、真菌、カビの分解・除去に用いることができる。具体的には、漂白剤として衣類、食器、台所、トイレ、洗面所、風呂場、医療器具などの洗浄に使用することができる。また、消毒剤としてプール、浴槽、温泉に添加したり、ボディソープ、手洗い洗剤、消毒薬、うがい薬、洗口液などとして用いることができる。このような酸化剤としての性能は、後述する有機色素の退色反応などで評価することができる。

40

【0037】

他には、本発明の酸化セリウムのナノ粒子または当該ナノ粒子を含む分散体は、酸化性能を付与するための添加剤として、繊維、チューブ、ピース、ゴム、フィルム、プラスチック等の成型時に添加したり、これらの表面に塗布することで防臭、抗アレル、抗ウイルス、抗菌、抗カビ加工に用いることができる。本発明のナノ粒子または分散体で加工した

50

ものには、例えば、台所流し台用の排水口菊割れカバー、排水口栓、窓ガラス固定用パッキン、鏡固定用のパッキン、風呂場、洗面台や台所の防水パッキン、冷蔵庫のドア内張りパッキン、バスマット、洗面器やいすのすべり止めゴム、ホース、シャワーヘッド、浄水器に使用されるパッキン、浄水器のプラスチック製品、洗濯機に使用されるパッキン、洗濯機のプラスチック製品、マスク、医療用キャップ、医療用シューズカバー、エアコン用フィルター、空気清浄機用フィルター、掃除機用フィルター、換気扇用フィルター、車両用フィルター、空調用フィルター、エアコンのフィン、エアコン吹き出し口のルーバー等のプラスチック部品ならびに送風ファン等、カーエアコンのフィン、カーエアコン吹き出し口のルーバー等のプラスチック部品ならびに送風ファン、衣類、寝具、網戸用ネット、鶏舎用ネット、蚊屋などのネット類、壁紙や窓、ブラインド、病院内などのビル用内装材、電車や自動車などの内装材、車両用シート、ブラインド、椅子、ソファ、ウイルスを扱う設備、ドア、天井板、床板、窓などの建装材などが挙げられる。このように、本発明のナノ粒子また分散体で加工した製品は衛生材料として様々な分野に利用することができる。

10

【0038】

有機色素の退色反応は、酸化チタンにおける光触媒性能の評価にも使用され、得られた色素の分解率は、有機物を酸化分解する特性の指標として用いられる。具体的には、色素の分解率は以下のように算出する。まず本発明の分散体と、アシッドオレンジ7(AO7)などの有機色素を混合、所定の時間静置する。コントロールとして、酸化セリウムのナノ粒子を含まないAO7の溶液に対しても同様の処理を行う。反応後、全ての溶液の吸収スペクトルを測定する。解析にはAO7の極大吸収波長である485nmの吸光度を用いる。コントロールの吸光度と本発明の分散体を含んだ溶液の吸光度の差を取り、コントロールの吸光度に対する割合を分解率として算出する。

20

【0039】

また、本発明の酸化剤の好適な一態様は、置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基を有し、2~8の炭素原子および1~4の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテロ環化合物と、酸化セリウムのナノ粒子を含み、40、1時間でのアシッドオレンジの分解反応における分解率が30%以上である酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液である。40、1時間でのアシッドオレンジの分解反応における分解率が30%以上であることにより、酸化剤として使用することができる。40、1時間でのアシッドオレンジの分解反応における分解率は、好ましくは50%以上であり、70%以上が特に好ましい。

30

【0040】

本発明の酸化セリウムのナノ粒子または当該ナノ粒子を含む分散体は、抗酸化剤として用いることができる。本発明において抗酸化剤とは、還元性をもち、脂質の過酸化を抑えたり、活性酸素(スーパーオキシドイオン、ヒドロキシラジカル、過酸化水素など)と反応してその作用を抑制する物質を指す(標準化学用語辞典第2版、丸善出版)。例えば、このような抗酸化作用を利用して、有機化学反応における還元剤や、高分子重合におけるラジカル停止剤として用いることができる。また、抗酸化作用を利用して、細胞培養液へ添加したり、シャーレ等の培養容器に塗布することで、酸化ストレスから細胞を保護することに用いることができる。さらに、化粧品として皮膚に塗布することで、過酸化脂質や活性酸素から皮膚を保護することに用いることができる。他には、抗酸化作用を利用して、抗酸化酵素溶液に代わる物質として用いることができる。具体的には、カタラーゼ溶液の代わりとして、電極へコーティングして酸化セリウムのナノ粒子を固定化することで、過酸化水素の検出反応や電気化学的な検出反応に用いることができる。また、食品、半導体、繊維、紙パルプ製造や、公衆浴場の殺菌、配管内のスライム除去などで産業利用された過酸化水素に対する中和液として用いることができる。このような性能は後述するカタラーゼ活性などで評価することができる。他には、本発明の分散体は酸化防止剤として、ゴムやプラスチックの成型時に添加したり、燃料、洗剤、食品、動物飼料に添加することが

40

50

できる。このような抗酸化剤としての性能は後述する活性種のスカベンジ反応などで評価することができる。

【0041】

さらに、本発明の酸化セリウムのナノ粒子または当該ナノ粒子を含む分散体は、抗酸化剤として酸化ストレスや炎症に関する人または動物用の医薬品として用いることができる。具体的には、本発明の分散体を、注入、点滴または移植等の局所的、経腸的または非経口的な方法により被検体に投与することで、脳卒中、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、虚血再灌流傷害などの酸化ストレス関連疾患を予防および治療に用いることができる。また、本発明の分散体を、抗酸化剤としてカニューレ、カテーテルまたはステントのような医療器具や透析膜に代表される人工器官の表面にコーティングすることで、局所的にまた

10

【0042】

カタラーゼ活性は、特表2018-508568に示されるようにサーモフィッシャーサイエンティフィック社のAmplex Red Catalase Assay Kit (A22180)を用い、プロトコルにしたがって値を求めることができる。キットに含まれるReaction Bufferと本発明の分散体、過酸化水素水溶液を混合し、30分間静置して過酸化水素の分解反応を行う。反応液を30kDの限外ろ過膜へ通過させ、フロースルー溶液をキットに含まれるWorking Solutionと混合し、37で30分間反応させる。反応によって生成したResorufinを544nmで励起し、590nmの蛍光強度を測定する。キットに含まれる活性値既知のカタラーゼの標品で作成した検量線と比較して、本発明の分散体のカタラーゼ活性を算出する。カタラーゼ活性の測定には、他にはBioAssay Systems社のEnzyChrom Catalase Assay Kitなどを用いることもできる。

20

【0043】

本発明の抗酸化剤の好適な一態様は、置換基を有しないか、メチル基、エチル基、アミノ基、アミノメチル基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基およびシアノ基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基を有し、2~8の炭素原子および1~4の窒素原子を環構造内に含む芳香族ヘテロ環化合物と、酸化セリウムのナノ粒子を含み、酸化セリウムのナノ粒子の濃度が、4 μ g/mlでのサーモフィッシャーサイエンティフィック社のAmplex Red Catalase Assay Kit (A22180)を使用した、過酸化水素水の分解反応におけるカタラーゼ活性が0.5U/ml以上である、酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液である。Amplex Red Catalase Assay Kit (A22180)を使用した、過酸化水素水の分解反応におけるカタラーゼ活性が0.5U/ml以上であることにより、抗酸化剤として使用することが可能となる。カタラーゼ活性は、好ましくは0.7U/ml以上であり、0.8U/ml以上が特に好ましい。

30

【0044】

活性種のスカベンジ反応は、Y. Xue, J. Phys. Chem. C 2011, 115, 4433-4438. に示されるような方法で色素保持率として測定することができる。具体的には、塩化鉄(II)水溶液と過酸化水素水溶液を混合してフェントン反応によりヒドロキシラジカルを発生させる。そこへ本発明の分散体を加えてラジカル消去反応を行う。この混合液とメチレンブルーなどの有機色素を混合、所定の時間静置する。コントロールとして、本発明の分散体を含まない溶液に対しても同様の処理を行う。さらに、反応液と同濃度のメチレンブルー溶液を基準液として調製し、上記の溶液の吸収スペクトルを測定する。解析にはメチレンブルーの極大吸収波長である664nmの吸光度を用いる。基準液の吸光度(I_0)とコントロール(I_c)の吸光度の差(I_0)と、本発明の分散体を含んだ溶液の吸光度(I)とコントロール(I_c)の吸光度の差(I)を算出する。前者(I_0)に対しての后者(I)の割合を分解率として算出し、色素保持率とする。この値はラジカル消去性能を示す値となる。色素保持率はメチレンブルーの代わりに、メチルバイオレッドを使って求めることもできる。

40

50

【実施例】

【0045】

本発明を以下の実施例によってさらに具体的に説明する。

<材料と方法>

ピラゾール、イミダゾール、1-メチルイミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、2-アミノメチルピリジン、2-シアノピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ベンゾイミダゾール、アデニン、アシッドオレンジ7は東京化成株式会社より、ピリジン、硝酸セリウム(III)六水和物、30質量%過酸化水素水は富士フイルム和光純薬株式会社より入手した。比較例で用いた市販の酸化セリウム分散液(796077)は、メルクより入手した。Amplex Red Catalase Assay Kit(A22180)はサーモフィッシャーサイエンティフィック社より入手した。

10

【0046】

その他の試薬については、富士フイルム和光純薬株式会社、東京化成株式会社、シグマ-アルドリッチジャパン合同会社から購入し、特に精製することなくそのまま用いた。

本発明の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液の流体力学直径の測定には、大塚電子株式会社のゼータ電位・粒子測定システムELS-Zを用いた。

ヒートブロックは株式会社日伸理化のND-SO1を用いた。

吸光度測定にはプレートリーダーはMOLECULAR DEVICE社のSpectraMax iD3を用いた。

20

【0047】

(比較例1) ポリアクリル酸を安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液

非特許文献1を参考に、酸化活性の比較のため、酸化セリウムのナノ粒子を作製した。1質量%のポリアクリル酸ナトリウム水溶液10mlに対し、10質量%の硝酸セリウム(III)六水和物水溶液を200μl添加し、室温で5分間攪拌した。その後、1.2質量%の過酸化水素水溶液を200μl添加し、40℃に加熱して1時間反応させた。反応溶液を30kDの限外ろ過膜で精製し、酸化セリウムのナノ粒子を含む黄色分散液を得た。

【0048】

(実施例1) ピリジンを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液の調製

12mg/10mlのピリジン水溶液10mlに対し、10質量%の硝酸セリウム(III)六水和物水溶液を200μl添加し、pHを7に調整して室温で5分間攪拌した。その後、1.2質量%の過酸化水素水溶液を200μl添加し、室温で1時間反応させた。反応溶液を30kDの限外ろ過膜で精製し、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色分散液を得た。

30

【0049】

(実施例2) ピラゾールを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液の調製

実施例1において、安定化剤を10mg/10mlのピラゾール水溶液とした以外は実施例1と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0050】

(実施例3) イミダゾールを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液の調製

実施例1において、安定化剤を10mg/10mlのイミダゾール水溶液とした以外は実施例1と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

40

【0051】

(実施例4) 1-メチルイミダゾールを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

実施例1において、安定化剤を12mg/10mlの1-メチルイミダゾール水溶液とした以外は実施例1と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0052】

(実施例5) 1,2,3-トリアゾールを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

50

実施例 1 において、安定化剤を 10 mg / 10 ml の 1, 2, 3 - トリアゾール水溶液とした以外は実施例 1 と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0053】

(実施例 6) 1, 2, 4 - トリアゾールを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

実施例 1 において、安定化剤を 10 mg / 10 ml の 1, 2, 4 - トリアゾール水溶液とした以外は実施例 1 と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0054】

(実施例 7) 2 - (アミノメチル)ピリジンを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

10

実施例 1 において、安定化剤を 16 mg / 10 ml の 2 - (アミノメチル)ピリジン水溶液とした以外は実施例 1 と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0055】

(実施例 8) 2 - シアノピリジンを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

実施例 1 において、安定化剤を 16 mg / 10 ml の 2 - シアノピリジン水溶液とした以外は実施例 1 と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0056】

20

(実施例 9) 4 - ジメチルアミノピリジンを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

実施例 1 において、安定化剤を 19 mg / 10 ml の 4 - ジメチルアミノピリジン水溶液とした以外は実施例 1 と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0057】

(実施例 10) ピリダジンを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

実施例 1 において、安定化剤を 12 mg / 10 ml のピリダジン水溶液とした以外は実施例 1 と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0058】

30

(実施例 11) ピリミジンを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

実施例 1 において、安定化剤を 12 mg / 10 ml のピリミジン水溶液とした以外は実施例 1 と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0059】

(実施例 12) ベンゾイミダゾールを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

実施例 1 において、安定化剤を 18 mg / 10 ml のベンゾイミダゾールの 50% エチレングリコール水溶液とした以外は実施例 1 と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0060】

(実施例 13) アデニンを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子の分散液

40

実施例 1 において、安定化剤を 26 mg / 10 ml のアデニン水溶液とした以外は実施例 1 と同様の条件で反応を行い、酸化セリウムのナノ粒子を含む橙色水溶液を得た。

【0061】

(実施例 14) 酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液の流体力学直径の測定

実施例 1 ~ 13 で調製した酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液の流体力学直径を動的光散乱 (DLS) によって測定した。測定時の溶媒は水とし、個数換算により流体力学直径の平均粒子径を得た。得られた値を表 1 に示す。

【0062】

50

【表 1】

(表1)

分散液	安定化剤	溶液	流体力学直径[nm]
実施例1	ピリジン	橙色	17.5±6.4
実施例2	ピラゾール	黄色	28.7±13.2
実施例3	イミダゾール	橙色	138.2±27.3
実施例4	1-メチルイミダゾール	橙色	103.6±24.6
実施例5	1,2,3-トリアゾール	橙色	121.2±25.8
実施例6	1,2,4-トリアゾール	橙色	24.8±8.2
実施例7	2-(アミノメチル)ピリジン	橙色	217.9±90.2
実施例8	2-シアノピリジン	薄黄色	106.2±28.0
実施例9	4-ジメチルアミノピリジン	黄色	180.3±101.2
実施例10	ピリダジン	黄色	134.9±34.6
実施例11	ピリミジン	黄色	18.4±2.5
実施例12	ベンゾイミダゾール	橙色	13.5±3.8
実施例13	アデニン	橙色	106.9±27.1

【0063】

(実施例15) 色素の分解試験による酸化性能の測定

2 mg/ml になるように調製した実施例1～13で調製した本発明の分散液 30 μl に、有機物を含む試料として 0.5 mg/ml のアシッドオレンジ7 (AO7) 60 μl、および蒸留水 1.4 ml をそれぞれ加え、ヒートブロックを使って 40 °C で1時間静置し、色素の分解反応を行った。コントロールとして、酸化セリウムのナノ粒子を含まない AO7 の溶液に対しても同様の処理を行った。反応後、それぞれの溶液を 100 μl 取って 1.9 ml の蒸留水で希釈し、吸収スペクトルを測定した。コントロールのサンプルは加熱前後で吸収スペクトルに変化は見られなかった。

解析には AO7 の極大吸収波長である 485 nm の吸光度を用いた。各分散液の吸光度とコントロールの吸光度との吸光度の差を取り、コントロールの吸光度に対する当該各吸光度差の割合を分解率として算出した。結果を表2に示した。

本結果から、実施例1～13の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液は、高い分解率で色素を分解できる酸化性能を有することが確認できた。

一方、市販の酸化セリウムのナノ粒子の分散液および比較例1で調製した酸化セリウムのナノ粒子の分散液について、同様にして酸化性能の測定を行ったが、色素の分解はほとんど確認できなかった。

【0064】

10

20

30

40

50

【表 2】

(表2)

分散液	色素分解収率[%]
実施例1	71
実施例2	45
実施例3	88
実施例4	56
実施例5	51
実施例6	75
実施例7	58
実施例8	46
実施例9	46
実施例10	36
実施例11	34
実施例12	95
実施例13	53
市販品	10
比較例1	6

10

20

30

【0065】

(比較例2) ピリジンを後添加する酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液の調製

安定化剤であるピリジンとセリウム(III)塩との共存下に酸化剤を添加することによって調製された実施例1の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液と、その製法の違いによる抗酸化性能を比較するため、特許文献2(特表2017-525658号公報)を参考に、ピリジンと酸化セリウムナノ粒子へ後添加して吸着させる製造方法で酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液を調製した。

40

市販の酸化セリウムのナノ粒子(IV)の分散液(メルク、796077)を0.2mg/mlに希釈し、希釈液10mlに対して12.2mgのピリジンを添加し、1時間室温で攪拌した。その後、溶液を30kDの限外ろ過膜で精製し、酸化セリウムのナノ粒子を含む褐色水溶液を得た。

【0066】

(比較例3) クエン酸とEDDSを安定化剤とする酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液の調製

特許文献3(特表2018-508568号公報)を参考に、本発明とは異なる安定化剤を用いて調製された酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液と抗酸化性能を比較するため

50

に、安定化剤としてクエン酸 / E D D S を用いて酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液を調製した。

硝酸セリウム 0.8 g、0.24 g のクエン酸一水和物、0.41 g の E D D S を水へ溶解し、30%アンモニア水で pH 9.5 に調整した。そこへ、640 μ l の 30%過酸化水素を滴下しながら加え、1時間攪拌して褐色の水溶液を得た。その後、溶液を 3 k D の限外ろ過膜で精製し、酸化セリウムのナノ粒子を含む褐色分散液を得た。

【0067】

(比較例4) ベンゾイミダゾールを後添加する酸化セリウムのナノ粒子の分散液の調製

実施例12で調製した酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液と、製造方法の違いによる酸化性能を比較するため、ベンゾイミダゾールを酸化セリウムナノ粒子(IV)へ後添加して吸着させる製造方法でナノ粒子の分散液を調製した。

10

ピリジンの代わりに18 mgのベンゾイミダゾールを用い、溶媒を50%エチレングリコール水溶液としたこと以外は比較例2と同様の操作および条件で、酸化セリウムのナノ粒子を含む褐色水溶液を得た。

【0068】

(実施例16) カタラーゼ活性測定による抗酸化性能の測定

カタラーゼ活性は、サーモフィッシャーサイエンティフィック社の Amplex Red Catalase Assay Kit (A22180) を用い、プロトコルにしたがって測定した。簡潔には、Reaction Buffer 50 μ l、16 μ g/mlの実施例1~13で調製した本発明の分散液 25 μ l、40 μ Mの過酸化水素水溶液 25 μ l を混合し、30分間静置して過酸化水素の分解反応を行った。反応液を30 k Dの限外ろ過膜へ通過させ、フロースルー溶液 100 μ l を Working Solution 50 μ l と混合し、37 で30分間反応させた。反応によって生成した Resorufin を 544 nm で励起し、590 nm の蛍光強度を測定した。活性値既知のカタラーゼの標品で作成した検量線により、分散液のカタラーゼ活性を算出した。結果を表3に示した。

20

本結果から、実施例1~13で調製した本発明の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液には高いカタラーゼ活性があることが確認できた。

一方、比較例2でピリジンを後添加して調製した分散液、比較例3で本発明とは異なる安定化剤を用いて調製した分散液、および比較例4でベンゾイミダゾールを後添加して調整した分散液について、同様にして抗酸化性能の測定を行ったが、本発明の分散液と比較してカタラーゼ活性は低い値となった。

30

【0069】

40

50

【表 3】

(表3)

分散液	カタラーゼ活性 [U/ml]
実施例1	0.7
実施例2	0.5
実施例3	0.8
実施例4	0.6
実施例5	0.5
実施例6	0.8
実施例7	0.6
実施例8	0.5
実施例9	0.5
実施例10	0.5
実施例11	0.5
実施例12	1.3
実施例13	0.5
比較例2	0.3
比較例3	0.2
比較例4	0.2
参考例1	0.033

【0070】

(参考例1)カタラーゼ活性の見積り

特許文献1(特表2015-518480号公報)に記載のセリアナノ粒子複合体のカタラーゼ活性を、文献中の図2、図3(a)より見積もった。図2より溶液の体積を約2mlとし、図3(a)より最大で1Mの過酸化水素が3週間で完全に分解したとする。したがって、2mmolの過酸化水素が、3週間で分解したことになり、反応速度は約0.066 μ mol/minと算出される。カタラーゼの活性1Uは1 μ mol/minであるので、約0.066Uとなり、反応体積が約2mlであるので、特許文献1に記載のセリアナノ粒子複合体のカタラーゼ活性は、約0.033U/mlと見積もられる。この見積り値を表3に示した。実施例1~13で調製した本発明の分散液と比較して、参考例1のセリアナノ粒子複合体のカタラーゼ活性は大幅に低い値となった。

【0071】

10

20

30

40

50

(実施例17) 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)を用いたラジカル消去試験による抗酸化性能の測定

0.3mMのDPPHエタノール溶液100μlと、0.5mg/mlになるように調製した実施例12で調製した本発明の分散液100μlを混合し、室温で30分間静置した。コントロールとして、酸化セリウムのナノ粒子を含まない溶液に対しても同様の処理を行った。また、0.3mMのDPPHエタノール溶液100μlと蒸留水100μlを混合した基準液を調製した。上記の溶液の吸収スペクトルを測定した。

解析にはDPPHの極大吸収波長である517nmの吸光度を用いた。基準液の吸光度とコントロールの吸光度の差と、本分散液の吸光度とコントロールの吸光度の差を算出した。前者吸光度差に対する後者吸光度差の割合をDPPH保持率(%)として算出し、100からDPPH保持率を引いた値をDPPH消去率(%)とした。結果を表4に示した。

10

本結果から、本発明の酸化セリウムのナノ粒子を含む分散液は、高いラジカル消去性能を有することが確認できた。

一方、比較例2および3で調製したナノ粒子の分散液について、同様にしてラジカル消去性能の測定を行ったが、本発明の分散液と比較してのDPPH消去率は低い値となった。

【0072】

【表4】

(表4)

分散液	DPPH消去率[%]
実施例12	90
比較例2	37
比較例3	35

20

【0073】

(実施例18) XAFS観察

30

実施例1、12で調製した本発明の酸化セリウムのナノ粒子の分散液(8mg/ml)に、それぞれX線を照射し、その吸収量を計測することにより、X線吸収微細構造(X-ray Absorption Fine Structure)スペクトルを測定した。測定条件は、実験施設が高エネルギー加速器研究機構 放射光科学研究施設(Photon Factory)BL12C、分光器がSi(111)2結晶分光器、吸収端がCeL3吸収端、検出法が透過法、検出器がイオンチャンバーとした。

CeL3端XANESスペクトルをそれぞれ図1、2に示した。縦軸は、スペクトルの5724.4eVを吸収端(E0)とし、E0から-150~-30eVの範囲の吸収の平均値を0、E0から+150~+400eVの範囲の吸収の平均値を1として比を取ることで設定した。

40

実施例1で調製した酸化セリウムのナノ粒子は、5728.306eVと5736.407eVに、実施例12で調製した酸化セリウムのナノ粒子は、5728.145eVと5736.246eVに、それぞれ極大吸収を有していた。この結果から、本発明の酸化セリウムのナノ粒子は、5726.0~5729.0eVおよび5735.0~5739.0eVに極大吸収を有することが明らかとなった。

一方、比較例2、4において安定化剤を後添加して調製した酸化セリウムのナノ粒子の溶液についても、同様の操作および条件でXAFS観察を行い、得られたCeL3端XANESスペクトルをそれぞれ図1、2に示した。

比較例2の酸化セリウムのナノ粒子は、5729.426eVと5736.246eVに、比較例4の酸化セリウムのナノ粒子は、5729.426eVと5736.407e

50

Vに、それぞれ極大吸収を有していた。これらの酸化セリウムのナノ粒子は、5735.0 ~ 5739.0 eVの間には極大吸収を有するものの、5726.0 ~ 5729.0 eVの間には極大吸収を有さず、本発明の酸化セリウムのナノ粒子とは異なるスペクトルを示すことが分かった。

【0074】

(参考例2) XAFS観察

ナノ粒子ではないセリウム化合物として、酸化セリウムの結晶、炭酸セリウム(III)、硝酸セリウム(III)、硝酸アンモニウムセリウム(IV)を用いた以外は、上記の実施例18と同様の操作および条件でXAFS観察を行った。得られたCe L3端XANESスペクトルを図3に示した。

酸化セリウムの結晶は5729.751 eV、5736.582 eVに、炭酸セリウム(III)は5725.161 eVに、硝酸セリウム(III)は5725.316 eVに、硝酸アンモニウムセリウム(IV)は5725.796 eV、5736.105 eVに、それぞれ極大吸収を有した。いずれのセリウム化合物では、本発明の酸化セリウムのナノ粒子とは異なり、5726.0 ~ 5729.0 eV及び5735.0 ~ 5739.0 eVの間に極大吸収がないことが分かった。

10

20

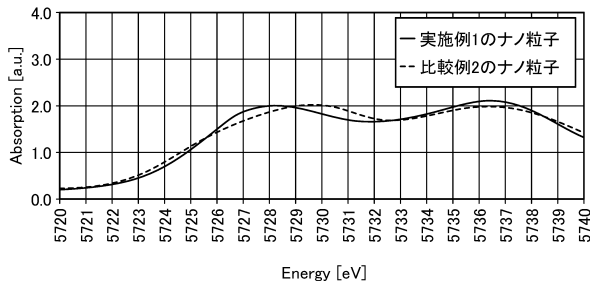
30

40

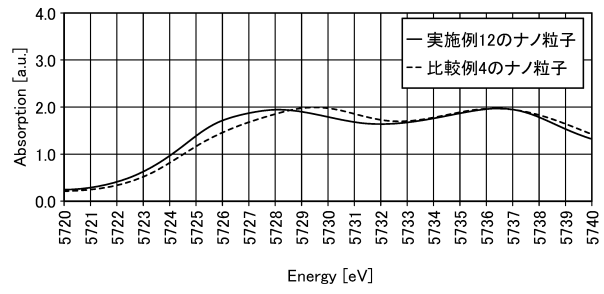
50

【図面】

【図 1】

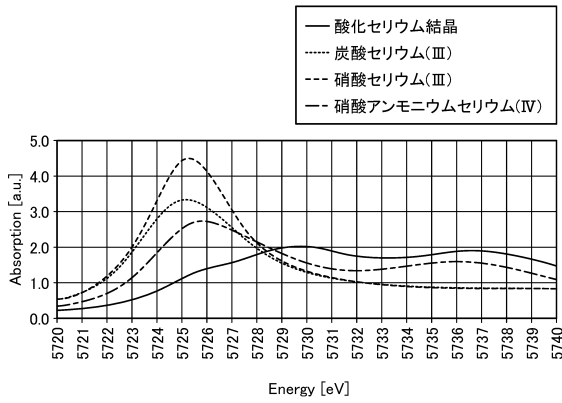


【図 2】



10

【図 3】



20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 中国特許出願公開第100998335(CN, A)
特表2018-508569(JP, A)
特表2016-514163(JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
- | | | | |
|------|-------|---|-------|
| C01F | 17/00 | - | 17/38 |
| A61L | 9/01 | | |
| A61P | 39/06 | | |