

(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2015-63444

(P2015-63444A)

(43) 公開日 平成27年4月9日 (2015. 4. 9)

(51) Int.Cl.
C 0 1 B 25/32 (2006.01)F 1
C 0 1 B 25/32

テーマコード (参考)

B

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2014-147065 (P2014-147065)
 (22) 出願日 平成26年7月17日 (2014. 7. 17)
 (31) 優先権主張番号 特願2013-174640 (P2013-174640)
 (32) 優先日 平成25年8月26日 (2013. 8. 26)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

特許法第30条第2項適用申請有り 発行者名 株式会社技術情報協会 刊行物名 研究開発リーダー V o l . 1 0 N o . 1 0 2 0 1 4 頁 3 頁 ~ 7 頁 発行年月日 平成26年1月20日 [刊行物等] 発行者名 つくば医工連携フォーラム2014事務局 刊行物名 つくば医工連携フォーラム2014 講演予稿集 頁 51頁 発行年月日 平成26年1月28日

(71) 出願人 301021533
 独立行政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 中村 真紀
 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
 (72) 発明者 大矢根 綾子
 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
 (72) 発明者 坂巻 育子
 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
 (72) 発明者 石川 善恵
 茨城県つくば市東1-1-1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
 最終頁に続く

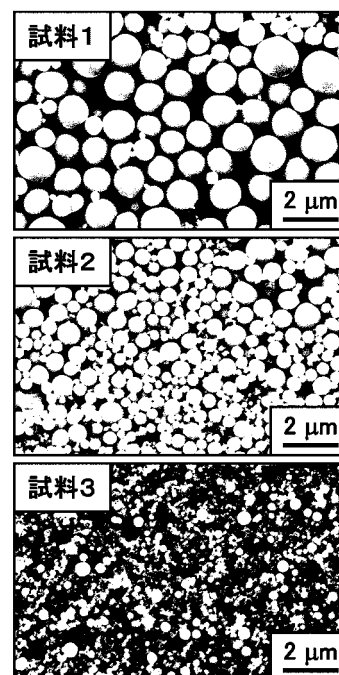
(54) 【発明の名称】 リン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法及び該方法で製造される真球状粒子

(57) 【要約】

【課題】 迅速性、簡便性を兼ね備えたサブミクロンからミクロンサイズのリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法を提供する。

【解決手段】 リン酸カルシウムの飽和濃度を超える量のカルシウムイオン及びリン酸イオンを含み、かつ前記のいずれかのイオン又は両方のイオンと固相を形成する光吸収剤を含む反応液を用いて、該反応液中に光吸収剤とカルシウムイオン及び/又はリン酸イオンとを含む固相分散体を形成させるとともに、該反応液にパルスレーザー光を照射することにより、鑄型分子を必要とせず、しかも迅速に、サブミクロンからミクロンサイズのリン酸カルシウム含有真球状粒子を製造する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リン酸カルシウムの飽和濃度を超える量のカルシウムイオン及びリン酸イオンを含み、かつ前記のいずれかのイオン又は両方のイオンと固相を形成する光吸収剤を含む反応液を用いて、該反応液中に光吸収剤とカルシウムイオン及び / 又はリン酸イオンとを含む固相分散体を形成させるとともに、該反応液にパルスレーザー光を照射することを特徴とするリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

【請求項 2】

サブミクロンからミクロンサイズの真球状粒子を製造することを特徴とする請求項 1 に記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

10

【請求項 3】

前記パルスレーザー光が、ビーム径5mm以上のレーザー光、又は非集光のレーザーであることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

【請求項 4】

前記パルスレーザー光のエネルギー密度、前記パルスレーザー光の照射時間、前記反応液の組成、及びpHの少なくとも1つを変化させることにより、真球状粒子のサイズ及び / 又は組成を制御することを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

【請求項 5】

前記光吸収剤が、鉄(III)イオン、鉄(II)イオン及び銀(I)イオンから選ばれることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

20

【請求項 6】

前記光吸収剤が、マグネタイトナノ粒子又は酸化チタンナノ粒子であることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

【請求項 7】

前記反応液の溶媒として、水を用いることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法で製造された真球状粒子であって、前記光吸収剤の成分とリン酸カルシウムを含むことを特徴とする真球状粒子。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法及び該方法で製造される真球状粒子に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトの歯や骨の主要無機成分であるリン酸カルシウムは、優れた生体親和性を有する材料である。中でも、リン酸カルシウム真球状粒子は、骨充填剤などの生体材料、ドラッグデリバリーシステムにおける薬剤担体などへの応用が期待されている。

40

従来のリン酸カルシウム粒子合成法のうち、プラズマスプレー法など気相中での急冷プロセスに基づくトップダウン型の手法は、簡便かつ迅速であるが、通常生成した粒子がミクロンサイズ以上で、粒径分布が広い等、粒径制御性が劣っていた。また、高温プロセスであることから、熱的安定性の低い薬剤成分とのハイブリッド化は困難であった。

【0003】

一方で、液相中における鑄型分子の、ミセル化、リボソーム化などの自己組織化を利用するボトムアップ型の手法は、粒径制御性に優れ、薬剤成分とのハイブリッド化にも有効な温和な非熱的プロセスであるが、鑄型分子の安全性やコストに問題があった。

50

また、別の非熱的なボトムアップ型手法である過飽和溶液法(均一沈殿法)、すなわち、リン酸カルシウムに対して過飽和な原料液相中からリン酸カルシウム粒子を自発析出させる手法は、温和性と粒径制御性に優れ、鑄型分子を必要としないが、確率論的事象である均一核形成を反応起点としているため、再現性があまり高くない上に、製造工程に長時間を必要とすることが多い、均一な球状粒子とするために厳密な条件設定(原料液相のイオン濃度や温度など)が必要、等の点で課題があった。

【0004】

近年、新しいリン酸カルシウム粒子合成法として、液相中に設置されたリン酸カルシウムターゲットに高エネルギーレーザー光を照射する方法が報告されている(非特許文献1)。

10

しかしこの手法では、集光レーザーによりアブレーション加工される領域が微小であるため、粒子収率が極めて低く、実用的ではない。

他方、本発明者らは、液相中に分散させた金属酸化物などの原料粉体に非集光の低エネルギーレーザー光を照射することで、比較的高収率なサブミクロン真球状粒子合成法を開発した(非特許文献2、特許文献1)。しかしこの手法では、レーザー光吸収性に乏しいリン酸カルシウム原料粉体から、真球状粒子を合成することは困難であった。

【0005】

さらに近年、本発明者らは、リン酸カルシウム過飽和溶液中に設置・固定した高分子などの材料基材表面に非集光の低エネルギーレーザー光を照射することで、同基材のレーザー光照射面にリン酸カルシウム薄膜を形成させる技術を開発した(非特許文献3、特許文献2)。

20

この手法では、原料イオンを含む過飽和溶液からのリン酸カルシウム析出が、レーザー光の照射された固液界面で選択的に生じる。このため、リン酸カルシウムは薄膜として基材表面に形成され、真球状粒子として得ることはできなかった。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Boutinguiza M et al , Nanoscale Res Lett 2011,6,255.

【非特許文献2】Wang H et al , Angew Chem Int Ed 2010,49,6361.

【非特許文献3】Oyane A et al , J Biomed Mater Res A 2012,100,2573.

30

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特開2011-74485号公報

【特許文献2】特開2012-30993号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、こうした現場を鑑みてなされたものであって、迅速性、簡便性を兼ね備えたサブミクロンからミクロンサイズのリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法を提供することを目的とするものである。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、リン酸カルシウムの飽和濃度を超える量のカルシウムイオン及びリン酸イオンを含む反応液中で、該カルシウムイオン及び/又はリン酸イオンと結合したり、或いは、形成されたリン酸カルシウムとのイオン交換(一部のイオンの置換を含む)や吸着、固溶、包接などにより、反応液中に、レーザー光を吸収する固相分散体を形成させ、該反応液にパルスレーザー光を照射することにより、鑄型分子を必要とせず、しかも迅速に、サブミクロンからミクロンサイズのリン酸カルシウム含有真球状粒子を合成できるという知見を得た。

以下、前記の「カルシウムイオン及び/又はリン酸イオンと結合したり、或いは、形成されたリン酸カルシウムとのイオン交換(一部のイオンの置換を含む)や吸着、固溶、包接

50

などにより、反応液中に、レーザー光を吸収する固相分散体を形成」させることのできる物質を、「(カルシウムイオン及びリン酸イオンの)いずれかのイオン又は両方のイオンと固相を形成する光吸収剤」ということとする。

【0010】

本発明はこれらの知見に基づいて完成に至ったものであり、本発明によれば、以下の発明が提供される。

1 リン酸カルシウムの飽和濃度を超える量のカルシウムイオン及びリン酸イオンを含み、かつ前記のいずれかのイオン又は両方のイオンと固相を形成する光吸収剤を含む反応液を用いて、該反応液中に光吸収剤とカルシウムイオン及び/又はリン酸イオンとを含む固相分散体を形成させるとともに、該反応液にパルスレーザー光を照射することを特徴とするリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

2 サブミクロンからミクロンサイズの真球状粒子を製造することを特徴とする 1 に記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

3 前記パルスレーザー光が、ビーム径5mm以上のレーザー光、又は非集光のレーザーであることを特徴とする 1 又は 2 に記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

4 前記パルスレーザー光のエネルギー密度、前記パルスレーザー光の照射時間、前記反応液の組成、及びpHの少なくとも1つを変化させることにより、真球状粒子のサイズ及び/又は組成を制御することを特徴とする 1 ~ 3 のいずれかに記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

5 前記光吸収剤が、鉄(III)イオン、鉄(II)イオン及び銀(I)イオンから選ばれることを特徴とする 1 ~ 4 のいずれかに記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

6 前記光吸収剤が、マグネタイトナノ粒子又は酸化チタンナノ粒子であることを特徴とする 1 ~ 4 のいずれかに記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

7 前記反応液の溶媒として、水を用いることを特徴とする 1 ~ 6 のいずれかに記載のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法。

8 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法で製造された真球状粒子であって、前記光吸収剤の成分とリン酸カルシウムを含むことを特徴とする真球状粒子。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、照射時間30分以内という迅速性を有し、かつ、鑄型分子やリン酸カルシウムの原料粉体を用いることなく、汎用試薬の混合液のみから作製できるという簡便性と組成制御性を兼ね備えたサブミクロンからミクロンサイズのリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】実施例1で作製された試料1~3の走査型電子顕微鏡(SEM)像

【図2】実施例1で作製された試料1~3の動的光散乱法(DLS)による粒径分布

【図3】実施例1で作製された試料1、2のエネルギー分散型X線分光(EDX)スペクトル

【図4】実施例1で作製された試料1、2のX線回折(XRD)パターン

【図5】レーザー照射条件と粒子生成の関係を示すSEM像

【図6-1】光吸収剤の濃度・種類と粒子生成の関係を示すSEM像

【図6-2】光吸収剤の濃度・種類と粒子生成の関係を示すSEM像

【図7】レーザー照射時間と粒子生成の関係を示すSEM像

【図8】レーザー照射前後における攪拌反応液の写真

【図9】レーザー照射時間と生成物の組成の関係を示すEDXスペクトル

【図10】実施例5で作製された試料のSEM像

【図11】実施例6で作製された試料のSEM像

【図12】実施例7で作製された試料のSEM像

- 【図 1 3】実施例 7 で作製された試料の XRD パターン
- 【図 1 4】実施例 7 で作製された試料の EDX スペクトル
- 【図 1 5】実施例 8 で作製された試料の SEM 像
- 【図 1 6】実施例 8 で作製された試料の XRD パターン
- 【図 1 7】実施例 8 で作製された試料の EDX スペクトル
- 【図 1 8】実施例 9 で作製された試料の SEM 像
- 【図 1 9】実施例 9 で作製された試料の XRD パターン
- 【図 2 0】実施例 9 で作製された試料の EDX スペクトル
- 【図 2 1】実施例 1 0 で作製された試料の SEM 像
- 【図 2 2】実施例 1 0 で作製された試料の EDX スペクトル
- 【発明を実施するための形態】
- 【0 0 1 3】

10

本発明のリン酸カルシウム含有真球状粒子の製造方法は、リン酸カルシウムの飽和濃度を超える量のカルシウムイオン及びリン酸イオンを含み、かつ前記のいずれかのイオン又は両方のイオンと固相を形成する光吸収剤を含む反応液を用いて、該反応液中に光吸収剤とカルシウムイオン及び / 又はリン酸イオンとを含む固相分散体を形成させるとともに、該溶液にパルスレーザー光を照射することにより、前記光吸収剤の成分とリン酸カルシウムを含む真球状粒子を得ることを特徴とするものである。

【0 0 1 4】

本発明において、「前記のいずれかのイオン又は両方のイオンと固相を形成する光吸収剤」とは、カルシウムイオン及び / 又はリン酸イオンと結合したり、或いは、形成されたリン酸カルシウムとのイオン交換(一部のイオンの置換を含む)や吸着、固溶、包接などにより、固相分散体中に含有されて、レーザー光を吸収する機能を果たす物質(以後、単に「光吸収剤」とも言う)を意味する。

20

【0 0 1 5】

そのような光吸収剤は、用いるパルスレーザー光の波長の光を吸収するものであれば、特に限定されないが、一例として、鉄(III)イオン、鉄(II)イオン、亜鉛イオン、ストロンチウムイオン、マグネシウムイオン、銀イオン、銅イオン、マンガンイオン、モリブデンイオン、セレンイオン、コバルトイオン、クロムイオン、スズイオン、バナジウムイオン、ランタノイドの金属イオンが挙げられる。これらの金属イオンは、カルシウムイオン及び / 又はリン酸イオンと結合するか、或いは、反応液中に形成されたリン酸カルシウムとのイオン交換や吸着、固溶、包接などにより、反応液中に光吸収性の固相を形成するものである。

30

【0 0 1 6】

また、本発明における光吸収剤の他の例として、酸化鉄粒子(マグネタイト粒子など)、酸化銅粒子、酸化ニッケル粒子、酸化コバルト粒子、酸化タングステン粒子、酸化亜鉛粒子、酸化チタン粒子、銀粒子、金粒子、銅粒子、鉄粒子、ニッケル粒子、タングステン粒子、シリコン粒子、ホウ素粒子などの、金属酸化物、金属、半導体などの光吸収性ナノ粒子が挙げられる。なお、これらの光吸収性ナノ粒子は、液相中に分散させた後にレーザー光を照射することにより、サブミクロン真球状粒子を合成できることが確認されている(非特許文献 2、特許文献 1 参照)。

40

本発明においては、光吸収性ナノ粒子が、反応液中で、カルシウムイオン及び / 又はリン酸イオンあるいは形成されたリン酸カルシウムとともに固相を形成するものである点でこれらの文献に記載された方法とは異なっている。すなわち、本発明における光吸収性ナノ粒子は、反応液中で、上記のイオンを表面に吸着または結合させたり、リン酸カルシウムの不均一核形成を表面で誘起する光吸収性ナノ粒子である必要がある。このような反応によって、光吸収剤とリン酸カルシウムの融合・複合化と、真球状粒子の形成が、レーザー照射下の反応液中で進行していく。したがって、本発明において光吸収剤として用いる光吸収性ナノ粒子は、カルシウムイオン及び / 又はリン酸イオンと親和性の高い表面を有している必要がある。

50

【 0 0 1 7 】

また、本発明では、光吸収性ナノ粒子が小さすぎると、レーザー照射によって、粒子がアブレーションまたは蒸発により消失してしまう。また、ナノ粒子が大きすぎると、投入したレーザー光のエネルギーでは球状化が起こらなくなる。よって、光吸収剤として用いる光吸収性ナノ粒子の大きさは、直径1~1000nm、好ましくは10~300nm、さらに好ましくは10~100nmとすれば良い。

【 0 0 1 8 】

なお、特許文献1の実施例において、光吸収性カーボンナノ粒子を、レーザー光を吸収しないナノ粒子とミリング処理によって複合化した後、これを液相中に分散させて非集光の低エネルギーレーザー光を照射することで、後者のナノ粒子成分からなるサブミクロン真球状粒子を合成できることが確認されている。しかし、本発明の反応液中に添加する光吸収剤としてカーボンナノ粒子を用いても、リン酸カルシウムを含む真球状粒子を得ることはできなかった。これは、反応液中において、カーボンナノ粒子がカルシウムイオン及び/又はリン酸イオンと、球状化する条件を満たす複合体を形成できずに昇華してしまうためと考えられる。

10

【 0 0 1 9 】

本発明において、光吸収剤として好ましく用いられるものは、用いるパルスレーザー光の波長にもよるが、例えば、波長355nmのパルスレーザー光を用いる場合には、鉄(III)イオン、鉄(II)イオン、銀(I)イオン、マグネタイトナノ粒子、酸化チタンナノ粒子などが挙げられる。

20

【 0 0 2 0 】

本発明で用いられる反応液とは、リン酸カルシウムの飽和濃度を超える量のカルシウムイオン及びリン酸イオンを含み、かつ前記の光吸収剤と、カルシウムイオン及び/又はリン酸イオンを含む固相分散体を形成する溶液である。

反応液中で形成される前記固相は、カルシウムイオンと光吸収剤を含む化合物であっても良いし、リン酸イオンと光吸収剤を含む化合物であっても良いし、あるいは光吸収剤を含むリン酸カルシウム化合物であっても良い。前記固相は、ミクロンサイズよりも小さい分散体として反応液中で分散させることが好ましい。ミクロンサイズよりも大きい固相分散体では、投入したレーザー光のエネルギーでは球状化しなくなるためである。

30

【 0 0 2 1 】

前述のとおり、本発明の反応液は、リン酸カルシウムの飽和濃度を超える量のカルシウムイオン及びリン酸イオンを含んでいるが、必ずしも調製直後にリン酸カルシウムを形成するものに限られず、リン酸カルシウムに対して過飽和な準安定状態の溶液でも良い。すなわち、調製直後はリン酸カルシウムを形成せず、反応液中の光吸収剤(光吸収性ナノ粒子)や、光吸収剤を含む固相分散体を足場として、レーザー光照射中にリン酸カルシウムを形成する溶液であっても良い。

【 0 0 2 2 】

本発明の反応液は、例えば、超純水などの溶媒中に、カルシウムイオンを含む試薬または溶液と、リン酸イオンを含む試薬または溶液と、光吸収剤(光吸収性ナノ粒子、あるいは光吸収剤を成分として含む試薬または溶液)を添加、攪拌することで調製できるが、反応液の調製温度、攪拌方法は特に限定されない。恒温槽などを用いて、溶媒の凝固点以上、沸点以下の温度で反応液を調製しても良いし、特段温度調節を行わずに常温で調製しても良い。反応液を均一にし、かつ形成した固相を分散させて凝集を防ぐため、反応液の調製は攪拌下で行うことが望ましい。攪拌には、例えばマグネティックスターラーを用いればよい。反応液のpHは限定されないが、生成粒子の収率の観点から、pH 3以上、好ましくはpH 5~9、さらに好ましくはpH 6~8の中性に近い反応液が適当である。

40

【 0 0 2 3 】

反応液調製用の溶媒としては、超純水が好ましく用いられる。超純水をエタノールに変更した場合にも、真球状粒子が生成するが、真球状粒子の他にリン酸カルシウムからなるフレーク状の析出物も同時に生成する。

50

【0024】

また、反応液の原料として用いられる試薬・溶液は限定されない。カルシウムイオンを含む試薬・溶液の例としては、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、硫酸カルシウム、乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、クエン酸カルシウム、これらの溶解液、カルシウムイオンを含む輸液製剤などが挙げられる。リン酸イオンを含む試薬・溶液の例としては、リン酸、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、これらの溶解液、リン酸溶液、リン酸緩衝生理的食塩水、リン酸イオンを含む輸液製剤などが挙げられる。光吸収性ナノ粒子としては、市販のナノ粒子試薬を用いても良いし、ミリング処理や化学合成法、レーザーアブレーション法などの公知の手法により合成されたナノ粒子であってもよい。光吸収剤を成分として含む試薬または溶液の例としては、光吸収剤を含む無機塩や、その溶解液、光吸収剤を成分として含む輸液製剤などが挙げられる。また、カルシウムイオン、リン酸イオン、光吸収剤のうち、2つ以上の成分を含む試薬・溶液を原料として用いることもできる。

10

20

カルシウムイオンとリン酸イオンを含む溶液原料として、リン酸カルシウム過飽和溶液を用いることもできる。そのような過飽和溶液としては、例えば、ヒトの体液とほぼ等しい無機イオン濃度、温度、pHを有する擬似体液(Kokubo溶液)や、擬似体液の1.5~10倍のイオン濃度を有する溶液の他、ヒトの体液と同等の塩化ナトリウム濃度と、1.5倍のカルシウム及びリン酸イオン濃度を有する常温の中性水溶液などを挙げることができる。これらの過飽和溶液は、公知の手法(例えば非特許文献3)で調製することができる。

【0025】

さらに、反応液の調製に用いる原料試薬の添加順序は特に限定されない。例えば、光吸収剤と、カルシウムイオンを含む試薬または溶液を、溶媒に溶解または混合後にリン酸イオンを含む試薬または溶液を加えても良いし、カルシウムイオンを含む試薬または溶液と、リン酸イオンを含む試薬または溶液を、溶媒に溶解または混合後に光吸収剤を加えても良い。反応液にはさらに、光吸収剤と、カルシウムイオン及び/又はリン酸イオンを含む固相の形成反応を開始あるいは遅延させたり、反応液のリン酸カルシウムに対する過飽和度やpHを調節したり、生成粒子の組成や構造(形態、結晶構造)、機能を制御するための成分を別途追加しても良い。

30

【0026】

本発明においては、反応液中で、光吸収剤と、カルシウムイオン及び/又はリン酸イオンを含む固相分散体が形成されるまでの時間に特に制限はない。調製中や調製直後に前記固相を形成する反応液であっても良いし、調製直後は前期固相を形成せず、調製後一定時間経過後に前記固相を自発的に形成する反応液であっても良いし、反応液への外部刺激(熱、振動、アルカリ化剤等の成分添加等)によって初めて前記固相を形成する反応液であっても良い。

反応液や、反応液調製途中の溶液を保存しておいても構わない。ただし、反応液中で、光吸収剤と、カルシウムイオン及び/又はリン酸イオンを含む固相分散体を形成させた後は、直ちに該反応液へのレーザー光照射を攪拌下で開始することが好ましい。あるいは、反応液調製途中の溶液に対しレーザー光照射を開始してから、反応液を完成させるか、外部刺激を与えて、レーザー光照射中に該反応液中で前記の固相分散体を形成させても良い。

40

【0027】

本発明における真球状粒子の形成過程は、原料として、カルシウムイオンを含む溶液、リン酸イオンを含む溶液、及び、光吸収剤となる鉄(III)又は鉄(II)イオンを含む溶液、又はマグネタイトナノ粒子を用いた場合を例として記載すると、以下の通りである。

原料を混合して得られる反応液中のカルシウムイオン及びリン酸イオン濃度が、リン酸カルシウムの飽和濃度を大きく超えている場合、カルシウムイオンを含む原料と、リン酸イオンを含む原料を混合することにより、反応液中全体で直ちにリン酸カルシウム(主にアモルファス状)の均一核形成が生じる。ただし、生成したリン酸カルシウムは、レーザ

50

ー光吸収性に乏しいのでレーザー光を照射しただけでは、球状化せず、反応液中で急速に成長して不定形沈殿となるだけであり、真球状粒子は生成しない(後述する図6-1の0mM参照)。

しかしながら、光吸収剤となる、鉄(III)又は鉄(II)のイオンが反応液中にある濃度範囲で存在すると、リン酸鉄及び/又は鉄イオンを含むリン酸カルシウム、またはそれらの中間体あるいは複合体が形成される。

また、光吸収剤としてマグネタイトナノ粒子が反応液中に存在した場合には、リン酸カルシウムとマグネタイト粒子の複合体が形成される。

【0028】

上記の反応液中で形成される固相は、攪拌下の反応液中に分散している(後述する図8参照)。この固相分散体を含む反応液に、あるエネルギー密度範囲のパルスレーザー光を照射すると、光吸収剤を含む固相の光吸収により、同固相分散体が瞬間的に加熱されて溶解液滴となり、レーザーパルス間隔で周囲の液相によって急冷され、主にアモルファス状態で固化する。このとき、溶解液滴は表面エネルギーを下げるために球状化するので、真球状粒子が生成すると考えられる。

【0029】

本発明において、このように生成した初期の真球状粒子は、パルスレーザー光の照射によって溶解・急冷を繰り返すことで、互いに結合したり、反応液中のカルシウムイオン、リン酸イオンや、鉄イオン、或いはマグネタイトナノ粒子等の光吸収剤や、それらのクラスター、不定型微粒子などを取り込みながら、徐々に成長すると考えられ、そのため、粒子サイズは照射時間とともに大きくなる(後述する図7参照)。この時、真球状粒子に吸収されたレーザー光のエネルギーの一部が熱に変換されて反応液の温度を局所的に高めることにより、粒子周辺の反応液中の物質移動速度を向上させるとともに、リン酸カルシウムに対する過飽和度を増大させ、上記の粒子生成反応を促進すると考えられる。

また、照射時間とともに真球状粒子の組成も変化していく。例えば、光吸収剤として鉄(III)イオン5mMを含む反応液(原料を混合・攪拌した直後の形成物は主にリン酸鉄)にレーザー光を照射すると、照射時間とともにリン酸鉄粒子にカルシウムイオンが取り込まれていくことが判明している(後述する実施例4及び図9参照)。

【0030】

一方、ハイドロキシアパタイトの粉体原料を分散・攪拌させた溶液中に、上記の鉄(III)イオンを添加し、レーザー光を照射しただけでは、真球状粒子はほとんど得られなかった。

以上のことから、反応液中に光吸収剤が存在しない場合はもちろんのこと、光吸収性に乏しい固相分散体を含む反応液の溶媒中に単に光吸収剤が存在しているだけでも、これらの固相分散体は球状化しないことが分かった。これは、反応液の溶媒全体がレーザー光のエネルギーを吸収してしまい、固相分散体に球状化のためのエネルギーが与えられないためと考えられる。真球状粒子を得るためには、固相分散体と光吸収剤が反応液中で別々に存在するのではなく、光吸収剤が吸収したエネルギーを固相分散体に十分に伝播できる至近距離で両者が存在している、すなわち、固相分散体自体が光吸収剤を含んでいる必要があると考えられる。

【0031】

また、後述する実施例に示すとおり、反応液中の鉄(III)イオンなどの光吸収剤の濃度が高すぎる場合に、真球状粒子が得られなくなることがある。例えば、鉄(III)イオン濃度10mMの反応液からは、ごく少量の生成物しか得られず(遠心操作でぎりぎり回収できる程度)、またその生成物の中に真球状粒子はほとんど観察されなかった(後述する図6-1参照)。生成量の減少は、酸性物質である $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の濃度が高くなることで反応液のpHが低下し(pH 2~3)、リン酸鉄およびリン酸カルシウムに対する過飽和度が低下したことによると考えられる。また、生成した固相分散体が球状化しなかった原因としては、鉄(III)イオンの大部分が反応液の溶媒中に存在することで(前記のpH低下による)、レーザー光エネルギーが液相側に吸収され、固相分散体へのエネルギー伝播を妨げたことが一因

として考えられる。上記の考察を裏付けるように、鉄(III)イオン濃度10mMの上記反応液(pH 2~3)に水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液のpHを中性にまで高めると、真球状粒子が生成するようになった(後述する実施例6及び図11参照)。

【0032】

以上のとおり、本発明においては、真球状粒子の生成には、反応液中の固相分散体にレーザー光エネルギーが十分に与えられるような反応液とレーザー照射条件(波長、エネルギー密度)の組み合わせが重要と考えられる。

また、反応液としては、リン酸カルシウムに対する飽和濃度を超える量のカルシウムイオン及びリン酸イオンを含む溶液であって、光吸収剤と、カルシウムイオン及び/又はリン酸イオンを含む固相分散体を形成し、かつ粒子生成を妨げる液性(pHなど)とならない溶液が適当である。

10

【0033】

反応液中での好ましい光吸収剤の濃度範囲は、レーザー照射条件や照射時間などにより異なるが、例えば、16.7mMのカルシウムイオンを含む溶液及び10mMのリン酸イオンを含む溶液に対して、光吸収剤として、鉄(III)イオンを用いる場合には、2~7mMの範囲で、また、鉄(II)イオンを用いる場合には、2~20mMの範囲で添加すると、レーザー照射後に鉄含有リン酸カルシウム真球状粒子が生成する。

【0034】

本発明において、真球状粒子の生成に用いられるレーザーとしては、連続発振ではなく、一定のパルス幅で発振するパルスレーザーが用いられる。パルスレーザーの周波数は特に限定されないが、好ましくは10~100Hz、さらに好ましくは30Hzのパルスレーザーが用いられる。

20

パルス幅は特に限定されず、ミリ秒、マイクロ秒、ナノ秒、ピコ秒、フェムト秒など、いずれのパルス幅でも良いが、形成物の熱緩和時間およびレーザー装置のコストの観点から、ナノ秒レーザーが好ましく用いられる。

レーザーの動作媒質としては、気体、固体、液体、半導体のいずれのレーザーも用いることができる。例えば、YAG、ルビー、ガラス、ガリウムヒ素、色素、エキシマなどが挙げられるが、好ましくはYAGレーザー、さらに好ましくはNd:YAGレーザーが用いられる。

【0035】

パルスレーザー光の波長は、反応液溶媒には吸収され難い波長であって、同反応液中で形成された光吸収剤を含む固相分散体が球状化するために十分な光エネルギーを吸収する波長であれば特に限定されない。例えば、紫外、可視、赤外、遠赤外、X線など、いずれの波長領域の光でも使用できる。ただし、水を反応液溶媒として用いる場合には、赤外や遠赤外光の波長領域では、水による吸収が多くなり、固相分散体による光吸収を妨げてしまうため、紫外光や可視光などの波長領域を用いることが好ましい。

30

【0036】

また、パルスレーザーの照射条件は、レーザー照射時間や光吸収剤の種類・濃度などによって異なるが、例えば、後述する実施例に用いた鉄(III)イオン5mMの反応液を用いる場合には、波長355nmのパルスレーザーのエネルギー密度は、133~200mJ/pulse/cm²の範囲が好ましい。

40

【0037】

また、本発明におけるレーザー光のエネルギー密度は、集光レンズなどによっても調節できるが、反応速度ならびに生成粒子の収率を高めるために、好ましくはビーム径5mm以上のレーザー光、さらに好ましくは非集光のレーザー光を用いると良い。

【0038】

また、前述のとおり、レーザー照射時間は、レーザー照射条件や光吸収剤の種類・濃度などによって異なるが、例えば、前記の鉄(III)イオン5mMの反応液に、パルスレーザーのエネルギー密度を200mJ/pulse/cm²で、10~45分間照射した場合、真球状粒子の生成が確認される。

【0039】

50

本発明において得られる真球状粒子の大きさは、サブミクロンからミクロンサイズであるが、そのサイズ分布は、レーザー照射条件や照射時間、光吸収剤の種類・濃度などによって調節できる。例えば、前記の鉄(III)イオン5mMの反応液に、パルスレーザーのエネルギー密度を133mJ/pulse/cm²で、30分間照射した場合、サブミクロンサイズの真球状粒子のみ得られるが、エネルギー密度を200mJ/pulse/cm²とすると、ミクロンサイズの真球状粒子も同時に得られる。

【0040】

本発明において、得られる真球状粒子に対して、後処理を行うことで、粒子のサイズ、組成、結晶構造、機能等をさらに制御することもできる。そのような後処理としては、加熱処理、液相中でのエージング処理、リン酸カルシウム過飽和溶液中への浸漬、酸エッチング処理など、種々の既知の手法を用いることができる。

10

【実施例】

【0041】

以下、本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

(実施例1)

リン酸カルシウム粒子の作製

リン酸カルシウム原料となるカルシウム(Ca)イオン液及びリン酸(P)イオン液として、それぞれCaCl₂溶液及びK₂HPO₄・3H₂O溶液を用い、光吸収剤となる鉄(Fe)(III)イオンを含む液としてFeCl₃・6H₂O溶液を用いた。

20

まず、特級試薬のCaCl₂及びK₂HPO₄・3H₂O及びFeCl₃・6H₂Oを超純水に溶解し、それぞれ200mMの原料溶液を調製した。反応液(4mL)は、これら200mMの原料溶液及び超純水を用いて、最終濃度がCa濃度：16.7mM、P濃度：10mM、Fe(III)濃度：5mMになるように用時調製した。

まず、ガラス製容器に、CaCl₂溶液、FeCl₃・6H₂O溶液、超純水の順に加えて攪拌を開始し、K₂HPO₄・3H₂O溶液を加えてすぐにレーザー光(Nd-YAG, Quanta-Ray LAB-150-30, Spectra-Physics製, ビーム径8mm)を照射した。レーザー光の周波数は30Hz、波長は355nm、エネルギー密度は200mJ/pulse/cm²(6W/cm²)とした。レーザー光は集光せずに、反応液を攪拌しながら照射した。30分照射後、遠心操作(6000rpm、10分)により生成物を回収、超純水で洗浄し、試料を得た。

30

得られた試料は更なる遠心操作により、以下の3種類に分けて評価を行った。

分画(1)：500rpm、5分で沈降させた分画

分画(2)：分画(1)の上澄み液から1000rpm、10分で沈降させた分画

分画(3)：分画(2)の上澄み液から6000rpm、10分で沈降させた分画

【0042】

試料の構造評価

得られた試料について、その形態、構造、及び組成を、走査型電子顕微鏡(SEM)観察、エネルギー分散型X線分光法(EDX)、X線回折法(XRD)、及び動的光散乱法(DLS)により調べた。SEM観察、EDX、およびXRDにおいては、試料をシリコン基板上にマウントした。また、SEM観察およびEDX実施前に、試料上にカーボンを蒸着させた。なお、本発明の実施例に記載のXRDデータにおいては、このシリコン基板からの回折ピークは無視できるほど小さい。

40

構造評価結果

図1に示すように、SEM観察の結果、分画(1)で得られた試料(試料1)では、直径500~1500nmのサブミクロンからミクロンサイズの粒子群が、また、分画(2)で得られた試料(試料2)では、直径200~900nmのサブミクロンサイズの粒子群が観察された。どちらの粒子群も真球状で、平滑な表面を有していた。また分画(3)で得られた試料(試料3)では、直径400nm以下の真球状粒子が少量観察されたものの、大部分は真球状粒子ではない不定形ナノ粒子の凝集物であった。

また、DLSの結果、図2に示すように、試料1、試料2、試料3の平均粒子径は、それ

50

ぞれ、800nm、450nm、200nmであった。

【 0 0 4 3 】

さらに、試料 1 及び試料 2 のEDXの結果、図 3 に示すように、CaとPの他にFeのピークも認められたことから、光吸収剤として用いたFeもリン酸カルシウム粒子に含まれていることが確認された。なお、Siのピークは試料をマウントしたシリコン基板に由来し、Cのピークは試料表面の蒸着カーボンに由来するものである。

また、試料 1 及び試料 2 の結晶構造をXRDにより調べたところ、図 4 に示すように、いずれの試料にも30°付近を中心とするブロードなハローが検出されたことから、粒子は主にアモルファス状であると考えられた。

【 0 0 4 4 】

(実施例 2 : レーザー照射条件の変化)

本実施例では、レーザー照射条件を変化させた。

リン酸カルシウム粒子の作製

レーザー光の波長を355nm又は532nm、エネルギー密度を66～333mJ/pulse/cm²と変化した以外は、実施例 1 と同様にして試料を作製した。

固相分散体の光吸収性評価結果

溶液調製直後(レーザー照射前)に形成された固相分散体を回収し、紫外可視吸収スペクトルを測定した。その結果、波長355nmでは吸収が見られたのに対し、波長532nmではほとんど吸収が見られなかった。

試料の構造評価結果

作製した試料について、SEM観察の結果を、図 5 に示すとともに、レーザー照射条件とリン酸カルシウム粒子の生成との関係を、表 1 にまとめた。なお、粒子生成の評価は、SEM観察により分画(1)及び分画(2)について行い、直径200nm以上の真球状粒子群が観察された場合を粒子生成(○)、観察されなかった場合を非生成(×)と判定した。

【 0 0 4 5 】

【 表 1 】

エネルギー密度 (mJ/pulse/cm ²)	波長 355 nm		波長 532 nm	
	分画(1)	分画(2)	分画(1)	分画(2)
66	×	×	—	—
133	×	○	×	×
200	○	○	×	×
333	—	—	×	×

* FeCl₃・6H₂O濃度: 5 mM

* レーザー照射時間: 30分

【 0 0 4 6 】

表 1 に示すとおり、波長532nmでは、いずれのエネルギー密度でも真球状粒子の生成は確認されなかった。これは、前々項に記載のとおり、反応液中で形成された固相分散体が、波長532nmの光をほとんど吸収しないためと考えられる。

また、波長355nmでは、照射レーザーのエネルギー密度が133mJ/pulse/cm²以上の場合に、真球状粒子の生成が確認された。

本実施例の結果、真球状粒子生成の成否は、レーザー光波長に対する固相分散体の光吸収性とレーザー光エネルギーの密度に依存すると考えられる。なお、本反応液に対しては、波長532nmではなく355nmのレーザー光を用いる必要があり、固相分散体の球状化反応を

起こすためのレーザー光エネルギーのしきい値は、66～133mJ/pulse/cm²の範囲に存在すると考えられる。

【0047】

(実施例3：光吸収剤の濃度の変化)

本実施例では、光吸収剤としてFe(III)イオンおよび価数の異なるFe(II)イオンを用い、反応液中の各イオンの濃度を変化させた。

リン酸カルシウム粒子の作製

まず、実施例1において、Fe(III)イオン濃度を0～10mMと変化させ、試料を作製した。また、光吸収剤として、Fe(III)イオンの代わりに価数の異なるFe(II)イオン(FeCl₂・4H₂Oを使用,濃度：0～20mM)を用いて、試料を作製した。

10

【0048】

試料の構造評価結果

作製した試料のSEM観察結果を図6-1及び6-2に示すとともに、光吸収剤の濃度・種類とリン酸カルシウム粒子生成との関係を表2にまとめた。

【0049】

【表2】

Fe濃度	FeCl ₃ ・6H ₂ O		FeCl ₂ ・4H ₂ O	
	分画(1)	分画(2)	分画(1)	分画(2)
0 mM	×	×	×	×
0.5 mM	×	×	—	—
1 mM	×	×	×	×
2 mM	×	○	×	○
5 mM	○	○	○	○
7 mM	×	○	—	—
10 mM	×	×	○	○
20 mM	—	—	○	○

20

*レーザー照射条件：355 nm, 200 mJ/pulse/cm²

*レーザー照射時間：30分

30

【0050】

表2から、反応液中のFe(III)イオン濃度が、真球状粒子の生成において重要なファクターであることが分かる。真球状粒子生成の確認されたFe(III)イオン濃度範囲は2～7mMであり、Fe(III)イオン濃度が低すぎても高すぎても粒子は生成しないことが分かった。

40

なお、Fe(III)イオン無添加(0mM)の反応液から生成した不定形沈殿は白色であったのに対し、Fe(III)イオンを添加した際に生じた生成粒子は茶褐色であり(後述する図8参照)、その色は反応液のFe(III)イオン濃度に応じて濃くなった。

また、光吸収剤としてFe(III)イオンの代わりにFe(II)イオンを用いた場合には、Fe(II)イオンよりも広い濃度範囲(2～20mM)において真球状粒子の生成が確認された。これは、Fe(II)イオンの原料試薬として用いたFeCl₂・4H₂Oの酸性度が、Fe(III)イオン液の原料試薬として用いたFeCl₃・6H₂Oの酸性度より弱いため、高濃度であっても反応液のpH低下が抑えられたことに起因すると考えられる。実際、同じ添加濃度(10mM)で比較したところ、Fe(III)を含む反応液のpHは3以下であったのに対し、Fe(II)を含む反応液のpHは5以上であった。なお、光吸収剤としてFe(II)イオンを用いた場合には、酸化されやすいFe(II)

50

イオンが、反応液中あるいは形成物中で一部Fe(III)イオンとなっている可能性もある。

【0051】

(実施例4：レーザー照射時間の変化)

本実施例では、実施例1のレーザー照射時間を変化させた。

リン酸カルシウム粒子の作製

実施例1において、レーザー光の照射時間を0～45分と変化させ、試料を作製した。

【0052】

試料の構造評価結果

作製した試料について、SEM観察の結果を図7に示すとともに、レーザー照射時間とリン酸カルシウム粒子生成との関係を表3にまとめた。

10

【0053】

【表3】

	分画(1)	分画(2)
0分	×	×
5分	×	×
10分	×	○
15分	×	○
20分	○	○
30分	○	○
45分	○	○

20

* $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 濃度: 5 mM

* レーザー照射条件: 355 nm, 200 mJ/pulse/cm²

【0054】

30

表3に示すとおり、照射時間5分までは真球状粒子の生成は確認されなかったが、照射10分で分画(2)のサブミクロン真球状粒子の生成が確認された。照射時間を20分までに延長すると、分画(2)のサブミクロン真球状粒子に加えて、分画(1)にミクロンサイズの真球状粒子も生成するようになった。

【0055】

図8は、レーザー照射前後における攪拌下の反応液の写真である。図8に示すとおり、反応液の色はレーザー照射時間の経過と共に黄色から茶褐色に変化し、生成した粒子の色も茶褐色となった。

図9は、レーザー照射時間と生成物の組成の関係を示すEDXスペクトルである。図9に示すとおり、照射時間0分における生成物のEDXにより、調製直後の反応液から得られた形成物は主にリン酸鉄であり、Caはほとんど含有しないことが判明した。照射時間の経過と共にEDXにCaのピークが現れ、そのピーク強度が増大したことから、リン酸鉄の初期形成物にCaが取り込まれていくことが分かった。

40

【0056】

(実施例5：準安定リン酸カルシウム過飽和溶液の使用)

本実施例では、CaイオンとPイオンを含む溶液原料として、体液の1.5倍濃度のCaイオンとPイオンを含む、準安定なリン酸カルシウム過飽和溶液を用いた。

リン酸カルシウム粒子の作製

反応液として、準安定なリン酸カルシウム過飽和溶液に、最終濃度が1mMになるようにFe(III)イオン液を加えた溶液(全量4mL)を用いた以外は、実施例1と同様にして試料を作

50

製した。上記の准安定なリン酸カルシウム過飽和溶液は、超純水にNaCl(142mM)、CaCl₂(3.75mM)、及びK₂HPO₄・3H₂O(1.50mM)を溶解した後、Tris(50mM)と1M HClを用いて25 でpHを7.40に調整することにより調製した。

試料の構造評価結果

作製した試料のSEM観察の結果、図10に示すとおり、分画(1)にはミクロンサイズの真球状粒子の生成が確認された。また、分画(2)には、少数のサブミクロンサイズの真球状粒子の他に、直径100~200nmの多数のナノ粒子が観察された。

【0057】

(実施例6：反応液のpHの変化)

本実施例では、反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えることによりpHを変化させた。

10

リン酸カルシウム粒子の作製

実施例1において、Fe(III)イオン濃度を10mMとし、1M 水酸化ナトリウム水溶液を反応液に加えた(最終濃度として12.5mM、25mM、50mM)以外は、実施例1と同様にして試料を作製した。

試料の構造評価結果

作製した試料のSEM観察の結果を図11に示す。図11に示すとおり、水酸化ナトリウム濃度12.5mM及び25mMの反応液を用いた場合、いずれの場合も分画(2)にサブミクロン真球状粒子の生成が確認された。一方で、水酸化ナトリウム濃度50mMの反応液から得られた生成物中には、真球状粒子はほとんど観察されなかった。

Fe(III)イオン濃度10mMで、水酸化ナトリウム水溶液を添加しない場合には、実施例3に示すように球状粒子は生成しなかった。これは、酸性物質であるFeCl₃・6H₂Oの影響により、反応液のpHが低下したためと考えられる。本実施例では、水酸化ナトリウム(12.5mM、25mM)の添加により、反応液のpHが中性付近にまで高まったことで、球状粒子が生成するようになったと考えられる。ただし、水酸化ナトリウムの添加量をさらに増やすと(50mM)、球状粒子は生成しなくなった(大部分が不定形生成物となった)。これは、反応液がアルカリ性となり、Fe(III)イオンが酸化水酸化鉄(III)などのゲル状物質を形成し、球状化に適したミクロンサイズより小さい固相分散体の生成を妨げたためと推定される。

20

【0058】

(実施例7：鉄イオンの反応を利用した磁性粒子の作製)

本実施例では、光吸収剤としてFe(II)イオンを用い、さらに反応液に水酸化ナトリウム水溶液を添加し、磁性粒子の作製を試みた。

30

リン酸カルシウム粒子の作製

実施例1において、Fe(II)イオン濃度を20mMとし、1M 水酸化ナトリウム水溶液を反応液に加え(最終濃度として25mM)、照射時間を20分とした以外は、実施例1と同様にして分画(2)を得た。得られた分画(2)について、さらに磁石による回収を行い、試料とした。

試料の構造評価結果

作製した試料のSEM観察の結果、図12に示すとおり、分画(2)について磁石回収を行った試料にサブミクロンサイズの真球状粒子の生成が確認された。

図13は、試料のXRDパターンである。30, 35, 43, 57, 62°にマグネタイト(Fe₃O₄)の回折ピークが検出された。また、30°付近を中心とするブロードなハローが検出されたことから、粒子にはアモルファス成分も含まれることがわかった。

40

図14は、試料のEDXスペクトルである。生成した真球状粒子には、O、Fe、P、Caが検出された。

以上の結果より、生成した真球状粒子は、マグネタイトとリン酸カルシウムを含む粒子であると推定される。通常、マグネタイトは、Fe(II)イオンとFe(III)イオンの混合液に水酸化ナトリウム水溶液を添加することにより得られる。本反応液中においては、Fe(II)イオンと、Fe(II)イオンの酸化により生じたFe(III)イオンと、水酸化ナトリウムとの反応によって、レーザー照射中にマグネタイトが生成したと考えられる。また、マグネタイトも355nmのレーザー光を吸収することから、固相分散体の球状化に際して、光吸収剤と同様の役割を果たしたと考えられる。

50

【 0 0 5 9 】

(実施例 8 : 光吸収剤の種類の変更 - 1)

本実施例では、光吸収剤として銀(Ag(I))イオンを用いた。

リン酸カルシウム粒子の作製

実施例 1 において、Fe(III)イオンの代わりに、Ag(I)イオンを用いて試料を作製した。なお、Ag(I)イオンは、塩化物イオンと反応して塩化銀の白色沈殿を形成するため、Caイオン液及びAg(I)イオン液として、それぞれ硝酸塩であるCa(NO₃)₂・4H₂O溶液及びAgNO₃溶液を用いた。

試料の構造評価結果

作製した試料のSEM観察の結果、図 1 5 に示すとおり、分画(1)、分画(2)ともにサブミクロンからミクロンサイズの真球状粒子の生成が確認された。生成した真球状粒子の表面には、ナノサイズの粒子が点在していた。

図 1 6 は、分画(1)と分画(2)を合わせた試料のXRDパターンである。38, 44, 64, 77 ° に銀(Ag)の回折ピークが検出されたほか、わずかにリン酸銀(Ag₃PO₄)の回折ピークも検出された。また、30 ° 付近を中心とするブロードなハローが検出されたことから、粒子にはアモルファス成分も含まれることがわかった。この30 ° 付近を中心とするハローパターンは、アモルファスリン酸カルシウムに特徴的なXRDパターンである。

図 1 7 は、分画(1)と分画(2)を合わせた試料のEDXスペクトルである。生成した真球状粒子には、O、P、Ag、及びCaが検出された。

以上の結果より、生成した真球状粒子は、銀およびリン酸銀を含むリン酸カルシウム粒子であると推定される。なお、本反応においては、レーザー照射中にAg(I)イオンの一部が還元されて銀も生成したと考えられる。

【 0 0 6 0 】

(実施例 9 : 光吸収剤の種類の変更 - 2)

本実施例では、光吸収剤として磁性マグネタイトナノ粒子を用いた。

リン酸カルシウム粒子の作製

実施例 1 において、Fe(III)イオン液の代わりに、一次粒子径100nm以下のマグネタイトナノ粒子(4mg)を反応液中に添加・分散させて試料を作製した。

試料の構造評価結果

作製した試料のSEM観察の結果、図 1 8 に示すとおり、分画(1)にミクロンサイズの真球状粒子の生成が確認された。また、この真球状粒子は磁石に引きつけられる性質を示した。

図 1 9 は試料のXRDパターンである。30, 35, 43, 57, 62 ° にマグネタイト(Fe₃O₄)の回折ピークが、36, 42, 61 ° に酸化鉄(II)(FeO)の回折ピークが検出された。

図 2 0 は試料のEDXスペクトルである。生成した真球状粒子には、O、Fe、P、Caが検出された。

以上の結果により、生成した真球状粒子は、マグネタイト、酸化鉄(II)、及びリン酸カルシウムを含む粒子であると推定される。なお、本反応においては、レーザー照射中にマグネタイトの一部が還元されて酸化鉄(II)が生成したと考えられる。

【 0 0 6 1 】

(実施例 1 0 : 光吸収剤の種類の変更 - 3)

本実施例では、光吸収剤として酸化チタンナノ粒子を用いた。

リン酸カルシウム粒子の作製

実施例 9 において、マグネタイトナノ粒子の代わりに、一次粒子径25nm以下の酸化チタン(アナターズ)ナノ粒子を反応液中に分散させて試料を作製した。遠心操作は超純水中ではなく、エタノール中で行った。

試料の構造評価結果

作製した試料のSEM観察の結果、図 2 1 に示すとおり、分画(1)にミクロンサイズの真球状粒子の生成が確認された。生成した真球状粒子は、表面が滑らかな粒子だけでなく、表面に凸凹を有する粒子も観察された。

10

20

30

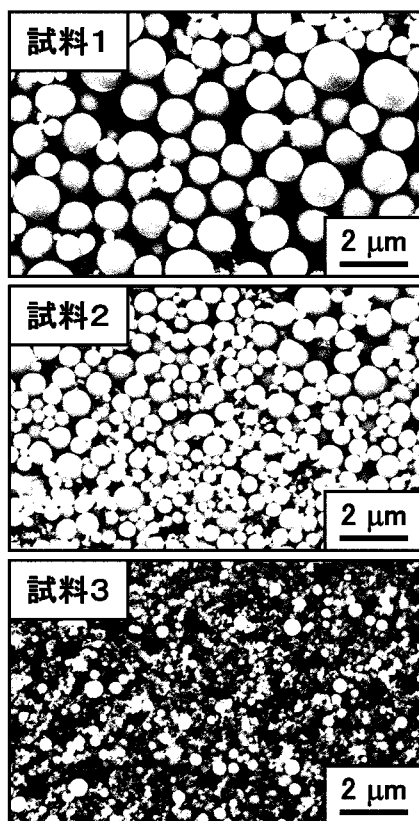
40

50

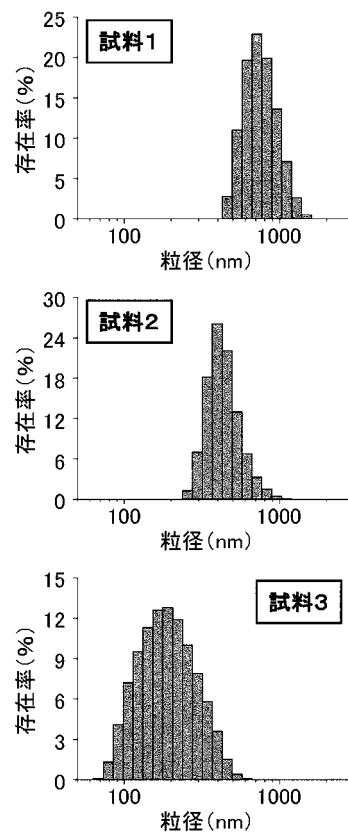
図 2 2 は試料のEDXスペクトルである。生成した真球状粒子には、O、P、Ca、Tiが検出された。

以上の結果により、生成した真球状粒子は、チタンを含むリン酸カルシウム粒子であると推定される。

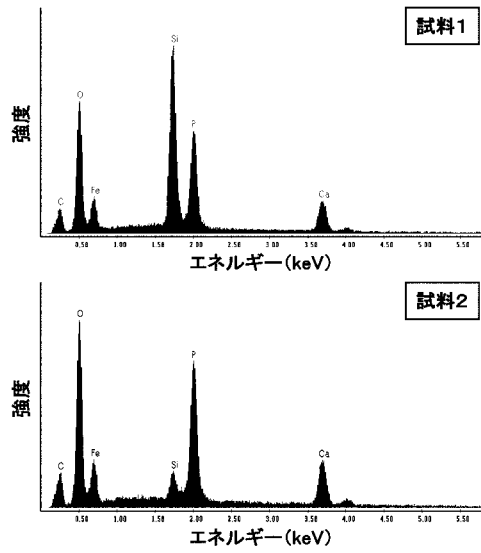
【 図 1 】



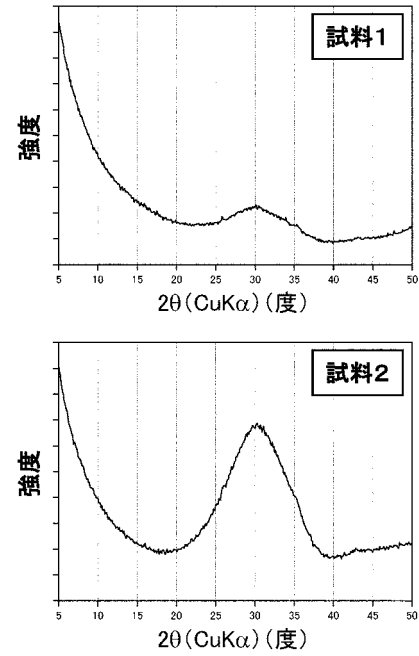
【 図 2 】



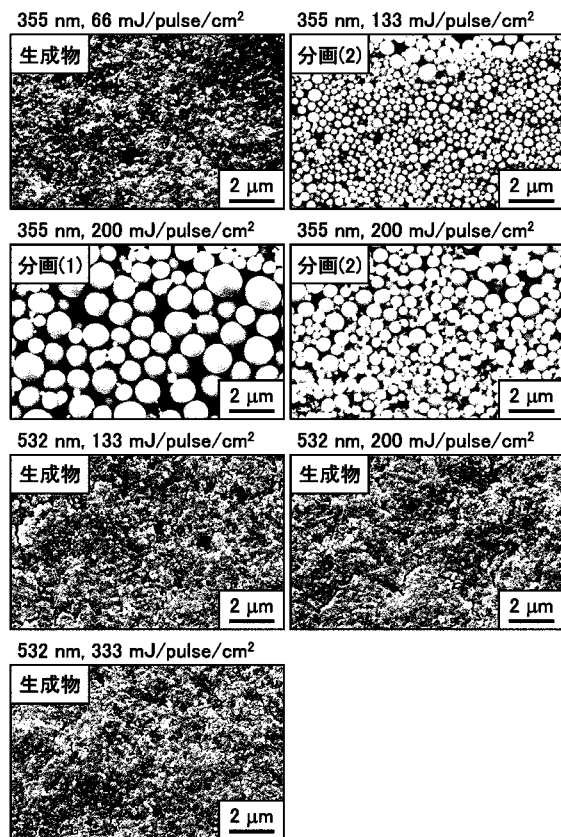
【 図 3 】



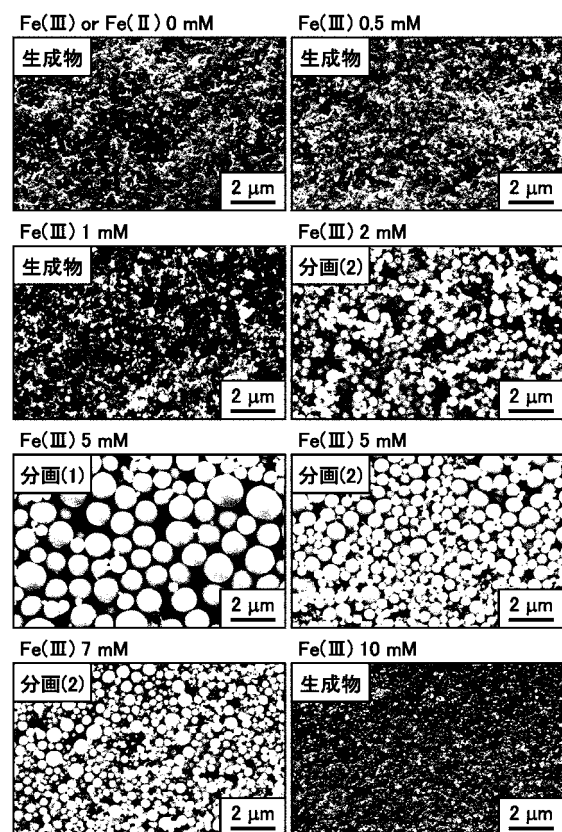
【 図 4 】



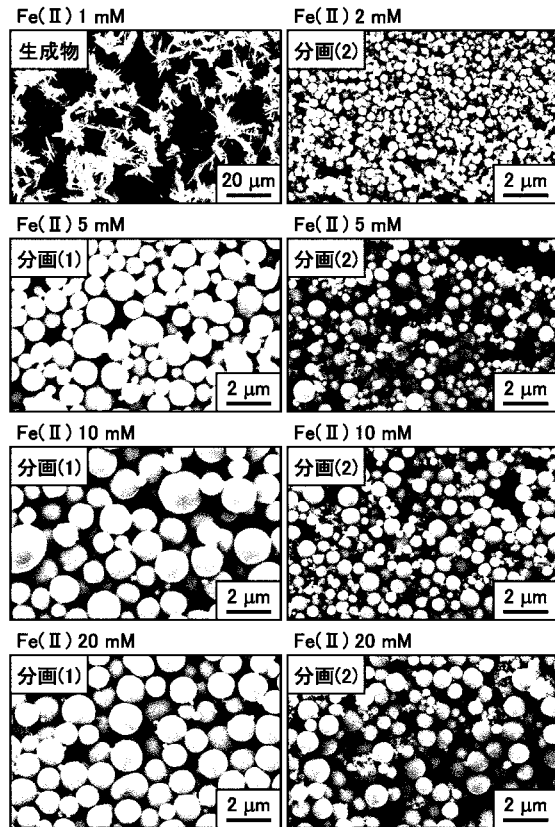
【 図 5 】



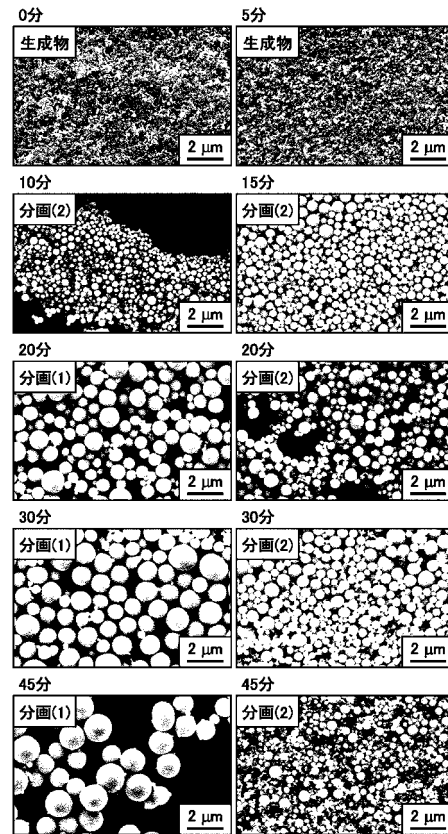
【 図 6 - 1 】



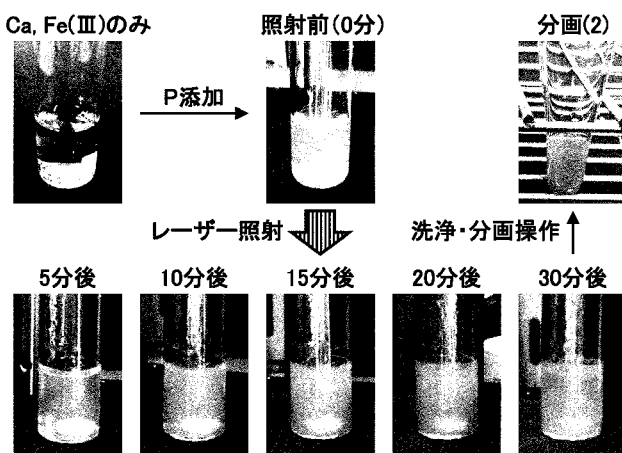
【 図 6 - 2 】



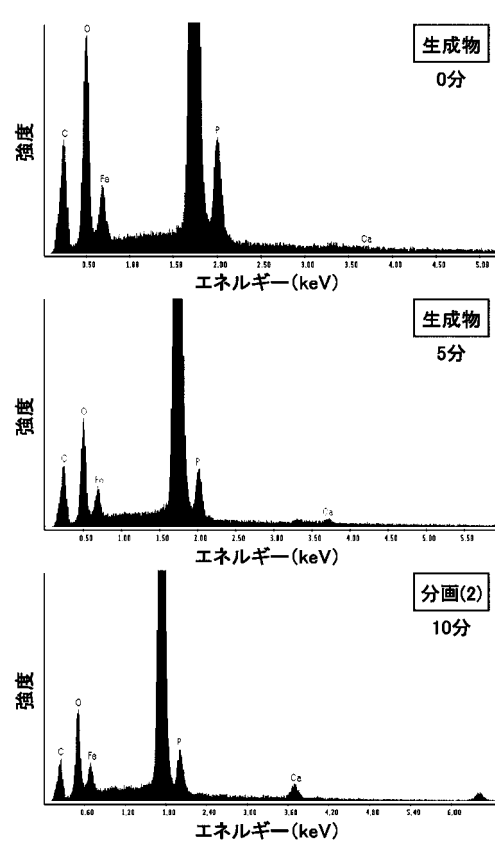
【 図 7 】



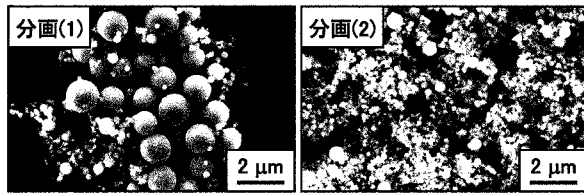
【 図 8 】



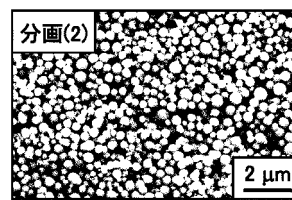
【 図 9 】



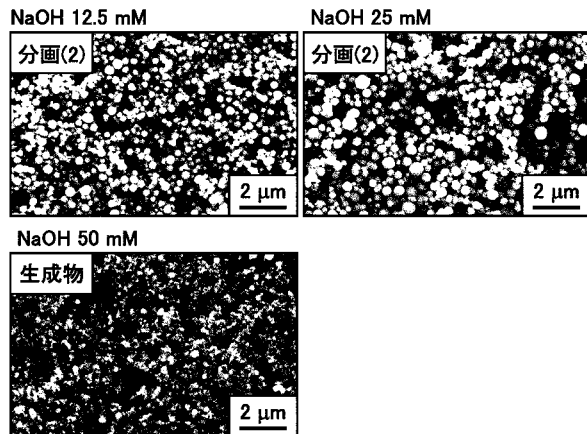
【図 10】



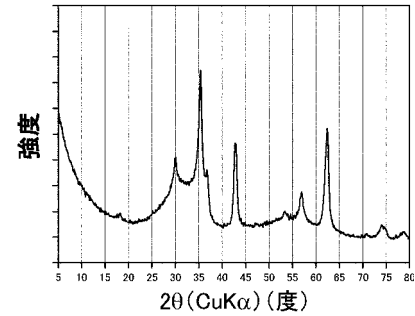
【図 12】



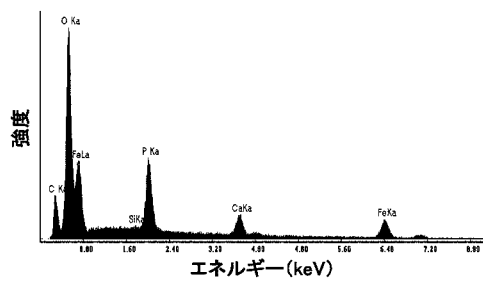
【図 11】



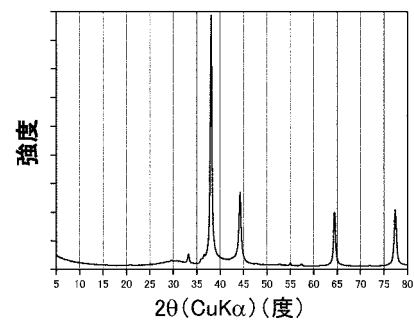
【図 13】



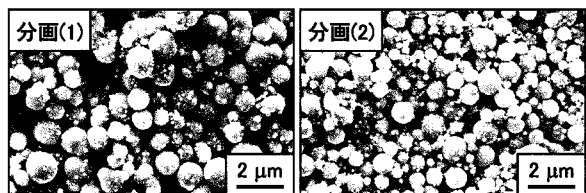
【図 14】



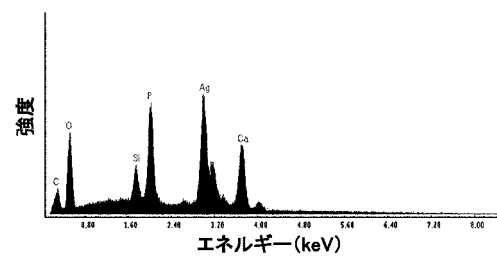
【図 16】



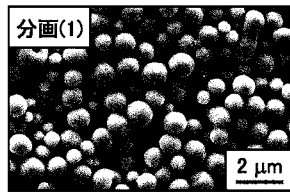
【図 15】



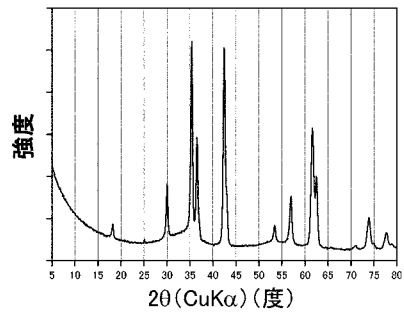
【図 17】



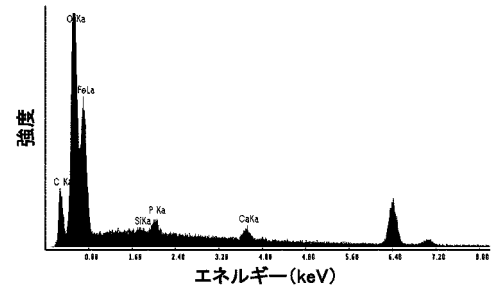
【図 18】



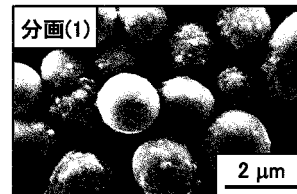
【図 19】



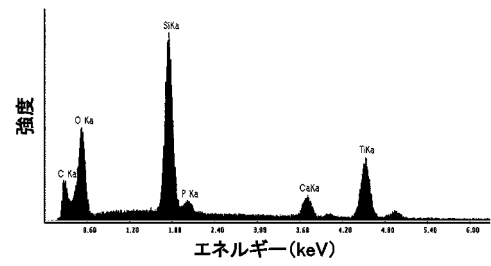
【図 20】



【図 21】



【図 22】



フロントページの続き

- (72)発明者 清水 禎樹
茨城県つくば市東 1 - 1 - 1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
- (72)発明者 古賀 健司
茨城県つくば市東 1 - 1 - 1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
- (72)発明者 川口 建二
茨城県つくば市東 1 - 1 - 1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内
- (72)発明者 越崎 直人
茨城県つくば市東 1 - 1 - 1 独立行政法人産業技術総合研究所つくばセンター内