

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-221924

(P2017-221924A)

(43) 公開日 平成29年12月21日(2017.12.21)

(5) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)		
B01J	13/12	(2006.01)	B01J	13/12		4C076		
A61K	8/02	(2006.01)	A61K	8/02		4C083		
A61K	8/86	(2006.01)	A61K	8/86		4G005		
A61K	9/14	(2006.01)	A61K	9/14				
A61K	47/34	(2017.01)	A61K	47/34				

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全6頁)

(21) 出願番号 特願2016-120801 (P2016-120801)
 (22) 出願日 平成28年6月17日 (2016.6.17)

特許法第30条第2項適用申請有り 公開年月日 平成28年5月26日 掲載アドレス <https://el-sevier.conference-services.net/secureProgrammeLogin.asp?conferenceID=3992>

(71) 出願人 301021533
 国立研究開発法人産業技術総合研究所
 東京都千代田区霞が関1-3-1
 (72) 発明者 平間 宏忠
 茨城県つくば市東1-1-1 国立研究開発法人産業技術総合研究所 つくばセンター内
 Fターム(参考) 4C076 AA64 EE23A EE23H FF27 GG16
 4C083 AD041 BB01 CC01 DD14 FF01
 FF04
 4G005 AA01 AB14 BA12 BB06 BB08
 CA01 DA14X DD05X DD05Z DD07X
 DD07Z DD24W DD24X DD24Z DD58W
 EA01 EA03

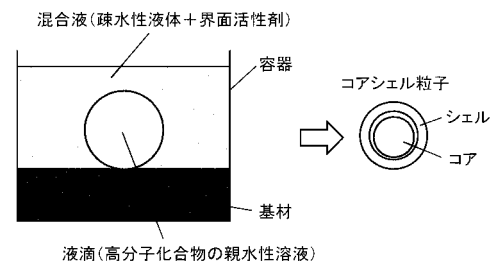
(54) 【発明の名称】 コアシェル粒子製造方法とコアシェル粒子製造装置

(57) 【要約】

【課題】 コアシェル粒子を簡易に製造する。

【解決手段】 油と界面活性剤を含む混合液中で、リン酸緩衝生理食塩水を含むゲル基板上に、ポリエチレングリコール水溶液の液滴を設置することにより、液滴内の水がゲル基板に移動する。その結果、液滴の周囲にポリエチレングリコールが析出して、ポリエチレングリコール水溶液をコアとし、ポリエチレングリコールをシェルとするコアシェル粒子が製造できる。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疎水性液体と界面活性剤とを含有する混合液中で、高分子化合物を親水性溶剤に溶解した高分子化合物溶液の液滴を、前記親水性溶剤を吸収する基材上に設置して、前記親水性溶剤を含むコアと、前記高分子化合物を含むシェルとを有するコアシェル粒子を製造するコアシェル粒子製造方法。

【請求項 2】

請求項 1 において、
前記基材の少なくとも上面部分がゲルであり、
前記ゲルが、前記親水性溶剤より浸透圧が高い親水性溶液を含有するコアシェル粒子製造方法。 10

【請求項 3】

請求項 1 または 2 において、
前記高分子化合物がポリエチレングリコールであるコアシェル粒子製造方法。

【請求項 4】

請求項 3 において、
前記液滴の質量に対するポリエチレングリコールの質量の割合が 0.001 ~ 0.1% であるコアシェル粒子製造方法。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれかにおいて、
前記親水性溶剤が水であるコアシェル粒子製造方法。 20

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれかにおいて、
前記親水性溶液が水溶液であるコアシェル粒子製造方法。

【請求項 7】

請求項 6 において、
前記水溶液がリン酸緩衝生理食塩水であるコアシェル粒子製造方法。

【請求項 8】

請求項 7 において、
リン酸緩衝生理食塩水の質量と前記ゲルの質量の和に対するリン酸緩衝生理食塩水の質量の割合が 40 ~ 70% であるコアシェル粒子製造方法。 30

【請求項 9】

親水性溶剤を含むコアと、高分子化合物を含むシェルとを有するコアシェル粒子を製造するコアシェル粒子製造装置であって、

容器と、

前記容器内に設置され、親水性溶剤を吸収する基材と、

前記基材を覆うように前記容器内に設置され、疎水性液体と界面活性剤を含有する混合液と、

前記高分子化合物を前記親水性溶剤に溶解した高分子化合物溶液の液滴を前記混合液に投入する液滴投入部材と、 40

を有するコアシェル粒子製造装置。

【請求項 10】

請求項 9 において、

前記液滴投入部材が、前記液滴の粒径を調整する粒径調整流路を備えるコアシェル粒子製造装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コアシェル粒子を簡易に製造する方法と、この方法でコアシェル粒子を製造するのに適した装置に関するものである。 50

【背景技術】

【0002】

食品、化粧品、および創薬分野などで使用される高機能微粒子である球状のコアシェル粒子は、多相エマルジョンを鋳型として製造されている。この多相エマルジョンは、微小流体デバイスを用いて作製するか、多段階のバルク乳化工程によって作製している（非特許文献1）。微小流体デバイスを用いて多相エマルジョンを作製する場合、微小流体デバイスの微小流路の濡れ性の制御や、微小流体デバイスの構造の複雑化が必要であった。また、多段階のバルク乳化工程を用いる多相エマルジョンの作製では、作製したコアシェル粒子のサイズがランダムになってしまう（非特許文献2）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】L. Liu et al, Soft Matter, 2011, 7, p.4821

【非特許文献2】T. Nisisako, Chem. Eng. Technol. 2008, 31, p.1091

【非特許文献3】M. Fukuyama, Anal. Chem. 2015, 87, p.3562

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、コアシェル粒子を簡易に製造することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明のコアシェル粒子製造方法は、疎水性液体と界面活性剤とを含有する混合液中で、高分子化合物を親水性溶剤に溶解した高分子化合物溶液の液滴を、親水性溶剤を吸収する基材上に設置して、親水性溶剤を含むコアと、高分子化合物を含むシェルとを有するコアシェル粒子を製造する。本発明のコアシェル粒子製造方法において、基材の少なくとも上面部分がゲルであり、ゲルが、親水性溶剤より浸透圧が高い親水性溶液を含有することが好ましい。

【0006】

本発明のコアシェル粒子製造方法において、高分子化合物がポリエチレングリコールであることが好ましい。そして、液滴の質量に対するポリエチレングリコールの質量の割合が0.001~0.1%であることが好ましい。本発明のコアシェル粒子製造方法において、親水性溶剤が水であり、親水性溶液が水溶液であってもよい。この水溶液として、リン酸緩衝生理食塩水が挙げられる。そして、リン酸緩衝生理食塩水の質量とゲルの質量の和に対するリン酸緩衝生理食塩水の質量の割合が40~70%であることが好ましい。

【0007】

本発明のコアシェル粒子製造装置は、親水性溶剤を含むコアと、高分子化合物を含むシェルとを有するコアシェル粒子を製造する装置であって、容器と、容器内に設置され、親水性溶剤を吸収する基材と、基材を覆うように容器内に設置され、疎水性液体と界面活性剤を含有する混合液と、高分子化合物を親水性溶剤に溶解した高分子化合物溶液の液滴を混合液に投入する液滴投入部材とを有する。本発明のコアシェル粒子製造装置において、液滴投入部材が、液滴の粒径を調整する粒径調整流路を備えることが好ましい。

【発明の効果】

【0008】

本発明によれば、コアシェル粒子が簡易に製造できる。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】本発明の実施形態に係るコアシェル粒子製造装置の断面模式図。

【図2】本発明の実施形態に係るコアシェル粒子製造方法において、コアシェル粒子の原料である液滴の粒径の経時変化を表すグラフ。

【図3】実施例で得られたコアシェル粒子の断面画像。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】**【0010】**

以下、本発明のコアシェル粒子製造方法とコアシェル粒子製造装置について、実施形態と実施例に基づいて説明する。重複説明は適宜省略する。なお、2つの数値の間に「～」を記載して数値範囲を表す場合には、これらの2つの数値も数値範囲に含まれるものとする。図1は、本発明の実施形態に係るコアシェル粒子製造装置を用いてコアシェル粒子を製造する方法を説明するための断面模式図である。

【0011】

本実施形態のコアシェル粒子製造装置は、容器と、基材と、混合液と、液滴投入部材（不図示）とを備えている。容器は、基材と混合液を収容する器で、材質、大きさ、形状等は特に制限がない。基材は、容器内の底に設置され、親水性溶剤を吸収する。混合液は、基材を覆うように容器内に設置され、疎水性液体と界面活性剤を含有する。液滴投入部材は、高分子化合物を親水性溶剤に溶解した高分子化合物溶液の液滴を混合液に投入する。コアシェル粒子製造装置では、高分子化合物を親水性溶剤に溶解した高分子化合物溶液の液滴を液滴投入部材から混合液中に投入し、混合液中で液滴を基材上に設置して、親水性溶剤を含むコアと、高分子化合物を含むシェルとを有するコアシェル粒子を製造する。

10

【0012】

液滴投入部材は、先端が開口している管状部を備えており、この開口部を通過した液滴が混合液に投入される。開口液滴投入部材は、液滴の粒径を調整する粒径調整流路を備えていることが好ましい。粒径調整流路としては、微小流路等が挙げられる。微小流路を通過して、粒径が単分散となった液滴を基材上に設置することで、粒径が単分散のコアシェル粒子が作製できる。本実施形態では、基材の少なくとも上面部分がゲルであり、ゲルが親水性溶剤より浸透圧が高い親水性溶液を含有している。このような高浸透圧のゲルに液滴を設置するとコアシェル粒子が作製できるが、その仕組みについては後述する。

20

【0013】

基材は、全体がゲルであってもよいし、下部がプラスチックや金属等の基板で、上部がゲルであってもよい。ゲルの材料と親水性溶液の懸濁液を空の容器内に流し込み、容器内の底面にゲル基材を形成してもよい。ゲルの材料としては、アガロース、アガー（寒天）、カラギーナン、セルロース、ポリアクリルアミド等が挙げられる。親水性溶剤より浸透圧が高い親水性溶液としては、親水性溶剤が水のと看、任意の水溶液が挙げられる。このような水溶液として、リン酸緩衝生理食塩水が好ましい。人体に対してほぼ無毒性であり、体液とほぼ等張だからである。

30

【0014】

混合液の成分である疎水性液体としては、炭化水素系の油、シリコン系の油、フッ素系の油、ミネラルオイル、食用油等が挙げられる。炭化水素系の油としては、デカン、ドデカン、ヘプタデカン等が挙げられる。シリコン系の油としては、ポリジメチルシロキサン等が挙げられる。フッ素系の油としては、パーフルオロカーボン（商品名：フロリナート）、ハイドロフルオロエーテル（商品名：ノベック）等が挙げられる。食用油としては、ひまわり油、とうもろこし油、なたね油等が挙げられる。

【0015】

界面活性剤は液滴の界面を安定化させる膜として機能する。界面活性剤としては、低分子系や高分子系の各種界面活性剤が挙げられる。低分子系の界面活性剤としては、SPAN 80やSPAN 85等が挙げられる。高分子系の界面活性剤としては、ポリグリセリンエステル（商品名：SYグリスターCRS-75）やレシチン等が挙げられる。高分子化合物は、親水性溶媒に溶けるものあれば特に制限がない。このような高分子化合物としては、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール等が挙げられる。これらの中でも、ポリエチレングリコールは、水溶液が人体に対しほぼ無毒性なので好ましい。

40

【0016】

液滴がポリエチレングリコールを含有する水溶液のとき、液滴の質量に対するポリエチ

50

レングリコールの質量の割合、すなわち「ポリエチレングリコールの質量 / 液滴の質量 × 100」が 0.001 ~ 0.1% であることが好ましい。安定してコアシェル粒子が製造できるからである。また、基材中のゲルがリン酸緩衝生理食塩水を含む場合、リン酸緩衝生理食塩水の質量とゲルの質量の和に対するリン酸緩衝生理食塩水の質量の割合、すなわち「リン酸緩衝生理食塩水の質量 / (リン酸緩衝生理食塩水の質量 + ゲルの質量) × 100」が 40 ~ 70% であることが好ましい。安定してコアシェル粒子が製造できるからである。

【0017】

本実施形態のコアシェル粒子製造方法は、疎水性液体と界面活性剤とを含有する混合液中で、高分子化合物を親水性溶剤に溶解した高分子化合物溶液の液滴を、親水性溶剤を吸収する基材上に設置してコアシェル粒子を製造する。具体的なコアシェル粒子製造方法は、以下のとおりである。まず、高浸透圧の水溶液を含むゲル基材上に、油と界面活性剤の混合液を注ぐ。つぎに、ゲル基材と油相の界面に、高分子化合物水溶液の液滴を置く。しばらくすると、浸透圧により液滴から水が失われる。

10

【0018】

その過程で、液滴と油層の界面に高分子が集まりシェルが形成される。一方、液滴は収縮してコアとなる。こうして、親水性溶剤を含むコアと、高分子化合物を含むシェルとを有するコアシェル粒子が生成する。なお、コアには高分子化合物が含まれている場合がある。また、コアとシェルの上に空洞や混合液が存在する場合がある。本実施形態のコアシェル粒子製造方法によれば、ゲル化剤を用いることなくコアシェル粒子が得られる。

20

【0019】

なお、液滴に粒子状物質を懸濁させておくことによって、シェルやコアにこの粒子状物質を固定することができる。また、液滴に含有させる高分子化合物の組成等を適宜選択することによって、生成されるコアシェル粒子に機能性を付与することができる。また、容器を管状にして、液滴がこの容器内を通過しながら水を奪われるようにすれば、連続工程でコアシェル粒子が作製できる。また、液滴から水を奪う過程で、液滴を押しつぶすことにより、扁平形状のコアシェル粒子が作製できる。

【0020】

また、液滴から水を奪う過程で、液滴同士を接触させておくことで、数珠状に連なったコアシェル粒子や、シート状のコアシェル粒子が作製できる。また、得られたコアシェル粒子を乾燥して、コア中の水を蒸発させるとともに、コア中の高分子化合物をシェル内壁に析出させることで、中空のコアシェル粒子が作製できる。

30

【実施例】

【0021】

まず、シャーレ内に、リン酸緩衝生理食塩水の質量とゲルの質量の和に対するリン酸緩衝生理食塩水の質量の割合が 50% であるゲル基板を作製した。つぎに、界面活性剤（脂肪酸ポリグリセリンエステル（阪本薬品工業社、SY グリスター CRS - 75））を 2 質量% 含む油（デカン（和光純薬社））の混合液 50 mL をゲル基材上に注いだ。その後、0.3 質量% ポリエチレングリコール 4000（和光純薬社）水溶液の液滴（粒径約 1 mm）をゲル基材上に載せ、室温で放置した。時間の経過とともに、液滴の粒径が収縮した。液滴の粒径の経時変化を図 2 に示す。液滴をゲル基材上に載せてから 24 時間経過後、コアシェル粒子が得られた。

40

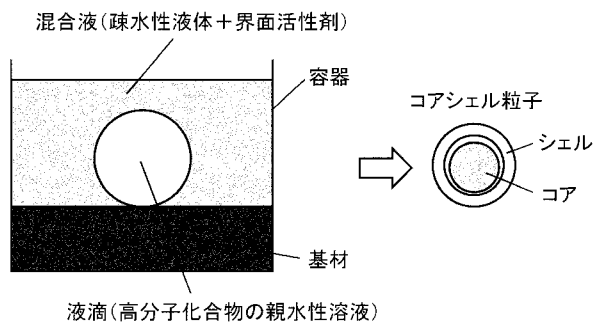
【0022】

液滴からゲル基材に水が移動することによって、液滴中のポリエチレングリコールの濃度が上昇し、ポリエチレングリコール水溶液の飽和濃度を超過して、ポリエチレングリコールが液滴の周囲に析出してシェルが形成されたと考えられる。カメラが取り付けられた倒立顕微鏡を用いて、得られたコアシェル粒子を撮影した。断面写真画像を図 3 に示す。界面活性剤を含む油相に置かれた水相の液滴では、液滴の周囲に液滴中の溶質が集まることがあるという知見（非特許文献 3）に基づくと、このコアシェル粒子は、ポリエチレングリコール水溶液のコアと、ポリエチレングリコールのシェルと、コアとシェルとの混合

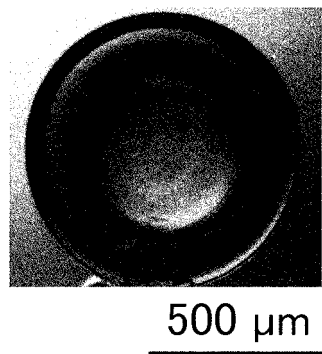
50

液層から構成されていると考えられる。

【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】

