

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年5月26日 (26.05.2006)

PCT

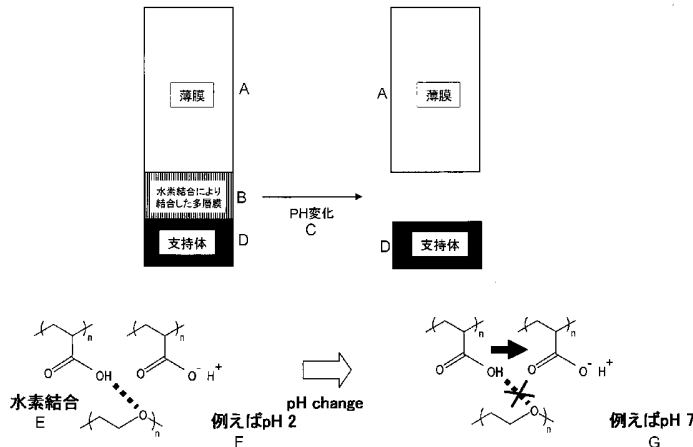
(10) 国際公開番号
WO 2006/054668 A1

- (51) 国際特許分類:
B32B 7/06 (2006.01) *C12M 3/00* (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01) *G01N 1/28* (2006.01)
B32B 27/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/021173
- (22) 国際出願日: 2005年11月11日 (11.11.2005)
- (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 2004-333876
 2004年11月18日 (18.11.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三井化学株式会社 (MITSUI CHEMICALS, INC.) [JP/JP]; 〒1057117 東京都港区東新橋一丁目5番2号 Tokyo (JP). セントレ・ナショナル・デ・ラ・レシエルシェ・サイエンティフィック (CENTRE NATIONAL DE LA
- RECHERCHE SCIENTIFIQUE) [FR/FR]; パリ ミシェル アンジェ通り 3 Paris (FR).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小野 昇子 (ONO, Shoko) [JP/JP]; 〒2990265 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内 Chiba (JP). デッヒャー ゲロ (DECHER, Gero) [DE/FR]; F67083 ストラスブルルー・ブッサンゴー 6 アンスティテュー シャルル サドロン内 Cedex (FR).
- (74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門4丁目3番20号 神谷町MTビル19階 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, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,

[続葉有]

(54) Title: LAMINATE COMPRISING MULTILAYERED FILM BONDED THROUGH HYDROGEN BOND, SELF-SUPPORTING THIN FILM PROVIDED FROM SAID LAMINATE, AND THEIR PRODUCTION PROCESS AND USE

(54) 発明の名称: 水素結合により結合した多層膜を含む積層体、該積層体から得られる自立した薄膜、ならびにそれらの製造方法及び用途



A... THIN FILM
 B... MULTILAYERED FILM BONDED THROUGH HYDROGEN BOND
 C... PH CHANGE
 D... SUPPORT
 E... HYDROGEN BOND
 F... FOR EXAMPLE, pH 2
 G... FOR EXAMPLE, pH 7

(57) Abstract: This invention provides a laminate comprising a support, a multilayered film bonded onto the support through a hydrogen bond, and a thin film further provided on the multilayered film, a self-supporting thin film prepared from the laminate, a process for producing the laminate, characterized by comprising bringing a support into contact with two or more solutions containing a material to be stacked alternately to form a multilayered film, and forming a thin film by a method selected from vapor deposition, spin coating, and alternate adsorption, a process for producing a

[続葉有]

WO 2006/054668 A1



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.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(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, 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, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

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。

self-supporting thin film, characterized by comprising immersing the above laminate in a pH-adjusted aqueous solution to elute the multilayered film and separating the thin film from the support, a thin film for cell culture and a capsule for a sustained release medicament prepared from the above laminate, and a sensor, a separation membrane, a device for a catalytic reaction, and a sample thin section for transmission measurement prepared from the above thin film.

(57) 要約: 本発明は、支持体上に水素結合により結合した多層膜が形成され、該多層膜上に更に薄膜が形成された積層体; 前記積層体から得られる自立した薄膜; 支持体を、積層する物質を含む二種類以上の溶液に交互に接触させることにより多層膜を形成させ、蒸着法、スピンコート法及び交互吸着法から選ばれる方法にて薄膜を形成することを特徴とする前記積層体の製造方法; 前記積層体をpH調整した水溶液中に浸漬することにより、多層膜を溶出させ、薄膜を支持体より剥離させることを特徴とする自立した薄膜の製造方法; 前記積層体から得られる細胞培養用薄膜及び徐放性薬用カプセル; ならびに前記薄膜から得られるセンサー、分離膜、触媒反応用デバイス及び透過型測定用試料薄片に関する。

明 細 書

水素結合により結合した多層膜を含む積層体、該積層体から得られる自立した薄膜、ならびにそれらの製造方法及び用途

5

技術分野

本発明は、水素結合により結合した多層膜を含む積層体、該積層体から得られる自立した薄膜、ならびにそれらの製造方法及び用途、特に、酸アルカリや温度変化に敏感で壊れやすい物質を含む薄膜を、生物学的、電子的、磁氣的、光学的な特性を失うことなく回収する技術に関する。

10

背景技術

メディカルデバイス、電子材料、光学材料、センサーなど、さまざまな機能デバイスの開発において、その高機能化、多機能化、集積化のため、高度に制御された薄膜の開発が強く求められている。薄膜の製造方法には、真空蒸着法、分子線エピタキシー、溶液キャスト法、スピコート法、ラングミュア・プロジェクト(Langmuir-Blodgett)法、交互吸着法(米国特許第5208111号明細書; Decherら, Science, 277, 1232, 1997; Multilayer Thin Films: Sequential Assembly of Nanocomposite Materials; Decher, G. and Schlenoff, J. B., eds., Wiley-VCH: Weinheim, 2003)などが知られている。一般に、上述した製法で得られた薄膜は、通常は支持体と共に使用されることが多い。支持体から切り離された膜単体、即ち自立膜の状態で使用できれば、更に実用範囲が広がるものと期待され、支持体から薄膜を剥離する技術の確立が求められていた。

15

20

薄膜を得る一般的な方法としては、スピコート法が用いられている。スピコート法は、常温・常圧で行える簡便な手法であるが、膜厚のナノメートルレベルの制御性に欠けること、大面積化が困難なこと、薄膜の形態が平面状に限られること、剥離の際に形状を損なう恐れが多いこと、など制限がある。

25

一方、支持体表面を外部刺激応答材料で被覆し、その表面上に所望の薄膜を製作後、外部刺激により外部刺激応答材料の物性を変化させ所望の薄膜を剥離する

方法がいくつか報告された。支持体表面を被覆する外部刺激応答材料に、i) 温度応答性のポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (国際公開第02/08387号パンフレット; 欧州特許出願公開第1264877号明細書)、ii) 有機溶剤に可溶なアセチル・セルロース (米国特許出願公開第2001/0046564号明細書; Kotov ら, Nature Materials, 2, 413, 2003) などが用いられている。

5 i) では、市販の培養皿表面を、温度応答性のポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) を電子線を用い表面グラフトし、培養温度(37℃)では、その表面が疎水性になるため細胞が接着するのに対し、低温(32℃)では高度に親水化するため細胞が培養皿表面からその構造と機能を損なうことなく自発的に脱離する

10 特徴を持つことが開示されている。この技術は、トリプシンなどの蛋白分解酵素を用いた既存の細胞回収方法では不可能であった、低損傷で細胞を回収することを可能にした画期的な方法である。ただし、温度変化に不安定な物質への応用や更なる積層化が困難であるという制限がある。ii) には、アセチル・セルロースで被覆した支持体上に、水溶性高分子と粘土鉱物から構成される交互積層膜を製

15 膜し、その後アセトン溶液に浸漬するとアセチル・セルロースのみが溶出し交互積層膜を得ることができる方法が開示されている。

交互吸着法では、正の電解質ポリマー(カチオン)の水溶液と、負の電解質ポリマー(アニオン)の水溶液とを準備し、所望の支持体を、両溶液に交互に浸すことにより、支持体表面上に多層構造を有する交互積層膜が得られ、特殊な装置

20 や環境制御が不要なうえ、支持体の材質や形態を問わず、大面積の薄膜を製造可能であるという利点を有している。更に、電荷を有する広範囲の物質群、例えば、タンパク質、粘土鉱物、半導体微粒子、ヘテロポリ酸、色素などに適用できる。更に、使用する材料によってさまざまな機能を付与しうる交互積層膜のみを支持体から外して取出すことができれば、支持体による制限を受けることなく付与し

25 た機能を利用することができる可能性を有している。しかしながら、薄膜を切り離す方法として、前記のii)の方法を用いると、有機溶剤に対して不安定な物質を含む薄膜の回収には不向きという制限がある。すなわち、従来技術では支持体から薄膜を切り離すプロセスで膜に損傷を与える可能性が高く、温度変化や有機溶剤に対して不安定な物質を含む自立した薄膜を低損傷で得ることは困難だった。

最近、中性 pH (pH 6 以上) で溶出する、交互積層膜 (ポリアクリル酸-ポリジアリルジメチルアンモニウム共重合体とポリスチレンスルホン酸間の静電相互作用を利用して構築される交互積層膜) を利用して、前記の問題を解決した技術が開示された (国際公開第 02/085500 号パンフレット; Schlenoff ら, J. Am. Chem. Soc., 123, 5368, 2001)。ただし、溶出膜 (ポリアクリル酸-ポリジアリルジメチルアンモニウム共重合体とポリスチレンスルホン酸間の静電相互作用を利用して構築される交互積層膜) の構成成分の生体適合性が低いため、生体材料分野での使用は不向きという課題が残される。

すなわち、支持体から薄膜を切り離すプロセスで膜構成成分に損傷を与えずに、しかも切り離した後に不要な物質が系内に残らない方法の開発が、医療デバイス、電子材料、光学材料、センサーなど、さまざまな機能デバイスの、高性能化、多機能化、集積化のため、必要とされていた。

一方、中性 pH で溶出する材料として、水素結合を介して構築された交互積層膜が報告されている (Sukhishvili ら, J. Am. Chem. Soc., 122, 9550, 2000; Sukhishvili ら, Macromolecules, 35, 301, 2002; Hammond ら, Langmuir, 15, 1360, 1999; Caruso ら, Macromolecules, 36, 2845, 2003) が、この水素結合の pH 応答性を利用して、自立性薄膜を得た報告や、その製法に関する報告例はない。

20 発明の開示

本発明は、適用範囲の広い自立した薄膜、水素結合により結合した多層膜を含む積層体ならびにその製造方法及び用途を提供することを目的とする。

本発明者らは、前記課題を解決することを目的として、薄膜の積層中は溶出せず、水中に浸漬して初めて溶出する多層膜の開発を試みた。その結果、水素結合を介して構築される多層膜が低 pH 下で構築され、かつその膜が中性 pH (通常 pH 4.0 ~ 9.4、好ましくは pH 6.0 ~ 8.0、より好ましくは pH 7.2 ~ 7.5) の水に浸すだけで溶出することを見出した。更に i) この pH 応答性を有する水素結合を介して構築される多層膜の表面上に、種々の薄膜を構築可能なこと、ii) 水中に浸漬すると深部にある水素結合により結合した多層膜のみ

が溶出し、前記薄膜が水中に自然に剥離すること、iii) 剥離した薄膜を水中から取り出し乾燥すると自立した薄膜が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の発明を包含する。

- 5 (1) 支持体上に水素結合により結合した多層膜が形成され、該多層膜上に更に薄膜が形成された積層体。
- (2) 水素結合により結合した多層膜が、pH調整した水溶液に溶出し、薄膜が剥離するものである前記(1)に記載の積層体。
- (3) 支持体上に形成された多層膜が、二種類以上の要素を含有するものである前記(1)又は(2)に記載の積層体。
- 10 (4) 支持体上に形成された多層膜が、生理的に許容されるポリマーを含有するものである前記(1)～(3)のいずれかに記載の積層体。
- (5) 支持体上に形成された多層膜の厚さが0.0005～10 μ mである前記(1)～(4)のいずれかに記載の積層体。
- (6) 薄膜がその構造中に電解質ポリマーからなる交互積層膜を含むものである
15 前記(1)～(5)のいずれかに記載の積層体。
- (7) 薄膜がタンパク質、細胞、コロイド粒子、粘土鉱物、半導体微粒子及び色素分子から選ばれる少なくとも1種を含むものである前記(1)～(6)のいずれかに記載の積層体。
- (8) 多層膜と薄膜の間に仕切り層を有する前記(1)～(7)のいずれかに記
20 載の積層体。
- (9) (1)～(8)のいずれかに記載の積層体の薄膜上に、更に多層構造を有する薄膜が形成された積層体。
- (10) 前記(1)～(9)のいずれかに記載の積層体から得られる自立した薄膜。
- 25 (11) 支持体を、積層する物質を含む二種類以上の溶液に交互に接触させることにより多層膜を形成させ、蒸着法、スピコート法及び交互吸着法から選ばれる方法にて薄膜を形成することを特徴とする前記(1)～(9)のいずれかに記載の積層体の製造方法。
- (12) 薄膜の形成を、積層する物質を含む二種類以上の溶液に交互に接触させ

ることにより行う前記(11)に記載の製造方法。

(13) 前記(1)～(9)のいずれかに記載の積層体をpH調整した水溶液中に浸漬することにより、多層膜を溶出させ、薄膜を支持体より剥離させることを特徴とする自立した薄膜の製造方法。

5 (14) 前記(1)～(9)のいずれかに記載の積層体から得られる細胞培養用薄膜。

(15) 前記(1)～(9)のいずれかに記載の積層体から得られる徐放性薬用カプセル。

(16) 前記(10)に記載の自立した薄膜から得られる分離膜。

10 (17) 前記(10)に記載の自立した薄膜から得られる触媒反应用デバイス。

(18) 前記(10)に記載の自立した薄膜から得られる透過型測定用試料薄片。

。

(19) 前記(10)に記載の自立した薄膜から得られるチューブ状自立した薄膜。

15 本発明の好ましい形態の一例を図1に示す。この形態は、pH応答性の水素結合を介して構築される多層膜の表面上に、酸アルカリや温度変化に敏感で壊れやすい物質を含む所望の薄膜を作製後、水中に浸すと(pHを変えると)水素結合により結合した多層膜だけが溶出することを利用して、不安定な物質を含む自立した薄膜を低損傷で作製するというものである。従来技術に対して、溶出材料が、
20 中性のpH(例えば、pH4.0～9.4(好ましくはpH6.0～8.0、より好ましくはpH7.2～7.5))で溶出するため、所望の薄膜中に含まれた不安定な物質の生物学的、電子的、磁氣的、光学的な特性を失うことなく自立した薄膜を作製することが可能である。更に、溶出する支持体被覆材料を構成する物質としてすべて、ポリエチレングリコール、ポリアクリル酸など、生理的に許容
25 されるポリマー、すなわち、生体適合性及び/又は生分解性を有するポリマーを選択すれば、生体材料分野にも好適である。

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

本発明に用いる支持体の材質としては、特に制限はなく、例えば、シリコンウエハー、石英、ガラスなどが好適に用いられる。またその形態は、その表面に直

接又は間接的に、水素結合により結合した多層膜を形成しうるものであれば、特に制限はなく、具体的には、平面上、球面上、柱状表面上、柱状内壁上いずれの表面にも適用することができる。例えば、柱状内壁を支持体とし、水素結合により結合した多層膜(水素結合を介して構築されるpH応答性の交互積層膜)(以下「水素結合膜」という。)で内壁を被覆後、静電氣的相互作用を介して構築される交互積層膜(薄膜)を積層し、水素結合膜を溶出させると、チューブ状の自立した薄膜(交互積層膜)が得られる。また、水素結合膜を構成する物質のうち少なくとも一つからなる粒子を支持体として、水素結合膜で被覆後、静電氣的相互作用を介して構築される交互積層膜を積層し、水素結合膜を溶出させると、カプセル状の自立した交互積層膜を作製可能である。更に、薬理作用のある物質を含有させ水素結合膜表面に、静電氣的相互作用を介して構築される交互積層膜を積層させた粒子は、pH変化に応じて薬理作用のある物質が徐放されるシステム(例えば、徐放性製剤)を構築可能である。

本発明における水素結合膜を構成する物質には、通常、水素結合を形成し得る、電気陰性度の高い酸素、窒素などの原子と水素からなる結合を有する物質の少なくとも一種と、電気陰性度の高い酸素、窒素などの原子を有する物質の少なくとも一種の、二種類以上の物質が含まれる。これらは、用途や使用環境などを勘案して任意に選択することができ、例えば、有機ポリマー、具体的には、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピリジン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリ乳酸、ポリアミノ酸(例えば、ポリグルタミン酸、ポリリジン)、ポリカプロラクトン、ポリウレタン等を使用できる。生体材料分野で使用の際は、生理的に許容されるポリマー、すなわち、生体適合性及び/又は生分解性を有するポリマーや、前記薬理作用のある物質又は前記薄膜に含まれるタンパク質、細胞等に悪影響を及ぼさないポリマー、具体的には、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリ乳酸、ポリアミノ酸(例えば、ポリグルタミン酸、ポリリジン)などが好適に用いられる。前記水素結合を形成し得る、電気陰性度の高い酸素、窒素などの原子と水素からなる結合を有する物

質と、前記電気陰性度の高い酸素、窒素などの原子を有する物質の組み合わせとして、例えば、ポリアクリル酸とポリエチレングリコール、ポリメタクリル酸とポリエチレングリコール、ポリアクリル酸とポリビニルピロリドン、ポリメタクリル酸とポリビニルピロリドン等が挙げられる。これらのポリマーの分子量は、
5 通常、1,000～5,000,000 g/mol、好ましくは、10,000～1,000,000 g/mol、より好ましくは、50,000～250,000 g/molである。

前記水素結合膜の厚さは特に限定されないが、積層体に形成される薄膜を後に自立膜として取り出そうとする場合、水素結合膜を挟んでいる支持体と薄膜が十分
10 分に（pH変化に応じて溶出し得ないような結合、例えば静電的相互作用など、が生じないほど）離れていることが望ましく、通常0.0005～10 μm、好ましくは0.005～1.0 μm、より好ましくは0.05～0.5 μmである。

本発明において、水素結合膜上に形成される薄膜としては、前記水素結合膜上に直接又は仕切り層を介して形成でき、pH 4.0～9.4の範囲内の少なくとも
15 もいずれかpHの水又は水溶液中で安定であり、かつ自立膜として有用性を有するものであれば制限はなく、有機分子、有機ポリマー、無機分子、無機ポリマー、有機無機複合物、金属、金属酸化物等からなるものが例示できる。これらは一種以上の領域から構成されてもよいし、また複数種からなる多層構造を形成してもよい。またその一部または全領域が多層膜でもよい。その中でも交互積層膜が好ましい。
20 このような交互積層膜を構成する物質には、反対の電荷を有する二種類以上の物質であれば用いることができ、その種類は特に限定されるものではない。例えば、電解質ポリマー、タンパク質、コロイド粒子（金属コロイド、酸化物コロイド、ラテックスコロイド）、粘土鉱物、半導体微粒子、ヘテロポリ酸、色素などが用いられる。目的、用途、所望の特性（生物学的、電子的、磁氣的、光学的な特性）、使用環境などを勘案して任意に選択することができる。電解質ポリマー
25 としては、電荷を有する官能基を主鎖又は側鎖にもつ高分子であり、ポリアニオン、ポリカチオンのいずれも適用できる。

ポリアニオンとしては一般に、スルホン酸、硫酸、カルボン酸など負電荷を帯びることができる官能基を有するもの、例えば、ポリスチレンスルホン酸（PS

S)、ポリビニル硫酸 (PVS)、デキストラン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ポリアクリル酸 (PAA)、ポリメタクリル酸 (PMA)、ポリマレイン酸、ポリフマル酸、Poly(1-(4-(3-carboxy-4-hydroxyphenylazo)benzenesulfonamido)-1,2-ethanediyl) (PAZO)、Poly(anilinepropanesulfonic acid) (PA
5 PPSA)、Sulfonated polyaniline (SPAN)、Poly(thiophene-3-acetic acid) (PTAA)、Poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid) (PAMP
PSA)、ポリチオフェンやポリアニリンなどの導電性高分子、発色団を有する高分子、液晶型ポリマー、DNA などの生体高分子が用いられ、好ましくは、ポリ
スチレンスルホン酸 (PSS) やポリアクリル酸 (PAA) などが用いられる。

10 ポリカチオンとしては一般に、4級アンモニウム基、アミノ基などの正荷電を帯びることのできる官能基を有するもの、例えば、ポリエチレンイミン(PEI)、
ポリアリルアミン塩酸塩 (PAH)、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロリド
(PDDA)、ポリビニルピリジン (PVP)、ポリリジン、polystylenemethyle
nediethylmethylamine (PSMDEMA)、precursor of poly(phenylene vinyl
15 ene) (Pre-PPV)、polymethylpyridylvinyl (PMPyV)、protonated
poly(p-pyridyl vinylene) (R-PPyV)、好ましくは、ポリエチレンイミン
(PEI)、ポリアリルアミン塩酸塩 (PAH) などを用いることができる。

ポリアニオンとポリカチオンとの組み合わせとしては、好ましくは、ポリアリ
ルアミン塩酸塩 (PAH) とポリスチレンスルホン酸 (PSS)、ポリアリルア
20 ミン塩酸塩 (PAH) とポリアクリル酸 (PAA) が挙げられる。

これらの有機高分子イオンは、いずれも水溶性あるいは水と有機溶媒との混合
液に可溶なものである。また、電子材料や表示材料など、自立した交互積層膜に
導電性を付与する場合は、導電性高分子、例えばポリ(フェニレンビニレン) (P
PV) なども用いることが可能である。前記薄膜が高分子膜である場合、用いる
25 高分子の分子量は通常 1,000~5,000,000 g/mol、好ましくは、
10,000~1,000,000 g/mol、より好ましくは、50,000
~250,000 g/mol である。バイオセンサーや酵素反応場を構築する際
は、チトクロムC、リゾチーム、ヒストンF3、ミオグロビン、バクテリオロド
プシン、アルブミン、グルコアミラーゼなどのタンパク質や、種々のデオキシリ

ボ核酸 (DNA) やリボ核酸 (RNA)、ペクチンなどの電荷を有する多糖類などの電荷を持つ生体高分子を用いることができる。自立した交互積層膜の機械強度向上などには、粘土鉱物など例えばモンモリロナイト、ヘクトライト、カオリン、ラポナイトなどが好適に用いられる。

- 5 前記薄膜としては、交互吸着法により形成された交互積層膜の他、蒸着法 (例えば、真空蒸着法)、スピコート法などにより形成された薄膜を用いることもできる。

本発明における自立した交互積層膜などの薄膜には、必要に応じて、酸アルカリ、温度変化又は有機溶剤に敏感で壊れやすい物質を含ませてもよい。「酸アルカリ、温度変化又は有機溶剤に敏感で壊れやすい物質」とは、元来その物質が有する生物学的、電子的、磁氣的又は光学的な特性が、pH変化、温度変化又は有機溶剤により低下する物質を指し、例えば、タンパク質、細胞、触媒、金属などが挙げられる。例えば、pH 4.0~9.4 (好ましくは pH 6.0~8.0、より好ましくは pH 7.2~7.5) で、又は 35~40℃で、その触媒作用が発現するが、その範囲外では発現しない、あるいは低下するタンパク質からなる酵素触媒が挙げられる。

前記薄膜の膜厚は、通常 0.0005~10 μm、好ましくは 0.005~1.0 μm、より好ましくは 0.05~0.5 μm である。

本発明によれば、前記薄膜中に「酸アルカリ、温度変化又は有機溶剤に敏感で壊れやすい物質」を含ませた場合でも、元来その物質が発現しうる生物学的、電子的、磁氣的又は光学的な特性が高く保持され、好ましくは 80%以上維持された低損傷の状態です立した薄膜を得ることができる。例えば、タンパク質が変性を起こさずに、集積され回収されることを指す。

本発明においては、水素結合膜と薄膜の間に仕切り層を設けることが好ましい。この仕切り層は、所望の薄膜の作製に使用する酸アルカリや温度変化に敏感で壊れやすい物質を含む溶液 (中性 pH、通常 pH 4.0~9.4、好ましくは pH 6.0~8.0、より好ましくは pH 7.2~7.5) が、既に形成した、薄膜内を拡散し、水素結合膜が溶出することを防ぐ役割を果たす。仕切り層を構成する物質としては、前記薄膜を構成する物質と同様の物質を使用することが可能で

ある。特に効率的に表面を被覆する、分岐ポリマーや層状化合物、例えば、分岐状ポリエチレンイミンやモンモリロナイトが好適に用いられる。仕切り層の厚さは、通常5ナノメートル以上、好ましくは10ナノメートル以上、より好ましくは50ナノメートル以上、10マイクロメートル以下である。

- 5 本発明の積層体は、支持体、水素結合膜（pHに応じて溶解する部分）及び薄膜（pHに応じて溶解しない部分）を含むことを特徴とし、好ましくは、支持体／水素結合膜／仕切り層／薄膜からなる。支持体／水素結合膜／（仕切り層／）薄膜の順序は限定されるが、得られた積層体表面に再度、水素結合膜／（仕切り層／）薄膜を構築することが可能であり、水素結合膜／（仕切り層／）薄膜の繰
- 10 り返し回数は限定されるものではない。また、このような構造も本発明において好ましい態様である。その他支持体／水素結合膜／（仕切り層／）薄膜からなる構造の上に、更なる薄膜を形成することが可能であることは、前述のとおりである。本発明において例えば、支持体－（水素結合膜1／（仕切り層1／）薄膜1）－（水素結合膜2／（仕切り層2／）薄膜2）からなる積層体を、水素結合膜1
- 15 と水素結合膜2では溶出し始めるpHが異なるように構築し、徐々にpHを変化させると、二種類の薄膜1, 2を、異なるpHで段階的に放出することが可能である。一方、有機ポリマーから構成される薄膜内部では、ポリマー鎖は互いに絡み合っている。このため、水素結合膜を十分薄く設計すると、水素結合膜を挟んでいる二種類の、静電的相互作用を介して構築される交互積層膜（薄膜）は互
- 20 いに絡み合った状態になり、水素結合膜の溶出後でも相互作用し、下層から剥離しない状態にすることができる。例えば、支持体－（水素結合膜1／（仕切り層1／）薄膜1）－（水素結合膜2／（仕切り層2／）薄膜2）のうち、水素結合膜1と水素結合膜2を十分薄く設計すると、支持体－（仕切り層1／薄膜1）－（仕切り層2／薄膜2）で表される積層体を得られる。このような積層体は、薄
- 25 膜1及び薄膜2を、一時的に隔離した後に改めて接触させたい場合に有用である。例えば、国際公開第02/08387号パンフレット及び欧州特許出願公開第1264877号明細書に記載されているような三次元細胞培養法では、複数種の細胞シートをそれぞれ作製後、得られたシートを適宜重層する工程を経る。これに対して上述の方法では、複数種の細胞を一つの薄膜中でそれぞれ水素結合膜で

隔離して培養後、隔離に使用した水素結合膜を溶出させることで、所望の細胞積層膜を得ることができる。

本発明の積層体の製造方法における、支持体上への水素結合膜、仕切り膜、薄膜の構築方法は、特に制限されない。好ましくはいずれの層も二種類以上の溶液を基板表面に交互に接触させることにより形成することができる。例えば、Decherら、*Science*, 277, 1232, 1997 に記載されているディッピング法、Schlenoffら、*Langmuir*, 16(26), 9968, 2000 に記載されているスプレー法、Leeら、*Langmuir*, 19(18), 7592, 2003 もしくは *J. Polymer Science, part B, polymer physics*, 42, 3654, 2004 に記載されているスピコート法などを用いることができる。例えば、水溶性有機ポリマーの交互積層膜をスプレー法で構築する場合、水溶液の濃度は重量濃度で、通常、0.01～40%、好ましくは、0.1～10%であり、積層表面への水溶液の接触時間は、通常、1～60秒、好ましくは、3～30秒であり、積層表面からスプレー口までの距離は、通常、3～15センチメートル、好ましくは、5～8センチメートルである。各有機ポリマー溶液噴霧後、ポリマー分子を含まない溶液で洗浄し、過剰に吸着したポリマーを洗い落とす。ポリマー溶液、洗浄の過程を繰り返すことによって、交互積層膜を構築する。各溶液のpHは、水素結合膜及び仕切り膜の構築には、水素結合膜が溶出しないpHを利用し、所望の薄膜（静電氣的相互作用を介して構築される交互積層膜）には、含まれる物質に最適なpHを用いることができる。

前記積層体を利用して、自立した薄膜を低損傷で得る方法においては、前記積層体を水溶液に浸漬すると、水素結合膜が溶出し、静電氣的相互作用を介して構築される薄膜が水溶液中に放出される。浸漬から薄膜の放出にかかる時間は、通常5秒～24時間、好ましくは5分～24時間、より好ましくは5分から60分である。浸漬する水溶液のpHは、水素結合膜の水素結合が解離するpH以上に調節する。例えば、ポリアクリル酸とポリエチレンオキシドからなる水素結合膜はpH3.6以上、ポリメタクリル酸とポリエチレンオキシドからなる水素結合膜はpH4.6以上で、解離し始める。徐放する水素結合膜を構成する物質がすべて、生体適合性、生分解性の場合、生理的安全性の面で有利であり、生体材料などの分野で好適に用いられる。更に、水素結合膜や薄膜の積層回数をそれぞれ

変えることにより、水素結合膜の溶解速度、すなわち自立した薄膜の徐放速度をコントロールできる。また水素結合膜に用いるポリマーの種類を選択により、溶解するpHをコントロールできる。

水素結合膜を溶出させる溶液としては、pHをコントロールした水溶液のほか、
5 水素結合膜を溶出させるものであれば特に制限されない。例えば、urea（尿素）なども用いることができる。

前記積層体から得られる自立した薄膜は、産業的に使用可能なサイズ、具体的には、数センチメートルサイズの薄膜として得ることができる。また、膜厚は、
50ナノメートルから数マイクロメートルの範囲で、誤差範囲約10%以内（一
10 般には、蒸着法、交互吸着法の場合、それぞれ誤差2～3%以内、又は5%以内、スピコートの場合は、約10%）で製造できる。

本発明の積層体は、細胞培養用薄膜、徐放性薬用カプセルなどの製造に用いることができる。例えば、細胞培養用薄膜の製造に用いる場合には、本積層体の水素結合膜の最外表面上で、常法に従い細胞培養を行った後、積層体全体を水に浸
15 すだけで、細胞を培養した薄膜だけが、自発的に脱離する。ただし培養する細胞によって、培地を始めとする培養条件を至適化する必要がある。通常回収のために添加するタンパク質分解酵素トリプシンなどを添加しなくてもよい。したがって、細胞がその構造と機能を損なうことなく薄膜シートとして回収できる。また、
徐放性薬用カプセルの製造に用いる場合には、徐放する物質を、例えばポリアク
20 リル酸とポリエチレングリコールのどちらか一つの溶液に混合させておき、徐放する物質とポリアクリル酸とポリエチレングリコールからなる水素結合膜を構築後（pH2.00）、最終層がポリアクリル酸である水素結合膜表面上に、ポリアリルアミン塩酸塩とポリスルホン酸塩からなる高分子電解質積層膜を密度制御の上作製、カプセル化し（pH2.00）、pH7.00に調整した水溶液中に浸漬
25 すると、水素結合膜が溶出し、それに伴い徐放する物質が染み出し、徐放性カプセルとして利用できる。

本発明の自立した薄膜は、分離膜、触媒反応用デバイス、透過型測定用試料薄片などの製造に用いることができる。この場合、用いる高分子の種類や導入する物質の種類を選択することにより、分離膜や触媒反応器として用いることができ

る。例えば、正や負の電解質ポリマーを選択すると、煙やマイナスイオンなどの荷電粒子をクーロン力により吸着する。そのほか、特定のガスを吸着する物質を、積層膜構成要素として選択すれば、吸着しない物質のみ透過し、分離膜として用いることができる。積層膜構成要素としてタンパク質を選択した場合は、タンパク質を積層膜内に分散固定できるため酵素触媒反応器として利用できる。特に得られた自立した薄膜は支持体を必要としないので、分離前の混合物と分離後の生成物、あるいは反応物と生成物に制限がない。また従来、交互吸着法で得られた薄膜は、支持体からはがすことが不可能であったため、透過型の分析ができなかったが、本発明によって交互積層膜の透過型電子顕微鏡、分光法（紫外可視、赤外など）分析が可能になった。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の好ましい形態の一例を示す。

図2は、水素結合膜の膜厚変化と、その成長挙動のポリアクリル酸分子量依存性を示す。図2中の符号の意味は以下のとおりである。

○ ポリアクリル酸分子量250,000 g/mol

□ ポリアクリル酸分子量100,000 g/mol

◇ ポリアクリル酸分子量30,000 g/mol

× ポリアクリル酸分子量2,000 g/mol

図3は、実施例5における水溶液中での水素結合膜の溶出を示す。

図4は、水素結合膜の膜厚変化と、その成長挙動のポリアクリル酸分子量依存性を示す。図4中の符号の意味は以下のとおりである。

● ポリアクリル酸分子量250,000 g/mol

□ ポリアクリル酸分子量100,000 g/mol

◆ ポリアクリル酸分子量30,000 g/mol

図5は、実施例12～16における水溶液中での水素結合膜の溶出を示す。図5中の符号の意味は以下のとおりである。

◆ 実施例12（ポリアクリル酸水溶液とポリエチレングリコール水溶液への接触回数 3回）

- 実施例 1 3 (ポリアクリル酸水溶液とポリエチレングリコール水溶液への接触回数 5回)
- 実施例 1 4 (ポリアクリル酸水溶液とポリエチレングリコール水溶液への接触回数 7回)
- 5 ○ 実施例 1 5 (ポリアクリル酸水溶液とポリエチレングリコール水溶液への接触回数 9回)
- 実施例 1 6 (ポリアクリル酸水溶液とポリエチレングリコール水溶液への接触回数 11回)

図 6 は、水素結合膜表面へ静電的相互作用による交互積層膜の構築したときの膜厚変化を示す。

図 7 は、自然剥離した薄膜 (水中) の写真である。

図 8 は、自然剥離し乾燥させた自立性薄膜の写真 (大気中) である。

図 9 は、溶けずに残った静電的相互作用を介して構築された交互積層膜の原子間力顕微鏡による膜厚測定を説明するための図である。

15 図 1 0 は、水素結合膜/静電相互作用膜の成長 (剥離しない場合) を示す。

図 1 1 は、実施例 2 1 における水溶液中での水素結合膜の溶出を示す。

本明細書は、本願の優先権の基礎である特願 2 0 0 4 - 3 3 3 8 7 6 の明細書及び/又は図面に記載された内容を包含する。

20

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により詳細に報告する。実施例に示す「水」には、超純水 (Milli-Q, Millipore GmbH) を使用した。pH 調整には塩酸を用いた。実施例に示す膜厚の測定は、エリプソメトリー (PLASMOS SD2300) で、波長 6 3 2 . 8

25 ナノメートル (ヘリウム-ネオンレーザー)、入射角 4 5 ° の条件で行った。積層後もしくは溶出後、窒素ガスブローにより乾燥させたものを被試験体とし、大気中で、毎回同じスポットを 5 回測定し、その平均値を膜厚とした。

実施例 1 ~ 4 ポリアクリル酸/ポリエチレングリコールからなる水素結合膜の製造

水及びアセトンで洗浄し窒素ガスブローで乾燥させた、幅24ミリメートル、長さ76ミリメートルのシリコンウェハー表面に、水溶性のポリアクリル酸水溶液（分子量：2,000 g/mol（実施例1）、30,000 g/mol（実施例2）、100,000 g/mol（実施例3）、250,000 g/mol（実施例4）、濃度：100 mg/100 mL、pH=2）と水溶性のポリエチレングリコール水溶液（分子量：18,000 g/mol、濃度：100 mg/100 mL、pH=2）をスプレー法（溶液の接触時間30秒、スプレー距離10センチメートル、各ポリマー溶液の噴霧後にpH2に調整した水溶液で洗浄20秒）により交互に接触させ、水素結合膜を作製した。図2は、得られた水素結合膜の膜厚変化と、その成長挙動のポリアクリル酸分子量依存性を示したグラフである。この場合、ポリアクリル酸の分子量が30,000~250,000 g/molの範囲で、積層ごとに膜厚が指数関数的に増加することが示されている。また、分子量が大きいほど、膜厚の増加分が大きい傾向も示されている。

実施例5 水素結合膜の溶出

実施例4の方法で得た水素結合膜をpH7.4の水溶液に浸漬後、逐次取り出し膜厚の変化を測定した。結果を図3に示す。pH7.4では約30分以内でほぼ溶出が終了することが示されている。

実施例6~8 ポリアクリル酸/ポリエチレングリコールからなる水素結合膜の製造

水及びアセトンで洗浄し窒素ガスブローで乾燥させた、幅24ミリメートル、長さ76ミリメートルのシリコンウェハー表面に、まず、水溶性のポリエチレンジアミン水溶液（分子量：25,000 g/mol、pHコントロールなし）を、スプレー法（溶液の接触時間30秒、スプレー距離10センチメートル、ポリエチレンジアミン水溶液の噴霧後に中性pHの水で洗浄20秒）により接触させ、一層目を作製した。その表面上に、水溶性のポリアクリル酸水溶液（30,000 g/mol（実施例6）、100,000 g/mol（実施例7）、250,000 g/mol（実施例8）、濃度：100 mg/100 mL、pH=2）と水溶性のポリエチレングリコール水溶液（分子量：15,000 g/mol、濃度：100 mg/100 mL、pH=2）をスプレー法（溶液の接触時間30秒、スプ

レー距離 10 センチメートル、各ポリマー溶液の噴霧後に pH 2 に調整した水溶液で洗浄 20 秒) により交互に接触させ、水素結合膜を作製した。図 4 は、得られた水素結合膜の膜厚変化と、その成長挙動のポリアクリル酸分子量依存性を示したグラフである。この場合、ポリアクリル酸の分子量が 30,000 ~ 250,000 g/mol の範囲で、積層ごとに膜厚が増加することが示されている。また、分子量が大きいほど、膜厚の増加分が大きい傾向も示されている。

実施例 9 ~ 11 ポリアクリル酸/ポリエチレングリコールからなる水素結合膜の製造

水及びアセトンで洗浄し窒素ガスブローで乾燥させた、幅 24 ミリメートル、長さ 76 ミリメートルのシリコンウェハー表面に、水溶性のポリアクリル酸水溶液 (30,000 g/mol (実施例 9), 100,000 g/mol (実施例 10), 250,000 g/mol (実施例 11), 濃度: 100 mg/100 mL, pH=2) と水溶性のポリエチレングリコール水溶液 (分子量: 15,000 g/mol, 濃度: 100 mg/100 mL, pH=2) をスプレー法 (溶液の接触時間 30 秒、スプレー距離 10 センチメートル、各ポリマー溶液の噴霧後に pH 2 に調整した水溶液で洗浄 20 秒) により交互に接触させ、水素結合膜を作製した。得られた水素結合膜の膜厚変化と、その成長挙動は、ほぼ図 4 と同様の結果が得られた。

実施例 12 ~ 16 水素結合膜の溶出

水及びアセトンで洗浄し窒素ガスブローで乾燥させた、幅 24 ミリメートル、長さ 76 ミリメートルのシリコンウェハー表面に、まず、水溶性のポリエチレンジアミン水溶液 (分子量: 25,000 g/mol, pH コントロールなし) を、スプレー法 (溶液の接触時間 30 秒、スプレー距離 10 センチメートル、ポリエチレンジアミン水溶液の噴霧後に中性 pH の水で洗浄 20 秒) により接触させ、一層目を作製した。その表面上に、水溶性のポリアクリル酸水溶液 (250,000 g/mol, 濃度: 100 mg/100 mL, pH=2) と水溶性のポリエチレングリコール水溶液 (分子量: 15,000 g/mol, 濃度: 100 mg/100 mL, pH=2) をスプレー法 (溶液の接触時間 30 秒、スプレー距離 10 センチメートル、各ポリマー溶液の噴霧後に pH 2 に調整した水溶液で洗浄 2

0秒)により、それぞれ3回(実施例12)、5回(実施例13)、7回(実施例14)、9回(実施例15)、11回(実施例16)、交互に接触させ、水素結合膜を作製した。実施例12~16の方法で得た水素結合膜をpH約7.0の水溶液に浸漬後、逐次取り出し膜厚の変化を測定した。結果を図5に示す。pH7.0では約30分から数時間以内でほぼ溶出が終了することが示されている。

実施例17 水素結合膜表面への静電的相互作用による交互積層膜の構築

実施例8の方法で得た水素結合膜の表面上に、静電的相互作用による交互積層膜を構築した。図6に、その膜厚変化を示す。この場合、水素結合膜はポリアクリル酸で終了し、膜表面に負電荷を露出させ、静電的相互作用による交互積層膜の積層は、ポリカチオンであるポリアリルアミンから始めた。静電的相互作用による交互積層膜の構築は、水溶性のポリアリルアミン塩酸塩水溶液(分子量:70,000g/mol,濃度:27.4mg/100mL,pH=2)と水溶性のポリスチレンスルホン酸水溶液(分子量:70,000g/mol,濃度:61.4mg/100mL,pH=2)を、スプレー法(溶液の接触時間30秒、スプレー距離10センチメートル、各ポリマー溶液の噴霧後にpH2に調整した水溶液で洗浄20秒)により交互に接触させることにより行った。両ポリマー水溶液中には、膜厚を制御することを目的として、塩化ナトリウム(2.92g/100mL)を含有させた。図6では、ポリアクリル酸とポリエチレングリコールの交互積層(9.5ペア)膜上に、ポリアリルアミン塩酸塩とポリスチレンスルホン酸の交互積層(7.2ペア)膜を構築した。ポリアリルアミン塩酸塩とポリスチレンスルホン酸交互積層膜の直線状の成長が示された。

実施例18 自立した交互積層膜の製造

実施例17で得た積層体をpH約7.0付近の水溶液に浸すと、下層部の水素結合が弱まり(図1)、水素結合膜部分のみが水溶液中で溶解し、静電的相互作用を介して構築された交互積層膜が水溶液中に自然に剥離した(図7)。剥離してきた図7の膜を乾燥させ、交互積層膜を回収した。得られた交互積層膜の膜厚は、図6から200ナノメートル以下と見積もられ、透明かつ大気中で自立性を有した(図8)。また、図7に示した自然剥離した膜は、透過型電子顕微鏡用のグリッド上に取り出すことができ、TEM解析も可能である。

実施例 19、20 溶けずに残った静電的相互作用を介して構築された交互積層膜の膜厚測定

実施例 17 に記述した方法を用いて、ポリアクリル酸とポリエチレングリコールの交互積層（9.5ペア）膜上に、ポリアリルアミン塩酸塩とポリスチレンスルホン酸の交互積層膜（20ペア（実施例 19）、80ペア（実施例 20））を構築した。積層膜の一部を pH 約 7.0 付近の水溶液に浸すと、浸っていない部分は膜に固定されたまま、浸った部分だけが水溶液中に浮いた（図 9 D）。水素結合膜の溶出が十分に終わるように、3 時間放置後、積層膜全体を大気中に引き上げた。溶けずに残った静電的相互作用を介して構築された交互積層膜の端（図 9 A）を、原子間力顕微鏡により観察し、交互積層膜の高さと基板の高さの差（静電的相互作用を介して構築された交互積層膜の膜厚）を測定した（図 9 B、C）。その結果、ポリアリルアミン塩酸塩とポリスチレンスルホン酸の交互積層膜、20ペアでは、55 ナノメートル、80ペアでは 200 ナノメートルだった。また、折りたたまれた薄膜末端の場合、薄膜二枚分の個所では前記膜厚の二倍（20ペアでは 110 ナノメートル、80ペアでは 400 ナノメートル）と、倍数の段差が観測された。

実施例 21 自立した交互積層膜が得られない場合

実施例 17 と同様に、水素結合膜の表面上に、静電的相互作用による交互積層膜を構築した。本例では、ポリアクリル酸とポリエチレングリコールの交互積層膜を薄く設計した（5.5ペア）（図 10）。この場合、この積層体を pH 5～8 付近の水溶液に浸すと、下層部の水素結合が弱まり（図 1）、水素結合膜部分のみが水溶液中で溶解し、全体の膜厚が減少したが（図 11）、静電的相互作用を介して構築された交互積層膜は水溶液中に剥離しなかった。これは、水素結合膜が薄すぎ、静電相互作用膜と支持体の間に静電相互作用が働いているためと考えられる。つまり、水素結合膜の積層回数によって、剥離の有無を設計可能であることを示している。

実施例 22 タンパク質導入例

支持体を、上述の方法によりポリアクリル酸、ポリエチレングリコールからなる水素結合膜で被覆した（pH 2.00）。最外層がポリアクリル酸（ポリアニオ

ン)である水素結合膜表面上に、ポリアリルアミン塩酸塩(ポリカチオン)とポリスルホン酸塩(ポリアニオン)からなる高分子電解質積層膜を作製した(pH 2.00)。目的のタンパク質と反対電荷を有するポリマーを最外層として固定した。ミオグロビン(ポリカチオン)の固定には、高分子電解質積層膜の最外層が

5 ポリスルホン酸塩になるように作製しその表面に、水溶液に溶解させたペルオキシダーゼ(1mg/1ml)を接触させて固定化した(pH 4.00)。この積層体をpH 7.00に調整した水溶液中に浸漬したところ、水素結合膜が溶出し、自然にタンパク質を含む高分子積層膜が放出されたことが目視で確認された。

実施例 23 自立したチューブ状薄膜

10 チューブ状物質の疎水性内壁表面(例えばガラスチューブ)を支持体として、ポリアクリル酸とポリエチレングリコールからなる水素結合膜によりこのチューブ内壁表面を被覆した(pH 2.00)。チューブ内壁表面への高分子溶液の接触方法は、チューブを高分子溶液に浸漬した。実施例 1~4と同様、高分子溶液接

15 触後、余剰に吸着した高分子を除去するためpH 2.00の水溶液で流す工程を経た。最終層がポリアクリル酸である水素結合膜表面上に、ポリアリルアミン塩酸塩とポリスルホン酸塩からなる高分子電解質積層膜を、水素結合膜と同様の方法で作製した。ガラスチューブ状物質の内壁を、pH 7.00に調整した水溶液中に浸漬した。放置しておく、チューブ状の自立した薄膜が水溶液中に放出されたことが目視で確認された。本結果は、水溶液中に浸漬した際に、水分子が高

20 分子電解質積層膜を透過し水素結合膜まで到達したことにより水素結合膜が溶出し、水素結合膜の崩壊と同時に、ポリアリルアミン塩酸塩とポリスルホン酸塩からなる高分子電解質積層膜が自動的に放出されたことを示している。

本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として

25 本明細書中にとり入れるものとする。

産業上の利用可能性

本発明によれば、適用範囲の広い自立した薄膜を得ることができる。特に、酸アルカリ、温度変化又は有機溶剤に敏感で壊れやすい物質を含む薄膜についても、

- 生物学的、電子的、磁氣的、光学的な特性を失うことなく薄膜を得ることができる。低損傷で得られることから、従来薄膜の機械強度を上げるために追加せざるを得なかった無機物質を使用しなくてもよいなど、自立膜として得られる物質の可能性が拡がり、細胞培養シート、徐放性薬用カプセルなどの医用工学、医学、
- 5 生物学の分野や、自立型分離膜などの化学工学分野などに広く適用できる。

請 求 の 範 囲

1. 支持体上に水素結合により結合した多層膜が形成され、該多層膜上に更に薄膜が形成された積層体。
- 5 2. 水素結合により結合した多層膜が、pH調整した水溶液に溶出し、薄膜が剥離するものである請求項1記載の積層体。
3. 支持体上に形成された多層膜が、二種類以上の要素を含有するものである請求項1記載の積層体。
4. 支持体上に形成された多層膜が、生理的に許容されるポリマーを含有するものである請求項1記載の積層体。
- 10 5. 支持体上に形成された多層膜の厚さが0.0005～10 μ mである請求項1記載の積層体。
6. 薄膜がその構造中に電解質ポリマーからなる交互積層膜を含むものである請求項1記載の積層体。
- 15 7. 薄膜がタンパク質、細胞、コロイド粒子、粘土鉱物、半導体微粒子及び色素分子から選ばれる少なくとも1種を含むものである請求項1記載の積層体。
8. 多層膜と薄膜の間に仕切り層を有する請求項1記載の積層体。
9. 請求項1記載の積層体の薄膜上に、更に多層構造を有する薄膜が形成された積層体。
- 20 10. 請求項1記載の積層体から得られる自立した薄膜。
11. 支持体を、積層する物質を含む二種類以上の溶液に交互に接触させることにより多層膜を形成させ、蒸着法、スピコート法及び交互吸着法から選ばれる方法にて薄膜を形成することを特徴とする請求項1記載の積層体の製造方法。
12. 薄膜の形成を、積層する物質を含む二種類以上の溶液に交互に接触させることにより行う請求項11記載の製造方法。
- 25 13. 請求項1記載の積層体をpH調整した水溶液中に浸漬することにより、多層膜を溶出させ、薄膜を支持体より剥離させることを特徴とする自立した薄膜の製造方法。
14. 請求項1～9のいずれか1項に記載の積層体から得られる細胞培養用薄膜。

15. 請求項1～9のいずれか1項に記載の積層体から得られる徐放性薬用カプセル。
16. 請求項10に記載の自立した薄膜から得られる分離膜。
17. 請求項10に記載の自立した薄膜から得られる触媒反応用デバイス。
- 5 18. 請求項10に記載の自立した薄膜から得られる透過型測定用試料薄片。
19. 請求項10に記載の自立した薄膜から得られるチューブ状自立した薄膜。

FIG. 1

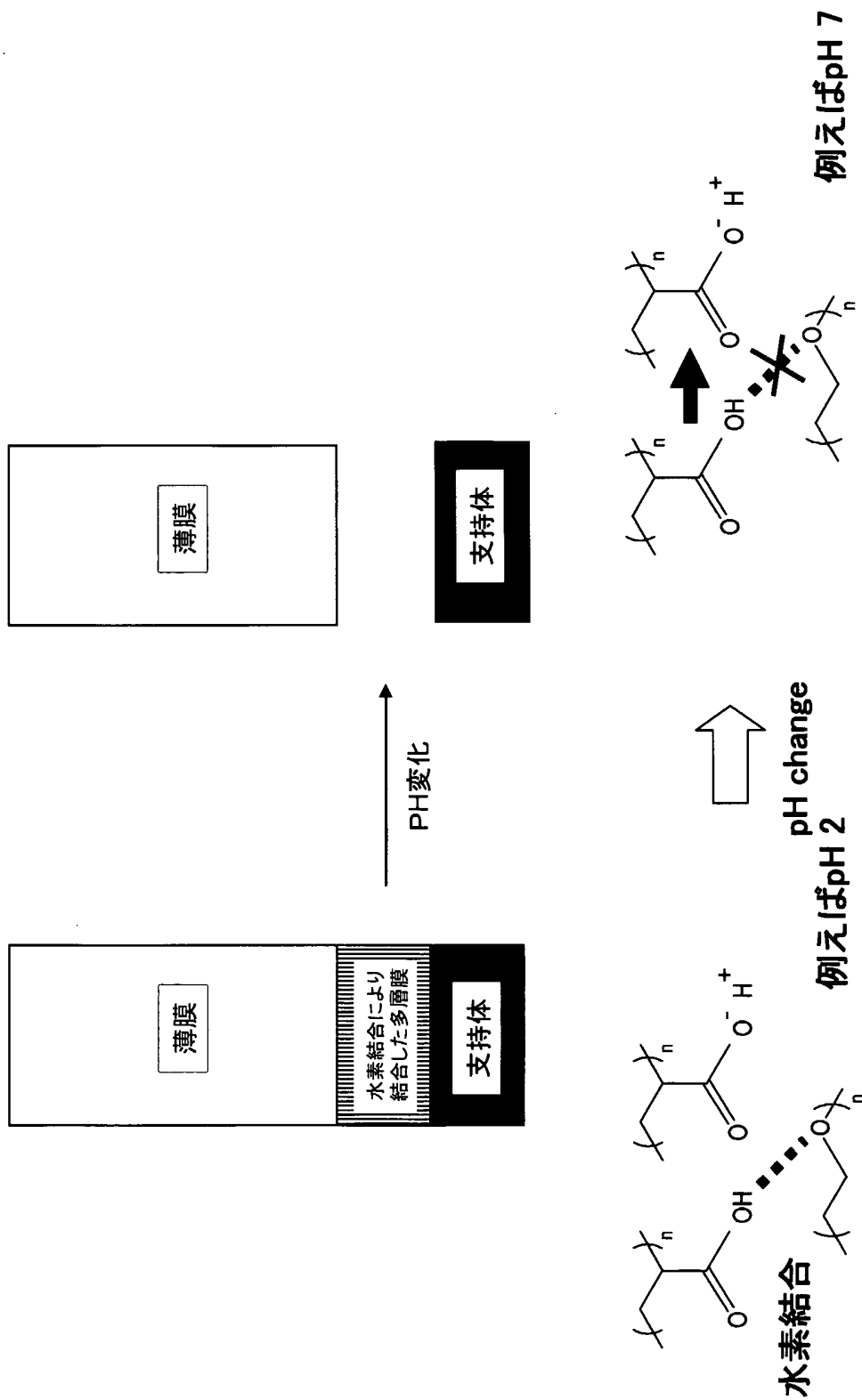


FIG. 2

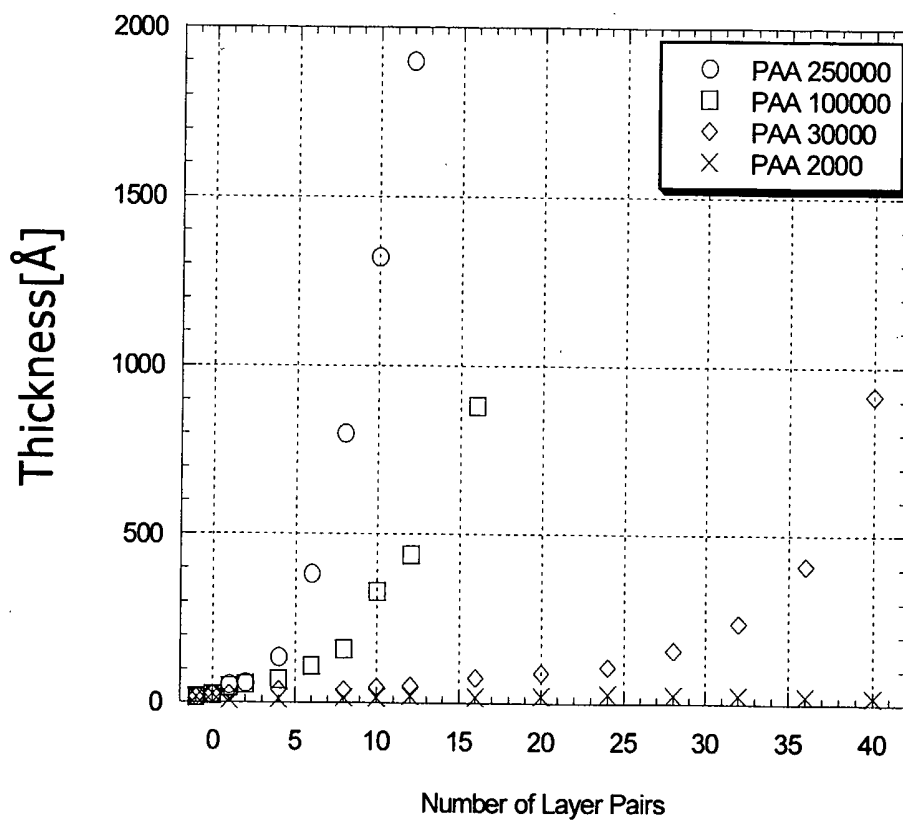


FIG. 3

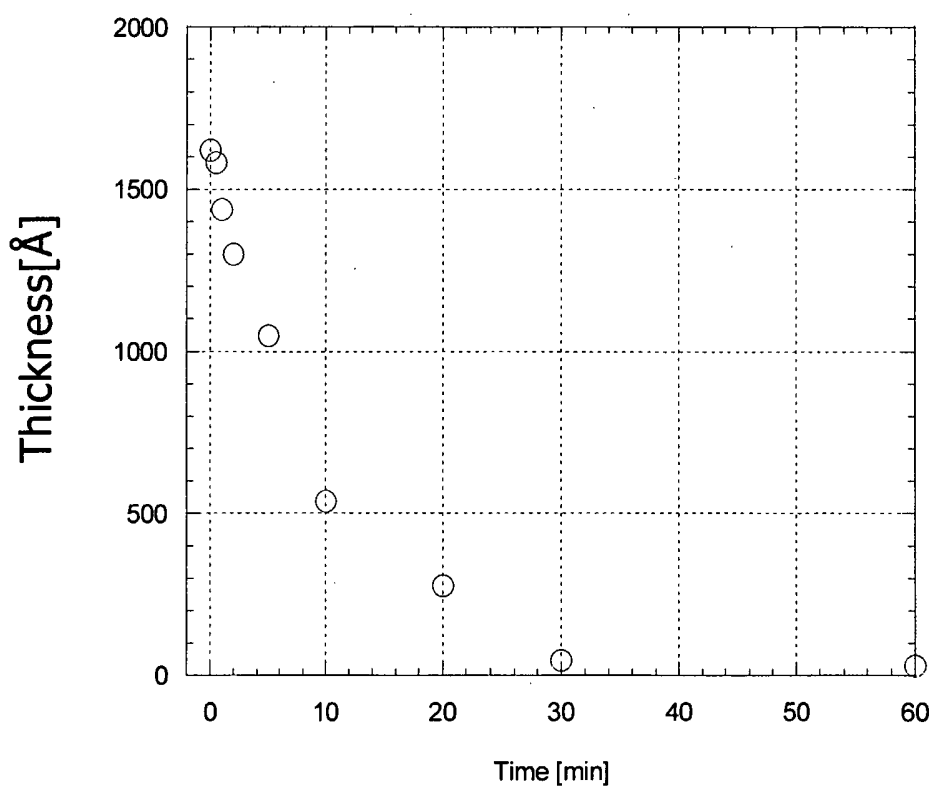


FIG. 4

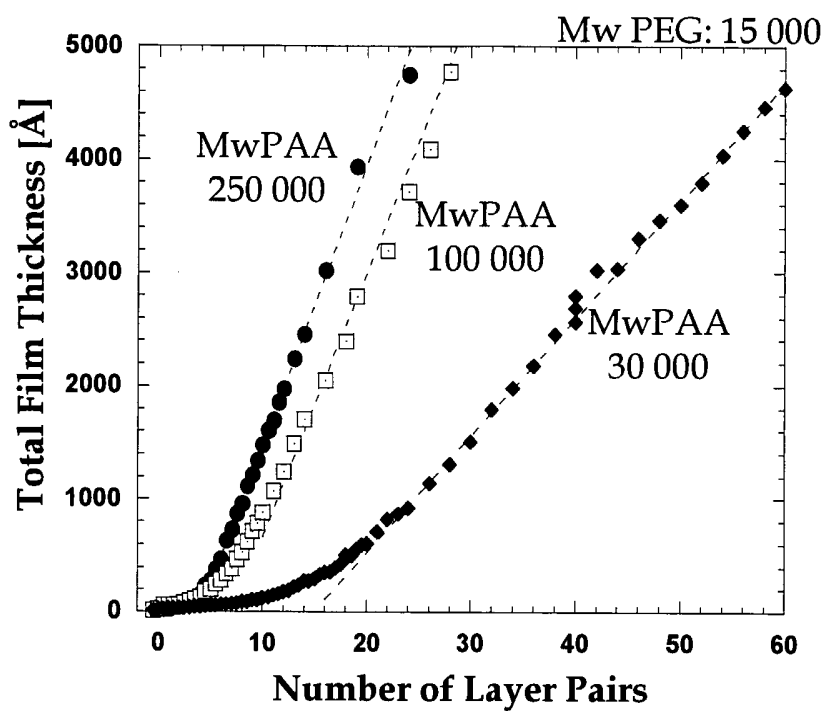


FIG. 5

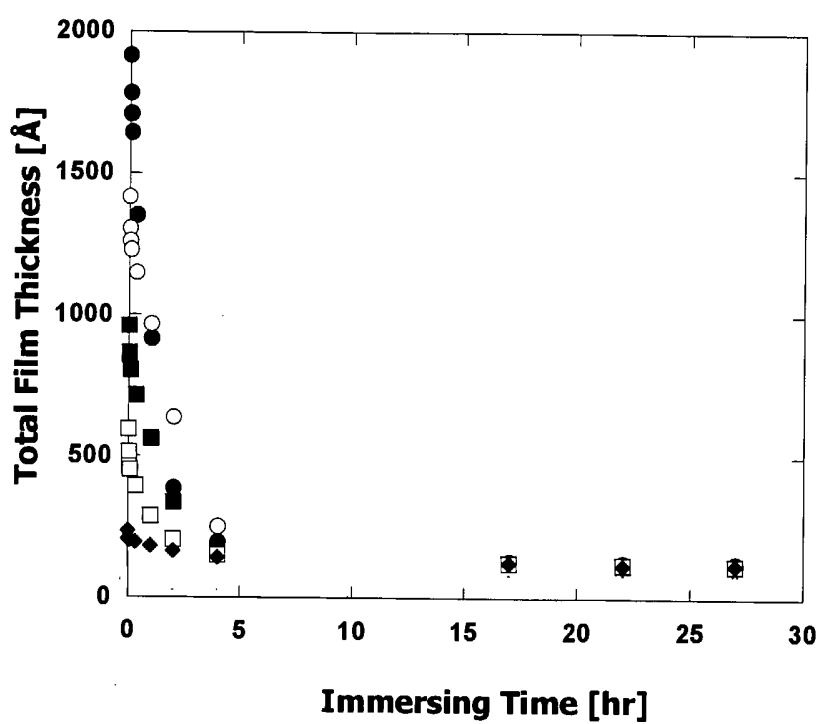


FIG. 6

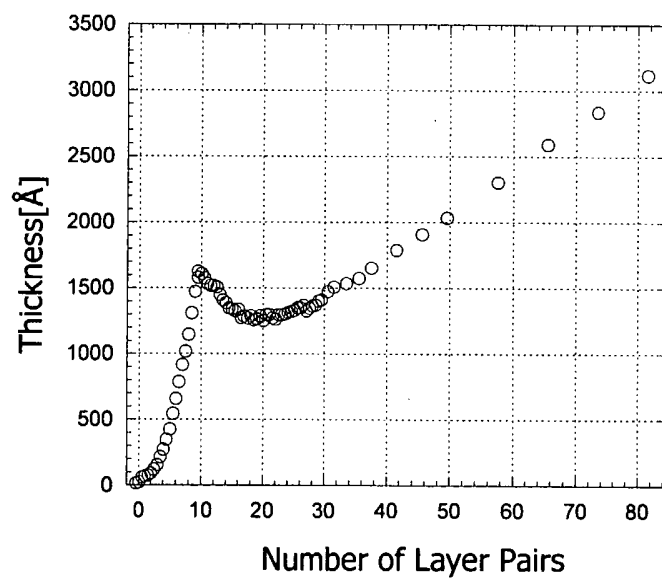


FIG. 7



FIG. 8

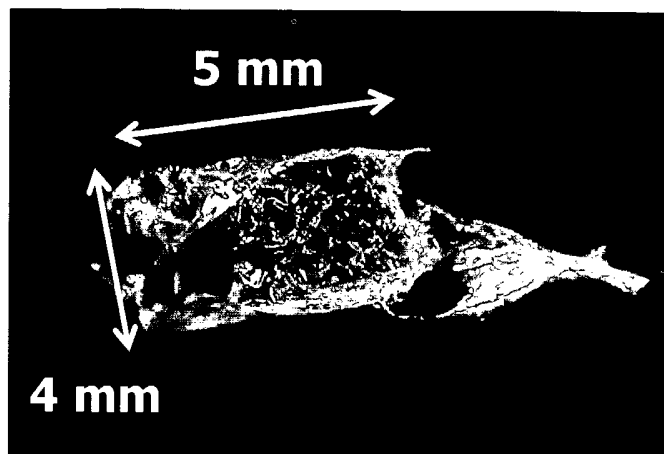
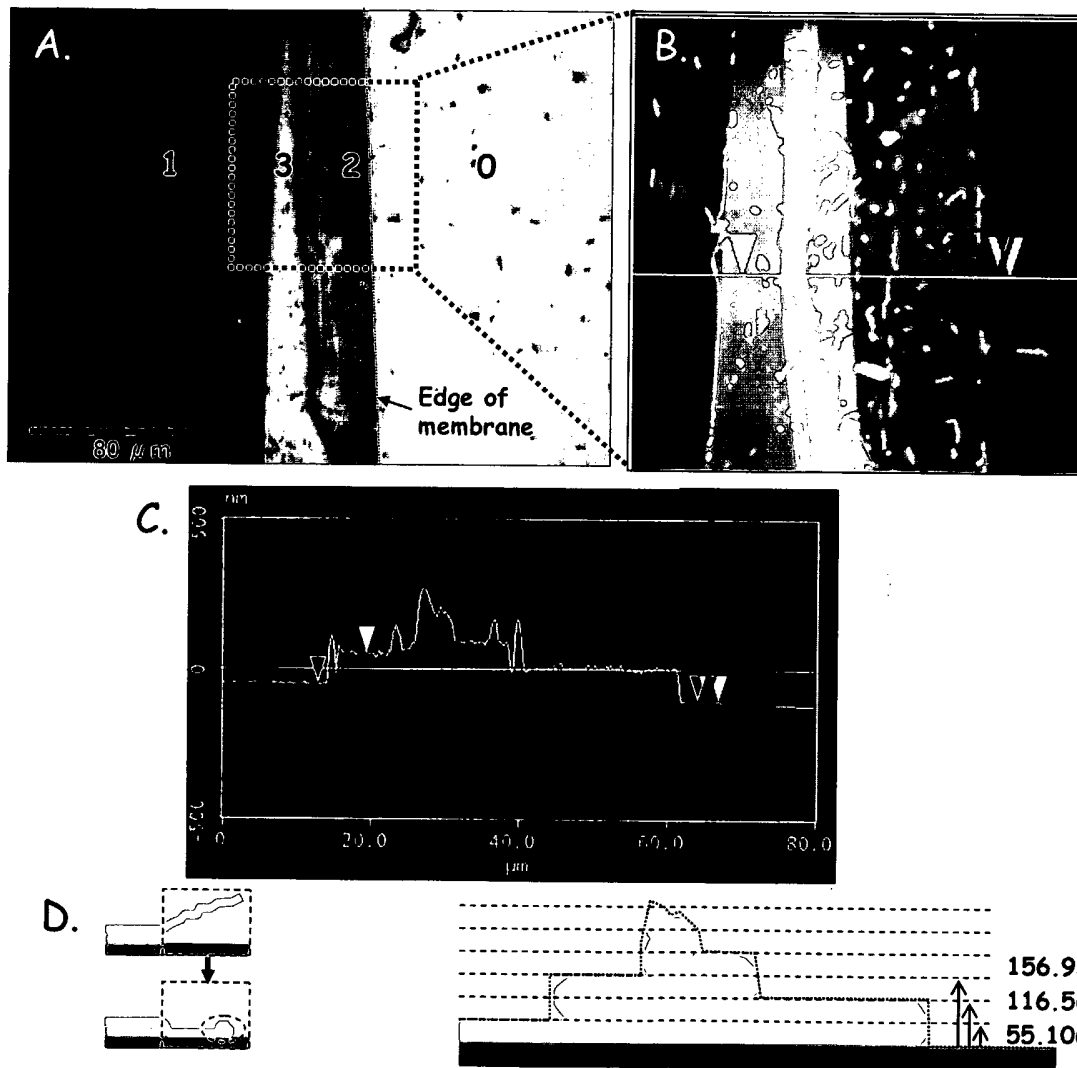
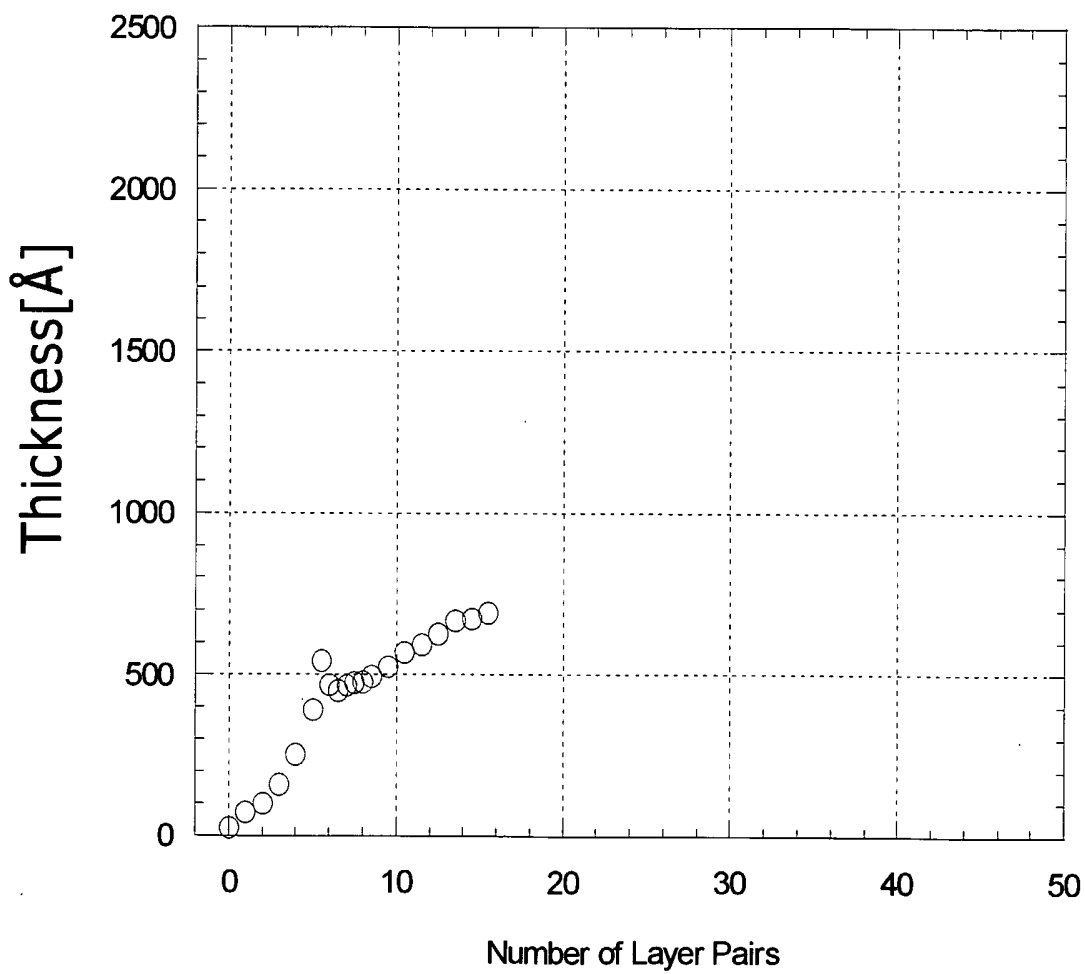


FIG. 9



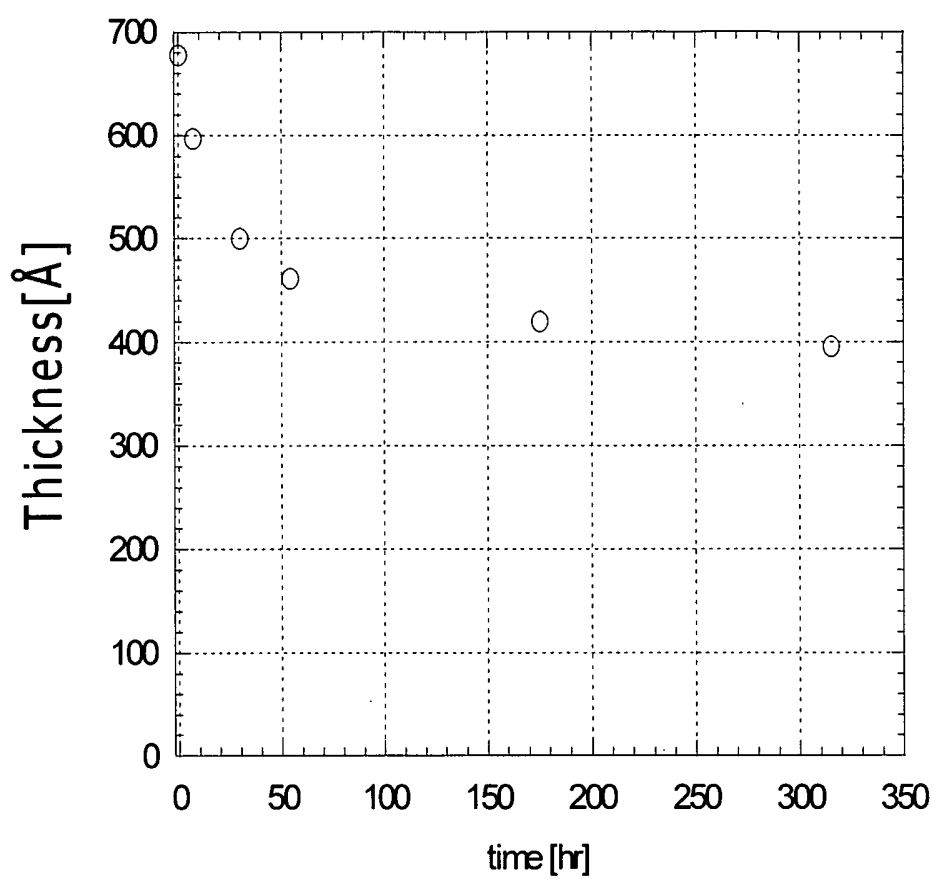
1 0 / 1 1

F I G . 1 0



11 / 11

FIG. 11



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021173

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER B32B7/06 (2006.01), A61J3/07 (2006.01), B32B27/00 (2006.01), C12M3/00 (2006.01), G01N1/28 (2006.01)		
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) B32B7/06, A61J3/07, B32B27/00, C12M3/00, G01N1/28		
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 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, [hydrogen bond]		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 02/085500 A1 (FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC.), 31 October, 2002 (31.10.02), Abstract; drawings & US 2004-0149572 A1	10 1-9, 11-19
P, A	JP 2004-346209 A (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), 09 December, 2004 (09.12.04), Par. Nos. [0156] to [0158] (Family: none)	1-19
A	JP 10-100306 A (Japan Science and Technology Corp.), 21 April, 1998 (21.04.98), Abstract (Family: none)	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 20 January, 2006 (20.01.06)		Date of mailing of the international search report 31 January, 2006 (31.01.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. B32B7/06(2006.01), A61J3/07(2006.01), B32B27/00(2006.01), C12M3/00(2006.01), G01N1/28(2006.01)</p>												
<p>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. B32B7/06, A61J3/07, B32B27/00, C12M3/00, G01N1/28</p>												
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2006年											
日本国実用新案登録公報	1996-2006年											
日本国登録実用新案公報	1994-2006年											
<p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) WPI, [hydrogen bond]</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>WO 02/085500 A1 (FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC.) 2002. 10. 31, ABSTRACT、図面 & US 2004-0149572 A1</td> <td>10 1-9, 11-19</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>JP 2004-346209 A (独立行政法人産業技術総合研究所) 2004. 12. 09, [0156] - [0158] (ファミリーなし)</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table>			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	X A	WO 02/085500 A1 (FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC.) 2002. 10. 31, ABSTRACT、図面 & US 2004-0149572 A1	10 1-9, 11-19	PA	JP 2004-346209 A (独立行政法人産業技術総合研究所) 2004. 12. 09, [0156] - [0158] (ファミリーなし)	1-19	
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										
X A	WO 02/085500 A1 (FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC.) 2002. 10. 31, ABSTRACT、図面 & US 2004-0149572 A1	10 1-9, 11-19										
PA	JP 2004-346209 A (独立行政法人産業技術総合研究所) 2004. 12. 09, [0156] - [0158] (ファミリーなし)	1-19										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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)</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「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	「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	「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	「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	「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)	「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	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「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	「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											
「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	「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											
「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)	「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											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日 20.01.2006</p>	<p>国際調査報告の発送日 31.01.2006</p>											
<p>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</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 岩田 行剛 電話番号 03-3581-1101 内線 3474</p>	<p>4S 2931</p>										

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
A	JP 10-100306 A (科学技術振興事業団) 1998. 04. 21, 要約 (ファミリーなし)	1-19