

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6327337号  
(P6327337)

(45) 発行日 平成30年5月23日(2018.5.23)

(24) 登録日 平成30年4月27日(2018.4.27)

(51) Int.Cl.

B22F 9/14 (2006.01)

F 1

B 22 F 9/14

Z

請求項の数 11 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2016-510668 (P2016-510668)  
 (86) (22) 出願日 平成26年2月14日 (2014. 2. 14)  
 (65) 公表番号 特表2016-530395 (P2016-530395A)  
 (43) 公表日 平成28年9月29日 (2016. 9. 29)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/016348  
 (87) 國際公開番号 WO2014/178935  
 (87) 國際公開日 平成26年11月6日 (2014. 11. 6)  
 審査請求日 平成28年9月27日 (2016. 9. 27)  
 (31) 優先権主張番号 61/764,649  
 (32) 優先日 平成25年4月29日 (2013. 4. 29)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 000000011  
 アイシン精機株式会社  
 愛知県刈谷市朝日町2丁目1番地  
 (74) 代理人 110001818  
 特許業務法人R & C  
 (72) 発明者 市川 雄貴  
 愛知県刈谷市朝日町二丁目一番地 アイシ  
 ン精機株式会社内  
 (72) 発明者 マーキングヴィクス、アンドリウス  
 アメリカ合衆国 ミシガン州48176  
 セイリーン チェストナット・クレッセン  
 ト 2040

審査官 坂本 薫昭

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】貴金属ナノ粒子の粒度が制御された懸濁液

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

電解質を含む液体中に  $0.01 \text{ nm}^{-1} / \text{L}$  を越える濃度を有する複数の貴金属ナノ粒子を備えるコロイド状懸濁液であつて、

前記コロイド状懸濁液は、前記電解質が希釈されて  $20 \mu \text{s/cm}$  以下に前記コロイド状懸濁液の電気伝導率が減少すると、前記貴金属ナノ粒子の平均粒度の増加を示すコロイド状懸濁液。

## 【請求項 2】

前記電解質は、少なくとも一つの陰イオン又は陽イオンを含む有機塩又は無機塩である請求項 1 に記載のコロイド状懸濁液。

10

## 【請求項 3】

前記少なくとも一つの陰イオン又は陽イオンは、周期表における第1族元素、周期表における第2族元素、周期表における第15族元素、周期表における第16族元素、周期表における第17族元素、及び有機酸基からなる群から選択された少なくとも一つの元素を含む請求項 2 に記載のコロイド状懸濁液。

## 【請求項 4】

前記貴金属ナノ粒子の平均粒度が増加するために必要な前記電気伝導率の前記閾値は、 $5 \mu \text{s/cm}$  以下である請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載のコロイド状懸濁液。

## 【請求項 5】

前記貴金属ナノ粒子の平均粒度は、 $10 \text{ nm}$  以上である請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記

20

載のコロイド状懸濁液。

**【請求項 6】**

請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載の貴金属ナノ粒子のコロイド状懸濁液よりなる分光法システム。

**【請求項 7】**

基板上に配置されたキャストフィルムを備える分光法システムであって、前記キャストフィルムは、請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載のコロイド状懸濁液と分析物との混合物から得られる貴金属の粒子を備える分光法システム。

**【請求項 8】**

請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載のコロイド状懸濁液から得られる貴金属ナノ粒子を備える、免疫クロマトグラフィー分析法のための装置。 10

**【請求項 9】**

分析物が混合された請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載のコロイド状懸濁液から得られる貴金属ナノ粒子を備える画像形成剤。

**【請求項 10】**

前記コロイド状懸濁液は、前記コロイド状懸濁液の前記電気伝導率が 20 μS / cm 以下の初期の値から 20 μS / cm 以下に設定された変化量で減少すると、前記コロイド状懸濁液中の前記貴金属ナノ粒子の平均粒度の増加を示す請求項 1 に記載のコロイド状懸濁液。

**【請求項 11】**

貴金属ナノ粒子のコロイド状懸濁液を作製する方法であつて、  
a ) 液体の分散媒と接触状態にある貴金属を備えるターゲット材料を提供するステップを備え、前記ターゲット材料と前記分散媒がアブレーション容器と接触状態にあり、  
b ) レーザパルスを前記アブレーション容器内の前記ターゲット材料に送出することによつて複数の貴金属ナノ粒子を発生するステップと、  
c ) 前記複数の貴金属ナノ粒子を発生する前又は発生中に、前記分散媒の電気伝導率を 1 5 μS / cm 以下に維持するように前記分散媒の前記電気伝導率を監視しつつ調整するステップと、  
d ) 前記貴金属ナノ粒子のコロイド状懸濁液を形成するステップと、を備える方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【関連出願】**

**【0001】**

本願は、2013年4月29日に出願された米国特許仮出願第 61 / 764,649 号の利益を享受する。

**【技術分野】**

**【0002】**

本発明は、信頼できる粒度制御された貴金属ナノ粒子の水性懸濁液を製造するための方法に関する。

**【背景技術】**

**【0003】**

貴金属ナノコロイド (PMNC) とも呼ばれる貴金属ナノ粒子 (PMNP) 及びコロイド状 PMNP は、広範な生物学用途及び医療用途でのそれらの使用の可能性について広く研究されている。対象の貴金属 (PM) は、金、銀、銅、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウム、オスミウム及びこれらの金属の内の少なくとも一つを含む任意の合金を含む。PMNC の用途は、造影剤、検知剤、遺伝子調整剤、標的薬物送達担体として、又は光応答抗菌性治療薬として PMNC を使用することを含む。これらの用途の大部分は、PMNP 上の表面改質を必要とし、それは、また、表面機能化とも呼ばれる。 40

**【0004】**

PMNP の他の重要な用途は、ナノ粒子中の自由電子の集団運動に起因する局所化表面プラズモン源から生じる独自の光特性を利用することによる分光法の分野である。表面増 50

強ラマン拡散や表面増強ラマン分光法（S E R S）は、ある金属表面上に吸収された又はそこに位置された分子によるラマン散乱を増強する非常に高感度で高価な分析方法である。信号増強は、 $10^6$ 以上と高く、従ってこの方法は、問題の単分子又は分析物を検出するためには使用されることができる。この増強の正確なメカニズムは、現在、分かっていないが、S E R Sに対する典型的な表面を銀、金、銅、パラジウム又は白金のような貴金属の粒子や粗くされた表面よりなる。

#### 【0005】

これらの用途に対して、約 $10\text{ nm}$ 以上の大きさの平均直径サイズ（平均粒度）を有するP M N Pは、以下の三つの特徴に関して有利である。第一に、約 $10\text{ nm}$ 以上の大きさの粒度を有するP M N Pは、S E R Sのようなプラズモン分光法のために使用される時に、より大きな信号増強を与える。例えば、金のナノ粒子の場合、 $46$ 乃至 $74\text{ nm}$ の粒径が、Steven E. J. Belらによる、Phys. Chem. Phys., 11, 7455 (2009)の「S E R S enhancement by aggregated Au colloids: effect of particle size」によれば、S E R Sに対して最適であると報告されている。銀のナノ粒子の場合、最適粒度は、K. G. StamplecoskieらによるJ. Phys. Chem. C 115, 1403 (2011)の「Optimal Size of Silver Nanoparticles for Surface-Enhanced Raman Spectroscopy」によれば、直径が約 $50$ から $60\text{ nm}$ である。

#### 【0006】

第二に、約 $10\text{ nm}$ よりも大きな粒度を有するP M N Pは、人が遠心分離技術を使用してP M N Pの使用中又はリガンドとの機能化反応中にP M N Pの異なる粒度の個体群を浄化する又は隔離することができるので十分であるように十分に大きい。一般的に、リガンド分子によるこれらのナノ粒子の表面機能化は、これらの分子がナノ粒子の全利用可能表面を占有するのに必要な量を越えるリガンド分子をコロイド状溶液に過剰に追加することによってなされる。次に、遠心浄化は、コロイド状溶液から未付着分子を除去するために適用することができる。しかしながら、本発明者は、貴金属の最大相対密度の一つを有する金の場合でも、P M N Pの粒度が $10\text{ nm}$ よりも小さい時にP M N Pの遠心沈降を引き起こすことが困難であることを発見した。

#### 【0007】

第三に、より大きな粒子は、より大きな表面積を有し、それにより、一個の粒子に付される種々の機能性分子を有することができる。例えば、機能性分子は、異なる蛍光波長のための異なる蛍光分子であってもよいし、又はそれらは、異なる振動スペクトルを有するラマン活性分子であってもよい。

#### 【0008】

現在、P M N Cの大部分は、貴金属をイオン状態に還元することに基づくものやリガンド分子で錯イオンを形成することに基づくもの等の化学的合成方法のようなボトムアップ製作方法によって作られている。しかしながら、ボトムアップ製作方法は、これらの方針での粒子成長を制御することの困難性のために、制御された方法でより大きな粒子を作製することに大きな困難性がある。また、化学的合成は、コロイド状溶液の電解液中の残留イオンとなる貴金属の還元中に相手反応の結果として化学的副産物を固有に生成する。更に、化学的合成で作られる現在市販のP M N Cは、P M N Pがコロイド状溶液から凝集し沈降することを防止する安定化剤を含む。安定化剤又は化学的副産物の残留イオンの存在は、S E R Sのような感知性分光測定を損なう望ましくないノイズ信号となり得る。

#### 【0009】

液体パルス化レーザアブレーション（P L A L）は、バルク材から直接にP M N Pを合成するための方法であり、安定化剤を含まないコロイド状溶液において安定している全体的にリガンドの無いP M N Pを提供できる。2011年3月2日に出願され、且つシリアル番号第13/038, 788号が付与された本願と共に所有される米国特許出願公開第2012/0225021号は、ターゲット材料としてバルク金でP L A L方法を使用す

10

20

30

40

50

るトップダウン製作方法を開示している。

**【0010】**

P L A L 方法におけるそのような最近の進歩にもかかわらず、正確で信頼できる P L A L のための P M N P の粒度制御はいまだ困難である。

**【0011】**

例えば、ナノ粒子粒度制御に関連する挑戦は、最近、C . Rehbockらの2012年10月3日に出版された(Phys. Chem. Chem. Phys., 'Size control of laser-fabricated surfactant-free gold nanoparticles with highly diluted electrolytes and their subsequent bio-conjugation', DOI: 10.1039/C2CP42641B)によって論証されている。この論文では、金ナノ粒子(AuNPs)と、ナノ秒P L A Lアプローチと高希釈電解液での粒度制御を使用することによって金ナノ粒子を生体共役させたものを発生する方法を示していた。より具体的には、AuNPsが発生し、僅かの塩を含む水の担体流に分散した。高希釈電解液でP L A LによるAuNPsの粒度を制御するために、C . Rehbockらは、既知の量の特定のイオンを水の担体流に導入することによるAuNPsの粒度制御を論証した。10 nm以上の直径にAuNPsを生成することは、C . Rehbockらの論文に示されているイオン濃度の正確な制御が必要である。理由は、AuNPsの製造粒度は、イオン濃度が30 μモル(μM)未満の範囲にある場合、イオン濃度に強く依存するからである。この低濃度範囲では、汚染のような、微量の外部から導入されたイオンのナノ粒子の粒度への影響は、最早無視できない。10

このような微量の外部から導入されたイオンは、汚染のみならず、P L A Lのために使用された水中に水容器から浸出するイオンから生じ得る。また、外部から導入されたイオンの量の不確実性は、P L A L前に又はその最中に水が露出された大気等からの溶解ガスから生じる物を含む。原理的には、誘導結合プラズマ質量分光法(ICP-MS)のような分子解析に基づく、又は高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)、フーリエ変換赤外分光法(FTIR)、及びラマン散乱(RS)のような分子解析に基づく、電解液中の個々のイオンを解析するための種々の方法がある。しかしながら、これらの測定法の全ては、コストが高過ぎであり、P L A Lプロセスで生成されたP M N Pの粒度を実際に決定する、正味のイオン濃度を定量化するためにP L A Lの前に毎回実行するのに時間がかかり過ぎる。20

**【発明の概要】**

**【0012】**

本発明の概要是、以下に詳細な説明で更に記述される単純化された形態に概念の選択を導入するために提供される。この概要是、請求項の主題のキーとなる特徴又は必須の特徴を識別することを意図してはおらず、請求項の範囲を制限するために使用されることを意図しているわけでもない。

**【0013】**

一実施形態において、本発明は、貴金属ナノ粒子のコロイド状懸濁液を製造する方法であって、この方法は、a)所定の電気伝導率範囲内にある電気伝導率を有する液体の分散媒と接触状態にある貴金属を備えるターゲット材料を提供するステップを備え、前記ターゲット材料と前記分散媒がアブレーション容器と接触状態にあり、b)レーザパルスを前記アブレーション容器内の前記ターゲット材料に送出することによって複数の貴金属ナノ粒子を発生するステップと、c)前記複数の貴金属ナノ粒子を発生する前又は発生中に、前記分散媒の前記電気伝導率を、所定の粒度範囲を有する前記貴金属ナノ粒子を生じさせる前記所定の電気伝導率範囲に維持するために前記分散媒の前記電気伝導率を監視しつつ選択的に調整するステップと、d)前記貴金属ナノ粒子のコロイド状懸濁液を形成するステップとを備える。40

**【0014】**

他の実施形態では、本発明は、電解質液を含む液中において0.01 nMを越える濃度50

を有する複数の貴金属ナノ粒子を備えるコロイド状懸濁液であって、前記コロイド状懸濁液が、閾値レベル未満への前記コロイド状懸濁液の電気伝導率の減少で前記貴金属ナノ粒子の平均粒度の増加を示す。

【図面の簡単な説明】

【0015】

上述の実施形態の他の様子、特徴、及び利点は、以下の詳細な記述、添付の特許請求の範囲、及び同様な参照番号が類似又は同一の要素を識別する添付の図面からより十分に明らかになる。

【0016】

【図1】液体パルス化レーザアブレーション（P L A L）によるナノ粒子の発生のための従来の技術のプロセスを示す流れ図である。 10

【0017】

【図2A】本発明の例示の実施形態に係るP L A L方法を使用して貴金属のバルクターゲットからP M N Cを製造するためのレーザベースのシステムの概略図である。

【0018】

【図2B】本発明の例示の実施形態に係るP L A L方法を使用してワイヤ形状の貴金属バルクターゲットからP M N Cを製造するためのレーザベースのシステムの概略図である。

【0019】

【図3】本発明の例示の実施形態に係る図2Aに示されるP L A L方法によるナノ粒子の発生のプロセスを示す流れ図である。 20

【0020】

【図4】本発明の例示の実施形態に係る四つの異なる市販の容器に室温で格納された電解質含有脱イオン化水中における電気伝導率の時間的漸進的变化の例を示す。

【0021】

【図5A】本発明の例示の実施形態に係る分散媒の異なる電気伝導率でP L A L方法によって発生されたA u N Pの粒度分布の正規化プロットを示す。

【0022】

【図5B】本発明の例示の実施形態に係る異なる電気伝導率の電解液においてP L A L方法によって発生されたA u N Pの粒度分布における正規化粒度ピークのプロットである。

【0023】

【図5C】P L A Lに対する分散媒において電気伝導率を安定化するために領域を強調する斜線部分を有する均等目盛で異なる電気伝導率に対するA u P Nの粒度ピークのプロットである。 30

【0024】

【図5D】本発明に係る遠心分離による微粒子化前後に得られる粒度分布を示す。

【0025】

【図6】P M N Pの粒度分布へのP M N Cにおける電気伝導率の低下の影響を示す。

【0026】

【図7A】P M N Cは分析物を含む溶液が混合されている、ラマン分光法のための装置を概略的に示す。 40

【0027】

【図7B】分析物が混合されたP M N Cのキャストフィルムが使用される、ラマン分光法のための他の装置を示す。

【0028】

【図8】顕微鏡画像形成方法のための造影剤としてのP M N Pの例示の用途を示す。

【0029】

【図9】放射線学的画像形成方法のためのコントラスト剤（造影剤）としてのP M N Pの例示の用途を示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

10

20

30

40

50

以降、例示の実施形態が図面を参照して記述される。

#### 【0031】

ここで使用されるように、ナノ粒子が、例えば、全体的に幾分均一に展開される媒体は、「分散媒」として又は単に「媒体」と呼ばれる。例えば、その媒体は、脱イオン化水及び電解液を含む。

#### 【0032】

ここで使用されるように、用語「コロイド状懸濁液」、「懸濁液」、「コロイド状溶液」及び「コロイド」は、相互交換可能に使用されることができ、ナノ粒子が分散媒中に分散されるコロイド系を示す。例えば、懸濁液は、金属ナノ粒子、脱イオン化水及び電解質を含むことができる。

10

#### 【0033】

ここで使用されるように、「懸濁液体」「コロイド状懸濁液体」及び「液体」は、相互交換可能に使用されて粒子を含むことができる又は粒子を含むことができない媒体を示す。これら三つの用語は、粒子が媒体中に存在するか否かを指定する必要がない場合にのみ相互交換的に使用される。

#### 【0034】

貴金属( P M )は、金、銀、銅、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウム、オスミウム、及び上記に列挙された金属の少なくとも一つを含む合金を含む。貴金属ナノ粒子( P M N P )は、貴金属微粒子又は合体された貴金属微粒子を指し、球形ナノ粒子の直径を含む、少なくとも一次元の全体のサイズは、1ナノメートルから1000ナノメートルの範囲内である。上記で列挙された貴金属である、金( A u )、銀( A g )、銅( C u )、白金( P t )、パラジウム( P d )、ロジウム( R h )、ルテニウム( R u )、イリジウム( I r )及びオスミウム( O s )の対応するナノ粒子は、夫々、これらの元素の原子記号を使用して、A u N P 、A g N P 、C u N P 、P t N P 、P d N P 、R h N P 、R u N P 、I r N P 及びO s N P と略記される。貴金属ナノコロイド( P M N C )は、P M N P のコロイド状懸濁液を指す。それに対応して、上記に列挙された貴金属である、金( A u )、銀( A g )、銅( C u )、白金( P t )、パラジウム( P d )、ロジウム( R h )、ルテニウム( R u )、イリジウム( I r )及びオスミウム( O s )のナノコロイドは、夫々、A u N C 、A g N C 、C u N C 、P t N C 、P d N C 、R h N C 、R u N C 、I r N C 及びO s N C と略記される。

20

#### 【0035】

ここで、用語「レーザビーム」、「パルス化レーザビーム」は、相互交換的に使用されることができ、ターゲット材料の照射のために少なくとも一つのパルスを提供する間欠レーザ処理ビームを指すことができ、更に、(時間的)パルス幅、パルス持続時間、パルスエネルギー、ピーク電力のような時間的パラメータ、又はビームサイズ、ビームプロファイル、スポット分配、又はスポットサイズのような空間的パラメータによって特徴付けられることができる。

30

#### 【0036】

以下の詳細な記述は、また、一般的に従来の技術で周知である多くの頭字語を利用する。定義は、典型的には、各頭字語の最初の例を備えるが、便宜上、表1は、頭字語とそれらの夫々の定義と共に使用される略記のリストを提供している。

40

【表1】

P L A L	液体パルス化レーザアブレーション
PM	貴金属
PMNP	貴金属ナノ粒子
PMNC	貴金属ナノコロイド
PCSNC	化学合成ナノコロイドの浄化

10

【0037】

便宜上、表2は、本発明に含まれるPM、PMNP及びPMNCの略記のリストを提供する。

【表2】

貴金属 (PM)	貴金属ナノ粒子 (PMNP)	貴金属ナノコロイド (PMNCs)
金(Au)	AuNP	AuNCs
銀(Ag)	AgNP	AgNCs
銅(Cu)	CuNP	CuNCs
白金(Pt)	PtNP	PtNCs
パラジウム(Pd)	PdNP	PdNCs
ロジウム(Rh)	RhNP	RhNCs
ルテニウム(Ru)	RuNP	RuNCs
イリジウム(Ir)	IrNP	IrNCs
オスミウム(Os)	OsNP	OsNCs

20

30

便宜上、表3は、長さ、濃度、時間等の種々の単位を列挙する。

単位	略記	パラメータ
モル濃度	M	モル濃度
マイクロモラー	$\mu M$	マイクロモル濃度
シーメンス	S	電気伝導率
センチメートル当たりのマイクロシーメンス	$\mu S/cm$	電気伝導率
オーム	$\Omega$	電気抵抗
メガオーム・センチメートル	$M\Omega cm$	電気抵抗率

40

概略

【0038】

一態様では、本発明は、PMNPを含有するコロイド状懸濁液の発生、及びそれを発生

50

するための方法とシステムに関する。本発明に従って、PMNPのコロイド状懸濁液は、液体パルス化レーザアブレーション(PLAL)を介して発生させることができる。

#### 【0039】

PMNPがPLALによって発生される種々の実施形態において、発生されたPMNPが分散されるべき水又は電解液中において指定値に又は指定範囲内に電気伝導率を安定化する又は維持するステップは、特に、全イオン濃度の正確な制御が必要とされる約10nm以上の粒度範囲のナノ粒子に対して、発生されたPMNPの平均粒度を正確に調整するために含まれる。他の様では、微粒子化のステップは、PMNPの粒度の分散を減少するために含まれる。これら二つのステップの組合せによって、良好に制御されたピークを有する粒度の対数正規的確率分布及び二次ピーク、ショルダ、ウイング及び他の異常が大きく排除される狭められた全体の粒度分布となる。10

#### 【0040】

分散されたPMNPの水又は電解液中に外部から導入されたイオンの影響が研究された。イオン濃度は、電気伝導率の測定によって決定されることがある。異なる市販の容器中に室温で格納された脱イオン化された水における電位伝導率の時間の漸進的变化が測定され、特に、一ヶ月を越える長い格納期間後において、格納されたPMNCに対して顕著な変動を示した。

#### 【0041】

種々の好適な実施形態では、電気伝導率の監視と制御は、PMNP発生時に実行されることがある。このような監視や制御は、PLALでは有利である。20

#### 【0042】

電気伝導率の監視と制御は、PMNPが分散されるべき媒体中において且つPLAL装置におけるレーザ照射に先立って実行されると、PLALによって生成されたPMNPの品質を安定化する。

#### 【0043】

以下の記述において、PLALベースの方法とシステムの例が実験結果と共に開示される。ここで記述されるように、本発明の実施形態は、貴金属ナノ粒子(PMNP)のコロイド状懸濁液を生成するための方法及びその方法で作製されるPMNP懸濁液に関する。開示されたPLAL方法によるPMNCの製造は、PMNPを発生するためにPLALを実行する前又はその実行中に分散媒の電気伝導率を監視することを含み、且つ電気伝導率の調整がPMNPの決定されたサイズの発生を確実にするために必要な場合、分散媒の電気伝導率を調整することも含む。30

#### 【0044】

図1は、PLAL方法によるナノ粒子の発生の従来の方法を示す流れ図である。図示のように、ステップ112で、PMターゲット材料と懸濁液体が提供される。ステップ114で、PMNPが、レーザパルスをPMターゲット材料に集中させることによって発生される。ステップ118では、粒度分布PMNPがある期間容器に格納される。

#### 【0045】

図2Aは、本発明の例示的実施形態に係る貴金属のバルクターゲットからPMNCを製造するためのPLAL方法のためのレーザベースのシステムの概略図である。図示のように、PLALシステム200は、レーザビーム202、レンズ204、ガイド機構206、ターゲット208、ターゲットホルダ210、懸濁液体212、容器214、攪拌バー216、発生されたPMNP218、光学窓220、Oリングシール222、運動ステージ224、入口226、出口228、電気伝導率調整システム230、電気伝導率監視デバイス232、電気伝導率監視デバイス234、コントローラ236、及び容器270への収集及び格納に先立つ液体の領域としてコロイド状懸濁液250を含む。40

#### 【0046】

レーザビーム202は、パルス化レーザ源(図示せず)によって送出されることができ、レンズ204によって集光され且つガイド機構206によって案内されてターゲット208に照射する。他の例示的実施形態では、レンズ204は、ガイド機構206の後に配

10

20

30

40

50

置されてもよい。レーザビーム 202 を発生するためのパルス化レーザ源は、100 kHz 乃至 51 MHz の調整可能パルス繰り返し数を有する 1045 ナノメートル (nm) で動作する市販の超高速ファイバレーザであってもよい。例えば、IMRA America Inc. から入手可能な D-1000 IMRA 超高速ファイバレーザは、レーザパルス源としてシステム 200 において利用されることができる。D-1000 超高速ファイバレーザは、100 kHz の繰り返し数でパルス当たり 10マイクロジュール ( $\mu J$ ) までのパルスエネルギー及び 700 フェムト秒 (fs) より短いパルス幅を有するレーザパルスを生成できる。例として、レーザビーム 202 は、二次元レーザ走査システム、例えば、F レンズであってもよい焦点レンズ 204 を備える X-Y ガルバノメータスキャナ 206 でターゲットに案内されることができる。この例では、レーザ走査装置は、ポストオブジェクティブ操作システムとして構成される。他の適切な操作装置及びビーム / ターゲット位置決め機構は、走査速度、位置決め精度、及び他の変数に基づいて設計上の選択で利用されることができる。10

#### 【0047】

市販の貴金属バルクターゲットとして受け取られることができるターゲット 208 は、ターゲットホルダ 210 に取り付けられることがある。ターゲット 208 は、平坦な表面を有する対象のバルク貴金属であり得る。ターゲット 208 とターゲットホルダ 210 は、数ミリメートル、好ましくは、2 cm 未満だけ、容器 214 中の懸濁液体 212 の表面よりも下に沈められる。攪拌バー 216 は、発生された PMNP 218 がレーザ照射エリアに残ることを防止するのを助ける懸濁液体 212 の流れを発生することができる。懸濁液体 212 の流れは、また、レーザ焦点量 (laser focal volume) を冷却する。20

#### 【0048】

図 2A の例では、容器 214 は、光学窓 220 によって覆われる。O リングシール 222 は、懸濁液体 212 が漏れるのを防止するために光学窓 220 と容器 214 との間に配置される。容器 214 は、容器 214 と懸濁液体 212 の指示されるような並進運動を生成する運動ステージ 224 に固定される。容器 214 は、入口 226 と出口 228 を有し、懸濁液体 212 は容器 214 を通って入口 226 から出口 228 に流れ、それによって、発生された PMNP 218 が運び出されて容器 214 から外へ容器 270 に収集される。種々の実施では、懸濁液体 212 の流れは、ターゲット 208 の除去された材料と光学窓 220 との間のギャップを充填するのに十分に速くされるべきであり、それによって、レーザアブレーション中に発生されたガスの泡が光学窓 220 に留まることを回避する。30  
光学窓 220 は、典型的にはガラス窓である。

#### 【0049】

懸濁液体 212 は、水、エタノール、アセトン、又は電解質を含む他の有機液体を含むことができ、PMNC を発生するための分散媒として働く。

#### 【0050】

電気伝導率調整システム 230 は、入口 226 近くの容器 214 の上流の位置に配置され、コントローラ 236 によって制御される。電気伝導率監視デバイス 232 は、電気伝導率調整システム 230 の前に懸濁液体 212 の上流側電気伝導率を監視するために使用される。電気伝導率監視デバイス 234 は、PMNP 218 を発生した後に容器 214 内の懸濁液体 212 の電気伝導率を監視するために使用される。コントローラ 236 は、電気伝導率監視デバイス 232 と 234 から夫々フィードバックデータ 238 と 240 を受け取り、電気伝導率調整システム 230 を制御し、それによって、要求された電気伝導率は、PLAL によって PMNP 218 を発生する丁度前に懸濁液体 212 において安定化される。フィードバックデータ 238 と 240 は、コントローラ 236 と電気伝導率調整システム 230 と共に使用されて電気伝導率を監視且つ調整してそれを PMNP の望ましい粒度に依存する望ましい範囲内に維持できる。40

#### 【0051】

図 3 は、本発明の例示的実施形態に係る図 2A に示される PLAL 方法によるナノ粒子50

の発生から準備された PMNC の格納までのプロセスを示す流れ図である。図示のように、プロセス 300 は、PMNC を発生するための PLAL を含み、この PLAL は、液体中の電解質の電気伝導率を監視可能物理的パラメータとして使用して発生された PMNP の粒度を正確に制御する。PLAL によって発生された PMNC は、PMNP を発生する前又はその発生中に電解液の電気伝導率を監視し且つ調整するプロセスを含む。PLAL は、部分的に分散媒の電気コンダクタンスに基づいて PMNP の粒度を正確に制御する方法を提供できる。当業者によって理解されているように、溶液の電気抵抗率は、電気伝導率の逆数であり、従って、他の実施形態では、電解液又は分散媒の電気抵抗がデバイス 223 及び 224 の代わりに抵抗メータを使用して監視されて PLAL による発生された粒子サイズを制御するために望ましいパラメータ内に保たれる。本明細書及び特許請求の範囲において、電気伝導率が監視され且つ調整されるパラメータであるが、電気抵抗率は、望ましい電気伝導率値の逆数への変換の後に、電気伝導率に代えられることができる。10

#### 【0052】

図示のように、ステップ 302において、貴金属のターゲット 208 は、アブレーショントーゲットのために、受け取られるか或いは提供される。一例示的実施形態では、ターゲット 208 は、容器 214 の頂部に除去可能光学窓 220 を有する容器 214 内に位置されるバルク金ターゲットを含む。ターゲット 208 は、懸濁液体 212 の表面より下、数ミリメートルから好ましくは 1 センチメートル未満の距離沈められる。ステップ 302 では、PMNP が中に分散されるべき媒体のような液体 212 も提供される。懸濁液体 212 は、レーザビーム 202 の波長に対して透過性があり且つ分布されるべきナノ粒子に対する分散媒として働く任意の液体でよく、且つナノ粒子は、分散媒全体を通して略均一に分布されることができる。懸濁液体 212 は、水、メタノール、エタノール、アセトン、又は電解質を含む他の有機液体を含むことができる。一実施形態では、懸濁液体 212 は、中に溶解された電解質を有する脱イオン化又は希釈水であり、そこでは、懸濁液体 212 の電気伝導率は、発生された PMNP 218 に対して必要なサイズに従って、 $20 \mu S / cm$  よりも小さい値、又は  $1 \mu S / cm$  から  $10 \mu S / cm$  までの値、又は  $1.5 \mu S / cm$  から  $8 \mu S / cm$  までの値に調整される。このように、PLAL は、コロイド状金懸濁液が形成されるように、懸濁液体 212 中に現場でコロイド状金粒子 (AuNC) を発生することができる。次に、形成された金ナノ粒子 (AuNP) は、懸濁液体 212 内に安定的に懸濁され、従って、分散剤、安定化剤、界面活性剤又は他の材料は、コロイド状金懸濁液を安定状態に維持するために必要はない。このように、生の金ナノ粒子を含む独自のコロイド状金懸濁液が発生される。ここで、懸濁液体 212 中のイオン濃度は、懸濁液体 212 における電解質の量及び電解質の希釈又は濃縮のファクタ (倍数) に従つて事前に推定されることができる。2030

#### 【0053】

ステップ 304 では、PMNP 218 を発生する前又はその最中の懸濁液体 212 の電気伝導率は、電気伝導率監視デバイス 232, 234 によって監視される。懸濁液体 212 の電気伝導率は、その電気伝導率の調整が PMNP 218 の所定の粒度のために必要である場合、電気伝導率調整システム 230 によって調整されることがある。

#### 【0054】

上述のように、水中の全イオン濃度は、製造環境や格納のための容器材料への露出や大気への露出のような外部要因によって容易に変化する。容器との接触に続いて、水は、事前に推定されたイオン量に追加のイオンを含むことができ、それは、PLAL を使用して高度に希釈された電解液における発生された PMNP 218 に対する大きな衝撃を有することができる。実際に、水や電解液が何らかの外部接触を回避することは困難である。しかしながら、高度に希釈された電解液における全イオン濃度の不確実性の問題は、高度に希釈された電解液の電気伝導率を測定することによって、好ましくは、レーザビーム 202 をターゲット 208 に照射する前に高度に希釈された電解液の電気伝導率を測定することによって、本発明の少なくとも一実施形態で解決される。電気伝導率監視デバイス 232, 234 は、高度に希釈された電解液の電気伝導率を測定するために種々の実施形態で4050

使用される。例えば、電気伝導率監視デバイス 232 は、高度に希釈された電解液が容器 214 に入る前に高度に希釈された電解液の電気伝導率を測定するために入口 226 に配置される。電気伝導率監視デバイス 234 は、高度に希釈された電解液の電気伝導率を測定するために、PMNP が発生されない入口 226 に近接して容器 214 内に配置される。電気伝導率監視デバイス 232, 234 は、市販の電気伝導率メータ、例えば、市販の水電気伝導率メータであってもよい。幾つかの実施形態では、約  $1 \mu S/cm$  と  $5 \mu S/cm$  の間の電気伝導率における最小の検出可能変化は、市販の電気伝導率メータが電気伝導率監視デバイス 232, 234 のために使用されることが必要である。上で論じたように、抵抗率は、電気伝導率の逆数であり、電気伝導率の  $1 \mu S/cm$  から  $5 \mu S/cm$  の範囲は、電気伝導率監視デバイス 232, 234 のために抵抗率で  $1 M\Omega/cm$  から  $0.2 M\Omega/cm$  までの範囲に変換される。抵抗率と電気伝導率との間の変換関係は、 $M\Omega/cm$  における抵抗率 =  $1 / (\mu S/cm$  における電気伝導率) である。以降、これらの等価パラメータは、電気伝導率 ( $\mu S/cm$ ) に統合される。幾つかの実施形態では、電気伝導率測定に対する解は、約  $1 \mu S/cm$  以上である。

#### 【0055】

実験では、水又は電解液に外部から導入されたイオンの影響は、イオン濃度が  $30 \mu M$  未満の範囲にある場合、最早無視できないことを示した。このように、発生された AuNP の粒径は、イオン濃度が  $30 \mu M$  未満の範囲にある場合、変化する。

#### 【0056】

一般的に、電解液の電気伝導率は、固体が塩化ナトリウム (NaCl) であると仮定すると、水中の全溶解固体 (TDS) に変換される。この変換を介して、 $1 \mu S/cm$  の電気伝導率は、モル濃度で約  $10 \mu M$  である、水の NaCl / kg の約  $0.6 mg$  に対応する。その変換を考慮して、 $30 \mu M$  のイオン濃度 (その濃度未満では発生された AuNP の粒度がそのイオン濃度に強く依存する) は、約  $3 \mu S/cm$  の電気伝導率に対応する。特に、 $10 \mu M$  以下のイオン濃度は、C. Rehbock によれば、約  $15 nm$  より大きな AuNP を製造するために必要である。

#### 【0057】

上で計算したように、NaCl の  $10 \mu M$  の導入は、約  $1 \mu S/cm$  の電気伝導率の増加を引き起こす。それに比例して、NaCl の  $1 \mu M$  の導入は、電気伝導率の  $0.1 \mu S/cm$  の増加を与えるに過ぎない。25 の極度に浄化された水の電気伝導率は、 $0.055 \mu S/cm$  程度に低いことが理論的に予測されている。しかしながら、実際に、格納され且つ室温で大気中において平衡化された脱イオン化水の典型的な電気伝導率は、 $0.5 \mu S/cm$  と  $1.5 \mu S/cm$  との間の範囲にあることが認識されている。その結果、例えば、高度に希釈された電解液を格納容器からアブレーション容器 214 へ単純に転送すること且つ引き続くコロイド状懸濁液の格納は、分散媒中の初期のイオンの量を変化し得る。図 4 は、本発明の例示的実施形態に係る四つの異なる市販の容器に室温で格納された、電解質を含む脱イオン化水中の電気伝導率の時間の漸進的变化の例である。これらの容器は、三つの異なる透明なホウケイ酸ガラス瓶 A、B、と C、及び一つの透明なポリカーボネート瓶 D である。脱イオン化水の初期の電気伝導率は、最初に取り出された時には、約  $1 \mu S/cm$  である。図 4 に示されるように、脱イオン化水の電気伝導率は、それが格納される時間経過で増加する。特に、ガラス瓶では、最初の 1 週間ににおける電気伝導率の増加は、 $1.3 \mu S/cm$  以上である。その増加のレートは、最初の一週間後に減少されるが、電気伝導率は、なお、200 日後に  $13 \mu S/cm$  まで増加し続ける。そのデータは、プラスチック瓶内での格納は、時間経過にわたって電気伝導率の増加が最も遅く且つ最も小さくなることを示した。このように、好ましくは、発生された PMNC と接触している、図 2A に示される容器 244 の材料は、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート共重合体、又はポリスチレンのようなポリマー又はプラスチックである。そのような容器材料を使用することは、分散媒と PMNC の電気伝導率を更に安定化することになる。

#### 【0058】

10

20

30

40

50

電気伝導率調整ステップ304は、現場で又は現場外（実験施設内）で実行されることができる。電気伝導率を制御することに関して、現場外のケースでは、懸濁液体212の外部イオン源への更なる露出が最小化された時にナノ粒子を発生するステップに先行して、直ちにその制御を実行することが望ましい。現場でのケースでは、一例示的実施形態では、図2Aに示されるPLALシステム200は、電気伝導率監視デバイス234を備えることができる。

#### 【0059】

電気伝導率調整に関して、現場外のケースでは、電気伝導率調整ステップ304は、懸濁液体212の外部イオン源への更なる露出が最小化された時にナノ粒子を発生する次のステップに先行して、直ちに実行されることが好ましい。懸濁液体212の電気伝導率を増加するためには、KC1及びNaOHのような上記に列挙された電解質の溶液が、懸濁液体212に追加されることがある。懸濁液体212の電気伝導率を減少するためには、電気伝導率が2乃至3 $\mu$ S/cm以下である微量の電解質を含み得る脱イオン化又は希釀水が、懸濁液体212に追加されることがある。現場でのケースでは、一例示的実施形態では、図2Aに示されるレーザベースのシステム200は、上流の位置に、コントローラ236によって制御される電気伝導率調整システム230を有することができる。他の電気伝導率監視デバイス232は、電気伝導率調整システム230の前に、懸濁液体212の上流側電気伝導率を監視するために使用されることがある。電気伝導率監視デバイス232と234からのフィードバックデータ238と240を受け取ると、コントローラ236は、電気伝導率調整システム230を制御して、必要な電気伝導率がPLALによるPMNPの発生が起こる前に、懸濁液体212中において安定化される。10 20

#### 【0060】

少なくとも一つの実施では、システムは、電気伝導率調整の自動制御のために構成されることがある。第1の液体からの流れ制御は、電気伝導率を増加するように制御されることができ、第2の液体からは、電気伝導率を減少するように制御されることができる。コントローラ236は、電気伝導率を監視し較正情報に基づいて、電気伝導率を調整するためのプログラムを含むコンピュータ（図示せず）に動作上接続されることがある。幾つかの実施では、半自動又はコンピュータ支援制御が実施されることがある。

#### 【0061】

ステップ306では、金ナノ粒子（AuNP）は、レーザビーム202をターゲット208に照射することによって発生される。図2Aに示されるように且つ上で論じられたように、レーザビーム202は、パルス化レーザ源（図示せず）によって送出され、レンズ204によって集光され且つガイド機構206によってターゲット208に案内される。ターゲットホルダ210に取り付けられたターゲット208は、平坦な表面を有する金のような貴金属のバルク材である。ターゲット208とターゲットホルダ210は、容器214中の懸濁液体212の表面より下、数ミリメートル、好ましくは2cm未満だけ沈められる。攪拌バー216の移動によって発生された懸濁液体212の流れは、発生されたPMNP218がレーザ照射エリアに留まることを防止するのを助ける。懸濁液体212の流れは、レーザ焦点容積を冷却もする。液体層の厚みは、レーザビーム202の無視できる線形並びに非線形吸収によって決定される。このように、パルス化レーザ源の波長は、中赤外光から近赤外光範囲（例えば、約2000nmから780nmまで）、可視光範囲（例えば、700nmから400nmまで）、又は紫外光範囲（例えば、395nmから266nmまで）までであり得る。レーザビーム202は、10ナノジュール(nJ)から2ミリジュール(mJ)まで、又は50nJから300ミクロンジュール(μJ)まで、又は0.1から100μJまでのパルスエネルギーを提供できる。レーザビーム202は、10フェムト秒(fs)から100ナノ秒(ns)までの、又は100fsから10nsまでの、又は100fsから10ピコ秒(ps)までの持続時間を持つパルスを提供できる。30 40

#### 【0062】

極端に短いパルス持続時間、例えば、100fsよりも短い持続時間は、望ましくない50

熱の影響を減少するが、パルス持続時間が  $f_s$  の数十分の一に近づく場合、又は液体層が無視できない厚みを有する場合、液体（例えば、懸濁液体 212）中の屈折率の波長分散に起因するパルスの時間的広がりが顕著になる。このような分散は、一つの技術又は複数の技術の組合せを使用して、補償されることができる。分散補償のための追加の光学的コンポーネントは、パルスの分散を補償するために光路中に挿入されることができる。分散補償のための光学的コンポーネントは、本発明を制限するわけではないが、一対の光学回折格子及び一対の容量プラグ格子を含む。反対の符号の分散を有する材料の挿入は、パルスの分散を補償することができる。光学導波路は、発明を制限するわけではないが、光ファイバ、フォトニック結晶ファイバ、フォトニックバンドギャップファイバ、非線形光ファイバを含み、ファイバプラグ格子は、パルス持続時間の影響を補償できる。

10

#### 【0063】

種々の例示的実施形態では、レーザビーム 202 は、1 kHz から 100 MHz までの、又は 10 kHz から 1 MHz までの、又は 100 kHz から 1 MHz までの、又は 100 kHz から 10 MHz までのパルス繰り返し数を提供できる。ガイド機構 206 は、ターゲット 208 の表面へのレーザビーム 202 の高速走査又は他の移動のために構成された振動ミラーであり得る。振動ミラーの振動周波数は、1 mrad 以上の角度振幅を有する 10 Hz 以上であることが好ましく、その表面への走査速度は、0.01 m/s 以上である。振動ミラーは、圧電駆動ミラー、ガルバノメータミラー、又はビーム移動のための他の適切な装置であり得る。二つ以上のミラーは、上で論じられたように、対物レンズの画像面での二次元移動を達成するために使用されることがある。好ましくは、画像面とターゲット 208 のターゲット表面は、全般的に平行であり、より好ましくは、レーザビーム 202 のターゲット 208 への入射角は、画像平面におけるスポットの位置から独立した一定角度である。他のレンズや他の複数のレンズは、光路に沿ってレーザビーム 202 の焦点の位置を調整するために実施されることもできる。

20

#### 【0064】

幾つかの実施では、切断、プレス、機械加工及び形成後処理のようなモールディングステップ又は成形ステップは、ターゲット 208 の表面を平坦にするためにターゲット 208 のバルク貴金属に対して適用されることがある。平坦な表面は、研磨されることがある。

30

#### 【0065】

ターゲットホルダ 210 は、ガラスのような光学的に耐久性があり化学的に不活性な材料で作られることができるが、それは、ターゲット 208 が所定位置に安定して保持される限り必要ない。

#### 【0066】

懸濁液体 212 は、中に溶解された電解質を有する脱イオン化又は希釈された水であってよく、懸濁液体 212 の電気伝導率は、発生された PMNP 218 に必要なサイズに従って、ある特定の値、例えば、 $25 \mu S/cm$  以下、好ましくは、 $1 \mu S/cm$  から  $10 \mu S/cm$  まで、より好ましくは、 $1.5 \mu S/cm$  から  $8 \mu S/cm$  までに調整されることがある。

40

#### 【0067】

溶解された電解質は、以下の群から少なくとも一つの元素で形成された陰イオン及び陽イオンを含む無機又は有機塩であることができる。

Na 及び K のようなアルカリ金属（例えば、周期表の第 1 族の元素）；

Mg 及び Ca のようなアルカリ土類金属（例えば、周期表の第 2 族の元素）；

N 及び P のようなブニクトゲン（例えば、周期表の第 15 族の元素）；

O 及び S のようなカルコゲン（例えば、周期表の第 16 族の元素）；

C1、Br 及び I のようなハロゲン（例えば、周期表の第 17 族の元素）；及び

カルボン酸 (COO-) のような有機酸基。

#### 【0068】

レーザアブレーションシステム 200 は、液体循環システム（図示せず）を含む。懸濁

50

液体 212 の流れは、入口 226 と出口 228 を介して液体循環システムによって容器 214 に導入される。懸濁液体 212 は、好ましくは、1 m l / s 以上の速度で、より好ましくは、10 m l / s 以上の速度で流れる。ここで、懸濁液体 212 の流れ、レーザビーム 202 のターゲット 208 への移動、又はそれらの両方は、レーザ照射のエリアでの熱の蓄積を制御するために使用することができる。

#### 【0069】

光学窓 220 は、ターゲット 208 とガラスウインドウ 220 との間のギャップが流れる懸濁液体 212 で充填されるように、小さな粒子発生のために容器 214 の頂部に配置される。液体の流れは、発生された PMNP 218 を懸濁液体 212 内に均一に分配することができる。容器 214 の頂部に光学窓 220 が無い場合、流れる懸濁液体 212 の上表面は、流れる間中変動する可能性があり、アブレーションターゲット 208 の上方で懸濁液体 212 の厚みに変動が引き起こされる可能性がある。これは、レーザビーム 202 の光路を変化する可能性があり、発生された PMNP 218 のより広い粒度分布を引き起こす可能性がある。従って、本発明の望ましい実施形態では、流れる懸濁液体 212 の上方の光学窓 220 は、アブレーションターゲット 208 の上方に懸濁液体 212 の一定深さを保つために導入される。更に、循環システム無しでは、例えば、図 2A に示されるようにレーザビーム 202 に対して垂直な、運動ステージ 224 に対する横方向振動移動 A-A - B-B は、懸濁液体 212 をターゲット 208 のアブレーションスポットを横切るように局所的に流せることもある。

#### 【0070】

運動ステージ 224 は、好ましくは、数 Hz の振動周波数、例えば、約 0.001 から 100 Hz の範囲内の振動周波数と、数ミリメートルの振幅を有する。シェイカー（図示せず）は、液体循環を発生するために使用されてもよく、シェーカーの円運動は、懸濁液体 212 の円運動も引き起こす。光学窓 220 は、運動ステージ 224 又はシェーカーを使用するために必要ないかもしれない。しかしながら、運動ステージ 224 又はシェーカーの使用は、ターゲット 208 の上方の液層の厚みに不均一を導入する可能性があり、発生された PMNP 218 のより広い粒度分布を引き起こす可能性がある。

#### 【0071】

代替の実施形態では、ターゲット 208 は、懸濁液体 212 中に完全に沈められなくてよい。ターゲット 208 の一部が懸濁液体 212 と接触状態にある限り、PLAL によるレーザアブレーションは、ターゲット 208 と懸濁液体 212 との界面で発生し得る。

#### 【0072】

発生された PMNP 218 が存在する懸濁液体 212 の一部は、液体 212 の領域 250 として示される、コロイド状懸濁液の形態で収集され、ステップ 306 の結果として容器 270 に収集され格納される。コロイド状懸濁液 250 の収集は、ステップ 306 の後又はそのステップ中に行われる。循環システムのために、コロイド状懸濁液 250 は、懸濁液体 212 が出口 228 から入口 226 に移動する間の任意の適切な位置で取り出されることができる。

#### 【0073】

PLAL の他の実施形態では、ターゲット材料は、図 2B において概略的に示されるように外部から液体中に送られるワイヤ形状の貴金属であってもよい。レーザベースのシステム 201 は、レーザビーム 202B、レンズ 204B、ガイド機構 206B、アブレーションのためのワイヤ形状ターゲット 208B、懸濁液体 212B、容器 214B、攪拌バー 216B、発生された PMNP 218B、光学窓 220B、リングシール 222B、入口 226B、出口 228B、電気伝導率調整システム 230B、電気伝導率監視デバイス 232B, 234B、及びコントローラ 236B を含む。図 2A の実施の形態と図 2B の実施の形態との違いは、図 2A において、ターゲット 208 が、ワイヤ形状ターゲット 208B によって置き換えられていることである。ワイヤ形状ターゲット 208B は、ワイヤ形状ターゲット 208B の先頭がレーザビーム 202B の焦点量内に維持されるように容器 214B に流れ込むことができる。このように、レーザベースのシステム 201

10

20

30

40

50

は、運動ステージを含まない。一例示的実施形態では、ワイヤ形状ターゲット 208B は、一片の金ワイヤである。

#### 【0074】

図 5A は、本発明の例示的実施形態に係る P L A L 方法によって発生された A u N P の粒度分布の漸進的变化である。電気伝導率のレベルは、 $1.0 \mu S / cm$  から  $75 \mu S / cm$  の範囲であり、電気伝導率が粒度分布に劇的に影響を及ぼすことが理解される。例えば、ペンシルベニア州の C P S I n s t r u m e n t s , I n c . から入手される C P S D i s k C e n t r i g u g e D C 2 4 0 0 0 U H R を使用する解析超遠心分離の方法が A u N P のサイズ分布を測定するために適用される。粒度分布は、A u N P の重み分布に基づいて得られた。重み分布は、粒子の数とその粒度での一つの粒子の質量の積の分布である。図 5A に示される正規化分布は、異なる電気伝導率の電解質懸濁液媒体で作られた A n N P の相対的個体群密度を示す。

#### 【0075】

図 5B は、異なる電気伝導率電解質懸濁液媒体において P L A L 方法によって発生された A u N P の粒度分布における粒度ピークのプロットである。電解質懸濁媒体の電気伝導率が示されるように適切に安定化されると、 $35 nm$  以上の粒度、好適には、A u N P の約  $10 nm$  から約  $60 nm$  までの範囲の粒度を製造できる。C . R e h o c k らは、約  $32 nm$  の最も大きな粒度は、電気伝導率が、恐らく少なくとも  $0.5 \mu S / cm$  よりも低い時に  $1 \mu M$  NaCl 溶液で作られることを報告している。しかしながら、本発明は、 $35 nm$  A u N P が、図 5B に示されるように、 $1.6 \mu S / cm$  の電気伝導率を有する電解質溶液で作られることができる事を示している。その結果として、電解質溶液中のイオンの過剰量の存在は、提案されており、それは、NaCl の既知の量から推定される物よりも電解質溶液のかなりより高い電気伝導率を引き起こしている。これは、本発明で開示されるように、全イオン濃度が電気伝導率を介して適切に推定される場合に、イオン濃度と粒度に関して、R e h b o c k らの教示と正反対である。

#### 【0076】

図 5C において、粒度ピークは、均等目盛で懸濁液媒体の電気伝導率に対してプロットされている。図 5C は、望ましい粒度を生成するために P L A L に対する分散媒において電気伝導率を安定化することが如何に決定的に重要であるかを強調している。図 5C の斜線エリア 550 は、 $10 nm$  以上のピーク粒度を有する A u N P を作製するために必要な領域である。電気伝導率依存性の勾配は、A u N P のターゲット粒度がより大きくなるに従って、増々急勾配になる。勾配の絶対値は、斜線エリア 550 において約  $0.83 (nm) / (\mu S / cm)$  から約  $33 (nm) / (\mu S / cm)$  に変化する。

#### 【0077】

その結果は、電気伝導率を介する電解質溶液における全イオン濃度を測定し且つ維持することが P L A L によって生成される P M N P の粒度を確実にするために非常に重要なステップであることを確認する。

#### 【0078】

ステップ 308 で、発生された P M N P 又は P M N C の粒度分布は精製される。電気伝導率安定化電解液における P L A L は正確に制御された粒度ピークを有する粒度分布を生成するが、粒度分布は、なお、副ピーク又はショルダ構造を含みうる。望ましくない粒度を有するこれらの粒子を除去するために、例えば、遠心力場が適用される。より大きなサイズの粒子の除去のためには、例えば、上澄み部分が遠心力を受けた P M N C から取り出されることができる。より小さなサイズの粒子の除去のために、ペレット部分が遠心力を受けた P M N C から取り出されることができ、次に、そのペレット部分は、電解質溶液又は脱イオン化水を添加することによって、再分散されることができる。図 5D は、遠心分離方法によって精製された粒度分布に対するデータを示す。A u N P の元の分布は、短い点線でプロットされている。粒度の少なくとも二つの個体群があることが明瞭に認められる。約  $10 nm$  の第 1 の鋭いピークがあり、約  $15 nm$  から約  $75 nm$  の範囲に広いショルダがある。実線は、60 分にわたる 500G での遠心分離の後に除去された上澄み液中

10

20

30

40

50

の粒度分布を示す。このデータは、15 nmから30 nmの粒度の粒子の小さな尾部を有する5乃至15 nmのより小さな粒度の粒子は上澄み液中に留まることを明確に示している。破線は、分散媒中への再懸濁後のペレット中の粒度分布を示している。粒子の大部分を有する7から12 nmの範囲にある少数の粒子は、15から75 nmの範囲内にあることを知ることができる。この例示の方法では、粒度分布は、遠心力を使用して、その分布を少なくとも二つの粒度分布の個体群に分離することによって精製ができる。

#### 【0079】

ステップ310では、発生されたPMNCは、SERSのような用途で使用される前に適切な格納状態で容器に格納される。本発明に係るPLALによって発生されたPMNCは、20 μS/cm未満の、大部分は、1 μS/cmから10 μS/cmの範囲内の電気伝導率を有する。しかしながら、図4に示されるように、この電気伝導率は、PMNCが容器に格納される時に時間経過と共に増加を続ける。増加のレートは、容器の化学的性質によって部分的に決定される。

#### 【0080】

発生されたPMNCと接触している容器の材料は、好ましくは、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート共重合体、又はポリスチレンのようなポリマー又はプラスチックである。図4からの結果は、ホウケイ酸系ガラス、及び多分全てのガラス容器が格納容器のためには回避されるべきであることを提案している。電気伝導率が種々のガラス容器に対するプラスチック容器における少なくとも時間経過に従って変化した。

#### 【0081】

溶解ガスは、コロイド状溶液の結果としての電気伝導率に影響を及ぼす可能性があり、従って、容器は、窒素ガス又はヘリウム、ネオン、アルゴン及びクリプトン雰囲気を含む希ガスのような不活性ガス化でバージされ且つシールされる。

#### 【0082】

格納温度に関して、PMNCは、冷蔵庫におけるように、40 未満、好ましくは、25 未満に維持されることができる。

#### 【0083】

格納環境に関して、太陽光への露出は、回避されなければならない。好ましくは、PMNCを有する容器は、暗い場所に維持されるか又は琥珀色の容器が使用されなければならない。

#### 【0084】

発生後約4か月の間25 μS/cmよりも低い電気伝導率を保つために、電気伝導率の増加のレートは、一週間当たり1.5 μS/cm以下、好ましくは、一週間当たり1 μS/cm以下、最も好ましくは、一週間当たり0.5 μS/cm以下であることが必要である。このように、コロイド状懸濁液の電気伝導率は、好ましくは、25 μS/cm未満であり、約1 μS/cmから22 μS/cm、又は約1.5 μS/cmから15 μS/cmの範囲内にあり得る。電気伝導率の変化に関して、容器に格納されたコロイド状懸濁液の電気伝導率の増加は、好ましくは、一週間当たり1.5 μS/cm未満、一週間当たり1 μS/cm未満、或いは一週間当たり0.5 μS/cm未満である。

#### 【0085】

本発明の驚くべき有利な効果は、種々の実施形態で製造されたPMNPは、平均粒度を更に増加するために利用されることが可能、それは、PMNCの電気伝導率が減少すると生じることである。粒度増加を制御する能力は、本発明を介して準備されたPMNCが認識されることができる性質のみならず、例えば、約15 nm以上の大きさのPMNPの収率を増加するために利用されることが可能である有用な機能である。所与の幅の広い粒度分布から指定の粒度範囲を得るために、図5Dに示される遠心分離による粒度分布精製が適用されることができる。しかしながら、遠心分離方法は、原則として、通常PMNPの大きな損失を引き起こし且つ低収率となる、粒度フィルタ処理プロセスである。対照的に、脱イオン水又は高希釈電解質溶液での希釈による、又は幾つかの実施形態では、透析による

10

20

30

40

50

ようなPMNC中における電気伝導率の減少は、粒度ピークをより大きなサイズの粒子にシフトし、それによって、100%の収率を達成できる。粒度増加が生じる電気伝導率の最小閾値は、 $20\text{ }\mu\text{S/cm}$ 以下、 $10\text{ }\mu\text{S/cm}$ 以下、又は $5\text{ }\mu\text{S/cm}$ 以下であり得る。

#### 【0086】

図6は、PMNPの粒度分布に対するPMNC中の電気伝導率を低下する効果を示す。  
6. $6\text{ }\mu\text{S/cm}$ の初期の電気伝導率を有するAuNCは、PLAL方法で準備された。これらのAuNCは、約10nmのピーク粒度を有していた。粒子は、脱イオン化水で希釈されて電気伝導率を $3.4\text{ }\mu\text{S/cm}$ まで減少し、且つ粒度ピークが約11nmまでシフトアップされた。粒子は、更に $2.4\text{ }\mu\text{S/cm}$ の電気伝導率に希釈され、且つピークが12.5nm超えるまで上昇された。電気伝導率が減少すると、粒度のピークがより大きな平均粒度へシフトし、それは、特に、SERSのような以下で記述される種々の用途に対して有利である。電気伝導率に対する閾値の理想は、電気伝導率がこの閾値未満の時に、ナノ粒子の流動がより低い電気伝導率によって劇的に増加されることができるが、図5Cに示されるこのデータから知られることができる。正確なメカニズムを理解することは、個体群のサイズの変更を実行するために必要ではないが、本願の発明者等は、電気伝導率減少によって起動される粒度の増加が、遷移凝集状態を介する粒子の合体に起因することを仮定する。このことは、電気伝導率の増加直後に、集合が初期に起こるが、次にその集合が、安定し且つ単一の粒子のように挙動する粒子の合体になることを意味する。

10

20

#### 【0087】

本願の発明者等の実験から決定された本発明の他の有利な効果は、電気伝導率の良好に制御され且つ抑制された増加のおかげでコロイドの長期間の安定性が増加することである。準備された時の初期の電解質濃度が非常に小さい場合でも、コロイド系は、関連するイオンが容器の表面からコロイド状溶液に出続けるので、格納中時間経過と共に、不安定になる。図4で論証されているように、外部から導入された電解質の量の時間の漸進的变化は、電気伝導率を監視することによって推定できること、且つ事前に決定されることがある。

#### 【0088】

本発明に従って準備されたPMNCの分光用途は、本発明を制限するわけではないが、表面増強共振ラマン分光法(SERRS)、表面増強ハイパーラマン分光法(SEHRS)又は表面増強コヒーレントアンチストークラマン分光法(SECARS)を含む。これらの分光用途に対して、PMNCの物理形態は、図7Aに示されるようにコロイド状懸濁液であってもよいし、又は図7Bに示されるように、懸濁液体の蒸発によってPMNC溶液から作られたPMNPのキャストフィルムであってもよい。

30

#### 【0089】

図7Aにおいて、PMNC711は、対象の分析物712を含む溶液と混合される。混合された溶液は、少なくとも一波長を有する励起光713がラマン散乱を発生するために照射される石英キュベットのような光学的に透明な容器715内に配置される。散乱光714は、レンズ719によって集められ、対象のラマン信号750が存在する散乱光におけるスペクトルの一部又は全てを測定する分光計720に適切な案内光学系を介して送達される。PMNCへの分析物結合は、信号の強調を引き起こす。案内光学系は、励起光からの信号を減少するために一つ以上の光学フィルタを有する。励起光713の光源は、連続波又はパルス化レーザ、又はハロゲンランプのようなランプであり得る。

40

#### 【0090】

図7Bは、分析物が混合されたPMNCのキャストフィルムが使用されるラマン分光器のための他の装置を示す。二つの溶液が図7Aに示されるのと同じ方法で混合され、その混合液がスライドガラスのような基板716上に滴下されて分析物を有するPMNPを含有するキャストフィルム718を形成する。基板の材料は、基板からのラマン信号が分析物に対する測定において干渉しないように選択される能够である。キャストフィルムの

50

基板に対する分光法を実行するために、例えば、対物レンズ 718 を有する顕微鏡ラマンシステムが利用されることがある。

#### 【0091】

他の有益な用途は、表面増強ラマン方法の上記ファミリを含む光学顕微鏡画像形成及び顕微鏡ラマン画像形成のための物のような造影剤として PMNP を使用することである。

#### 【0092】

図 8 は、顕微鏡画像形成のために造影剤としての PMNP の例示の用途を示す。例えば、PMNC803 中の PMNP805 は、細胞 815 が成長される細胞培養環境に追加される。細胞 815 は、2 時間から 2 乃至 3 日の間 PMNP805 で培養され、次に、恐らく、光学顕微鏡下で見られる、細胞培養環境として使用される容器又は皿で培養される。PMNP805 は、細胞の内側又はその周りに局所化されることができるか、又は細胞核 17 のような細胞の指定の部分に局所化されることが可能で、細胞の形状が可視化される。PMNP805 の表面は、PMNP805 が対象の細胞の一部分又は部分に具体的に結合するように、ターゲットとされたリガンドのような分子で機能化されることがある。

10

#### 【0093】

上記の PMNP の用途として、PMNP の局所化された表面プラズモンリソースから生じる光学特性が利用されることがある。

#### 【0094】

PMNC は、X 線を介する放射線医学画像形成のような画像形成用途にも使用されることが可能で、大きな横断面を有する PMNP の利点が利用される。PMNP が大きければ大きい程、それらの横断面が大きく、それは、放射線透過写真におけるコントラストも向上する。

20

#### 【0095】

図 9 は、放射線医学画像形成のための造影剤（コントラスト剤）としての PMNP の例示の用途を示す。PMNP901 は、体内に腫瘍 950 を有する被験者 920 に注入される。PMNP901 の表面は、一つ以上のリガンドで機能化されて PMNP901 が送達されるように設計される腫瘍を標的とする。PMNP901 が腫瘍 950 の周りに局所化されるのに十分に長い培養時間の後に、被験者 920 の放射線透過写真が腫瘍 950 の位置を可視化するために X 線 910 を使用して取られる。PMNP は、X 線画像におけるコントラストを強調する。

30

#### 【0096】

市販の簡易妊娠テストキットにおいて使用されているように側方流動免疫クロマトグラフィー分析法のような免疫クロマトグラフィー方法は、「A gold nanoparticle-based immunochromatographic assay: The influence of nanoparticulate size」Analyst, 2012, 137, 1174-1181 において S. Louらによる AuNP で報告されているように大きな粒度は感度を向上するために、PMNP に対する他の一つの将来有望な用途である。ここで記述されるようにコロイド状懸濁液から得られる貴金属ナノ粒子は、化学的に作られた貴金属ナノ粒子に対する代替として免疫クロマトグラフィーのためのシステムの少なくとも一つの実施形態において利用されることがある。

40

#### 【0097】

PMNP の光学的性質を利用するため、PMNP の正確なサイズ制御は、光学特性が PMNP の粒度で敏感に変化するので、種々の好適な実施形態において実施される。ラマン分光計では、テスト中の材料との放射線相互作用のために大きな横断面を提供することが望ましい。このように、より大きなナノ粒子、例えば、約 15 から 75 nm の最大直径を有するナノ粒子の相対的個体群密度（粒子 / 容積）を増加することは有利である。しかしながら、図 5C に斜線エリア 550 で示されるように、要求された粒度が、極端に急峻な勾配のために、より大きくなると、PLAL が粒度を制御することが増え困難になる。

#### 【0098】

PMNP の粒度は、PLAL を実行することに先立って、液体に導入された既知の量の

50

電解質によって調整することができる。しかしながら、高希釈電解質溶液が 10 nm 以上、特に 20 nm 以上の大きさの PMNP を製造するが必要な場合、汚染物のような予期せずに導入された微量の電解質は、粒度へのその影響に関して最早無視できない。本発明の実施形態は、予期せずに導入された電解質の量の不確実さに起因する結果としての粒度の不確実さを減少すると共に、ラマン用途での収率も増加する。換言すれば、本発明に係る電気伝導度によって表される、分散媒中の全イオン濃度を測定する方法を知ることなく、全イオン濃度への粒度の徹底的な依存性は、予測されなかった。

#### 【 0 0 9 9 】

少なくとも一つの実施形態において、本発明は、貴金属ナノ粒子のコロイド状懸濁液を作製する方法であって、その方法は、a) 所定の電気伝導率範囲内にある電気伝導率を有する液体の分散媒と接触状態にある貴金属を備えるターゲット材料を提供するステップを備え、前記ターゲット材料と前記分散媒がアブレーション容器と接触状態にあり、b) レーザパルスを前記アブレーション容器内の前記ターゲット材料に送出することによって複数の貴金属ナノ粒子を発生するステップと、c) 前記複数の貴金属ナノ粒子を発生する前又は発生中に、前記分散媒の前記電気伝導率を、所定の粒度範囲を有する前記貴金属ナノ粒子を生じさせる前記所定の電気伝導率範囲に維持するために前記分散媒の前記電気伝導率を監視しつつ選択的に調整するステップと、d) 前記貴金属ナノ粒子のコロイド状懸濁液を形成するステップとを備える。

#### 【 0 1 0 0 】

少なくとも一つの実施形態では、本方法は、貴金属のナノ粒子における、夫々が異なる維持された電気伝導率を有する分散媒の中に発生される複数の個体群を発生するステップと、各個体群を収集し、各電気伝導率で正規化されたピークのナノ粒子の粒度よりなる一連のデータポイントを決定するために各個体群における前記ナノ粒子の粒度と個体群密度分布とを測定するステップと、前記電気伝導率に対する前記ピークのナノ粒子の粒度をグラフ化して、前記データポイントを結合するラインをプロットするステップとを更に備え、前記ラインは、前記所定の粒度範囲を得る前記所定の電気伝導率範囲を選択可能な (nm での粒度) / (μS / cm) の勾配を有している。

#### 【 0 1 0 1 】

少なくとも一つの実施形態では、本方法は、約 0.83 (nm) / (μS / cm) 以上の大きさの前記勾配の絶対値を有する前記ラインの一部から前記所定の電気伝導率範囲を選択する更なるステップを備える。

#### 【 0 1 0 2 】

少なくとも一つの実施形態では、本方法は、約 33 (nm) / (μS / cm) 以上の大きさの前記勾配の絶対値を有する前記ラインの一部から前記所定の電気伝導率範囲を選択する更なるステップを備える。

#### 【 0 1 0 3 】

少なくとも一つの実施形態では、本方法は、遠心力を前記コロイド状懸濁液に付与して前記ナノ粒子を上澄み部分とペレット部分とに分離して、前記所定の粒度範囲を狭めることを許容する更なるステップを備える。

#### 【 0 1 0 4 】

少なくとも一つの実施形態では、前記電気伝導率を監視する前記ステップは、一つ以上の電気伝導率監視デバイスによって実行される。

#### 【 0 1 0 5 】

少なくとも一つの実施形態では、前記分散媒の前記電気伝導率を監視しつつ選択的に調整する前記ステップは、前記アブレーション容器の入口近くの前記アブレーション容器の上流位置に配置された電気伝導率調整システムによって実行される。

#### 【 0 1 0 6 】

少なくとも一つの実施形態では、前記電気伝導率調整システムは、前記分散媒中に配置された一つ以上の電気伝導率監視デバイスを備え、前記一つ以上の電気伝導率監視デバイスの内の第 1 の電気伝導率監視デバイスは、前記アブレーション容器の前記入口に配置さ

10

20

30

40

50

れ、前記一つ以上の電気伝導率監視デバイスの内の第2の電気伝導率監視デバイスは、貴金属ナノ粒子が発生されない前記入口近くの前記アブレーション容器に配置される。

【0107】

少なくとも一つの実施形態では、前記電気伝導率調整システムは、前記所定の電気伝導率が前記貴金属ナノ粒子の発生前又は発生中に安定化されるように、前記第1と前記第2の電気伝導率監視デバイスからのフィードバックデータを受け取るコントローラによって制御される。

【0108】

少なくとも一つの実施形態では、貴金属ナノ粒子を発生する前記ステップは、パルス化レーザアブレーションビームで前記ターゲット材料を照射すること及び前記貴金属の複数のナノ粒子を形成することを含み、前記ナノ粒子は、約1nmから1000nmまでの範囲内の所定の粒度範囲を有する。 10

【0109】

少なくとも一つの実施形態では、前記ナノ粒子は、約5から150nmまでの範囲内の所定の粒度範囲を有する。

【0110】

少なくとも一つの実施形態では、前記ナノ粒子は、約10から100nmまでの範囲内の所定の粒度範囲を有する。

【0111】

少なくとも一つの実施形態では、前記分散媒の前記電気伝導率は、25μS/cm以下の範囲内の所定の電気伝導率範囲に調整される。 20

【0112】

少なくとも一つの実施形態では、前記分散媒の前記電気伝導率は、1μS/cmから10μS/cmまでの範囲内の所定の電気伝導率範囲に調整される。

【0113】

少なくとも一つの実施形態では、前記分散媒の前記電気伝導率は、1.5μS/cmから8μS/cmまでの範囲内の所定の電気伝導率範囲に調整される。

【0114】

少なくとも一つの実施形態では、前記レーザパルスは、1kHzから100MHzまでの範囲内の繰り返し数を有する。 30

【0115】

少なくとも一つの実施形態では、前記レーザパルスは、10nJから2mJまでの範囲内のパルスエネルギーを有する。

【0116】

少なくとも一つの実施形態では、前記レーザパルスは、紫外線光、可視光、又は近赤外光波長に波長の中心を有する。

【0117】

少なくとも一つの実施形態では、前記レーザパルスは、100fsから10nsまでの範囲内のパルス持続時間有する。

【0118】

少なくとも一つの実施形態では、前記レーザパルスは、100fsから10psまでの範囲内のパルス持続時間を有する。 40

【0119】

少なくとも一つの実施形態では、前記分散媒は、前記アブレーション容器の入口から出口まで流れる。

【0120】

少なくとも一つの実施形態では、前記コロイド状懸濁液は、1μS/cmより大きく且つ22μS/cmよりも小さい電気伝導率を有する。

【0121】

少なくとも一つの実施形態では、前記コロイド状懸濁液は、1.5μS/cmより大き 50

く且つ  $15 \mu S/cm$  よりも小さい電気伝導率を有する。

【0122】

少なくとも一つの実施形態では、前記コロイド状懸濁液は、格納容器に配置され、前記容器内の前記コロイド状懸濁液の電気伝導率の増加は、一週間当り  $1.5 \mu S/cm$  未満である。

【0123】

少なくとも一つの実施形態では、前記コロイド状懸濁液は、格納容器に配置され、前記容器内の前記コロイド状懸濁液の電気伝導率の増加は、一週間当り  $1 \mu S/cm$  未満である。

【0124】

少なくとも一つの実施形態では、前記コロイド状懸濁液は、格納容器に配置され、前記容器内の前記コロイド状懸濁液の電気伝導率の増加は、一週間当り  $0.5 \mu S/cm$  未満である。

10

【0125】

少なくとも一つの実施形態では、前記貴金属は、金、銀、銅、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウム、オスミウム、又は前記貴金属の内の少なくとも一つを含む合金から成る群から選択される。

【0126】

少なくとも一つの実施形態では、前記貴金属は、第11族元素である。

【0127】

少なくとも一つの実施形態では、前記分散媒は、少なくとも一つの陰イオン又は陽イオンを含む有機塩又は無機塩である電解質を備える。

20

【0128】

少なくとも一つの実施形態では、前記少なくとも一つの陰イオン又は陽イオンは、周期表における第1族元素、周期表における第2族元素、周期表における第15族元素、周期表における第16族元素、周期表における第17族元素、及び有機酸基からなる群から選択された少なくとも一つの元素を含む。

【0129】

少なくとも一つの実施形態では、前記コロイド状懸濁液中の前記貴金属ナノ粒子の濃度は、 $0.01 nM$  よりも高い。

30

【0130】

少なくとも一つの実施形態では、本発明は、電解質を含む液体中に  $0.01 nM$  を越える濃度を有する複数の貴金属ナノ粒子を備えるコロイド状懸濁液であって、前記コロイド状懸濁液は、閾値未満に前記コロイド状懸濁液の電気伝導率が減少すると、前記貴金属ナノ粒子の前記平均粒度の増加を示す。

【0131】

少なくとも一つの実施形態では、前記貴金属ナノ粒子の平均粒度が増加するために必要な前記電気伝導率の前記閾値は、 $20 \mu S/cm$  以下である。

【0132】

少なくとも一つの実施形態では、前記貴金属ナノ粒子の平均粒度が増加するために必要な前記電気伝導率の前記閾値は、 $10 \mu S/cm$  以下である。

40

【0133】

少なくとも一つの実施形態では、前記貴金属ナノ粒子の平均粒度が増加するために必要な前記電気伝導率の前記閾値は、 $5 \mu S/cm$  以下である。

【0134】

少なくとも一つの実施形態では、前記貴金属ナノ粒子の平均粒度は、約  $10 nm$  以上である。

【0135】

少なくとも一つの実施形態では、前記貴金属ナノ粒子の平均粒度は、約  $15 nm$  以上である。

50

**【 0 1 3 6 】**

少なくとも一つの実施形態では、前記貴金属ナノ粒子の平均粒度は、約 20 nm 以上である。

**【 0 1 3 7 】**

少なくとも一つの実施形態では、分光法システムは、電解質を含む液体中に 0 . 0 1 nM を越える濃度を有する貴金属ナノ粒子のコロイド状懸濁液を備え、前記コロイド状懸濁液は、閾値未満に前記コロイド状懸濁液の電気伝導率が減少すると、前記貴金属ナノ粒子の前記平均粒度の増加を示す。

**【 0 1 3 8 】**

少なくとも一つの実施形態では、前記分光法システムは、ラマン分光法のために構成される。 10

**【 0 1 3 9 】**

少なくとも一つの実施形態では、前記ラマン分光法は、表面増強ラマン分光法 ( S E R S ) 、表面増強共振ラマン分光法 ( S E R R S ) 、表面増強ハイパーラマン分光法 ( S E H R S ) 又は表面増強コヒーレントアンチストークラマン分光法 ( S E C A R S ) を備える。

**【 0 1 4 0 】**

少なくとも一つの実施形態では、本発明は、基板上に配置されたキャストフィルムを備える分光法システムであって、前記キャストフィルムは、電解質を含む液体中に 0 . 0 1 nM より超える濃度を有する複数の貴金属ナノ粒子を備えるコロイド状懸濁液と電解質との混合物から得られる貴金属の粒子を備え、前記コロイド状懸濁液は、閾値未満に前記コロイド状懸濁液の電気伝導率が減少すると、前記貴金属ナノ粒子の前記平均粒度の増加を示す。 20

**【 0 1 4 1 】**

少なくとも一つの実施形態では、前記分光法システムは、ラマン分光法のために構成される。

**【 0 1 4 2 】**

少なくとも一つの実施形態では、前記ラマン分光法は、表面増強ラマン分光法 ( S E R S ) 、表面増強共振ラマン分光法 ( S E R R S ) 、表面増強ハイパーラマン分光法 ( S E H R S ) 又は表面増強コヒーレントアンチストークラマン分光法 ( S E C A R S ) を備える。 30

**【 0 1 4 3 】**

少なくとも一つの実施形態では、本発明は、電解質を含む液体中に 0 . 0 1 nM より超える濃度を有する複数の貴金属ナノ粒子を備えるコロイド状懸濁液から得られる貴金属ナノ粒子を備える免疫クロマトグラフィー分析法のための装置であって、前記コロイド状懸濁液は、閾値未満に前記コロイド状懸濁液の電気伝導率が減少すると、前記貴金属ナノ粒子の平均粒度の増加を示す。

**【 0 1 4 4 】**

少なくとも一つの実施形態では、本発明は、電解質を含む液体中に 0 . 0 1 nM より超える濃度を有する複数の貴金属ナノ粒子を備えるコロイド状懸濁液から得られる貴金属ナノ粒子を備える画像形成剤であって、前記コロイド状懸濁液は、閾値未満に前記コロイド状懸濁液の電気伝導率が減少すると、前記貴金属ナノ粒子の平均粒度の増加を示す。 40

**【 0 1 4 5 】**

少なくとも一つの実施形態では、前記画像形成剤は、光画像形成のためである。

**【 0 1 4 6 】**

少なくとも一つの実施形態では、前記画像形成剤は、放射線医学画像形成のためである。

**【 0 1 4 7 】**

少なくとも一つの実施形態では、前記画像形成剤は、生物学画像形成である。

**【 0 1 4 8 】**

少なくとも一つの実施形態では、前記コロイド状懸濁液は、前記コロイド状懸濁液の前記電気伝導率が $20\text{ }\mu\text{S/cm}$ 以下の量だけ初期の値から減少すると、前記コロイド状懸濁液中の前記貴金属ナノ粒子の平均粒度の増加を示す。

【0149】

少なくとも一つの実施形態では、前記コロイド状懸濁液は、前記コロイド状懸濁液の前記電気伝導率が $10\text{ }\mu\text{S/cm}$ 以下の量だけ初期の値から減少すると、前記コロイド状懸濁液中の前記貴金属ナノ粒子の平均粒度の増加を示す。

【0150】

少なくとも一つの実施形態では、前記コロイド状懸濁液は、前記コロイド状懸濁液の前記電気伝導率が $5\text{ }\mu\text{S/cm}$ 以下の量だけ初期の値から減少すると、前記コロイド状懸濁液中の前記貴金属ナノ粒子の平均粒度の増加を示す。10

【0151】

少なくとも一つの実施形態では、本発明は、コロイド状懸濁液中の貴金属のナノ粒子の個体群を前記貴金属ナノ粒子の平均粒度が減少するように変化する方法であって、前記方法は、a) 初期の電気伝導率を有するコロイド状懸濁液を受け取るステップと、b) 前記初期値から前記コロイド状懸濁液の前記電気伝導率を減少させるステップとを備える。

【0152】

少なくとも一つの実施形態では、前記方法のステップb)は、前記コロイド状懸濁液の遠心分離浄化又は透析を備える。

【0153】

少なくとも一つの実施形態では、ステップb)における前記電気伝導率の前記減少は、 $20\text{ }\mu\text{S/cm}$ 以下である。20

【0154】

少なくとも一つの実施形態では、ステップb)における前記電気伝導率の前記減少は、 $10\text{ }\mu\text{S/cm}$ 以下である。

【0155】

少なくとも一つの実施形態では、ステップb)における前記電気伝導率の前記減少は、 $5\text{ }\mu\text{S/cm}$ 以下である。

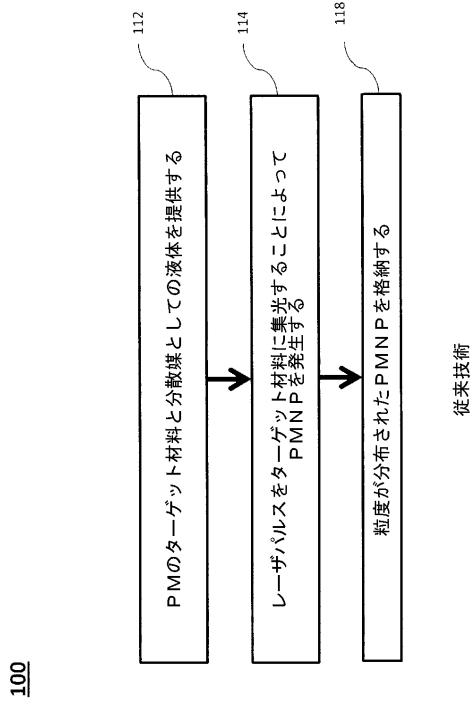
【0156】

本発明を要約する目的で、本発明の幾つかの態様、利点及び新規な特徴がここで記述される。しかしながら、そのような利点の全てが、特定の実施形態に従って必ずしも達成されるわけではないことが理解されるべきである。このように、本発明は、ここで教示又は提案されるように、他の利点を必ずしも達成するのではなく一つ以上の利点を達成する方法で具体化又は実施されることができる。30

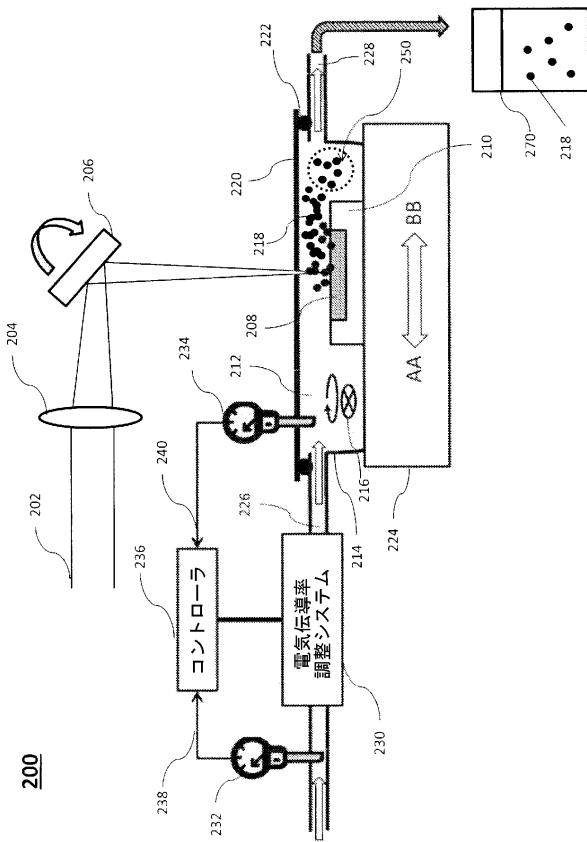
【0157】

このように、ここでは幾つかの実施形態のみが具体的に記述されたが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、多くの変更がこれらの実施形態に対してなされることはできるることは明白である。装置は、相互に排他的ではないことが理解されるべきである。要素は、望ましい設計目的を成就するために適切な方法において実施形態同士で組み合わされてもよい。更に、頭字語は、明細書と特許請求の範囲の読み易さを向上するために単に使用される。これらの頭字語は、使用された用語の一般性を減ずることを意図してはおらず、それらは、ここで記述された実施形態に特許請求の範囲を制限するものと解釈されるべきではないことに留意すべきである。40

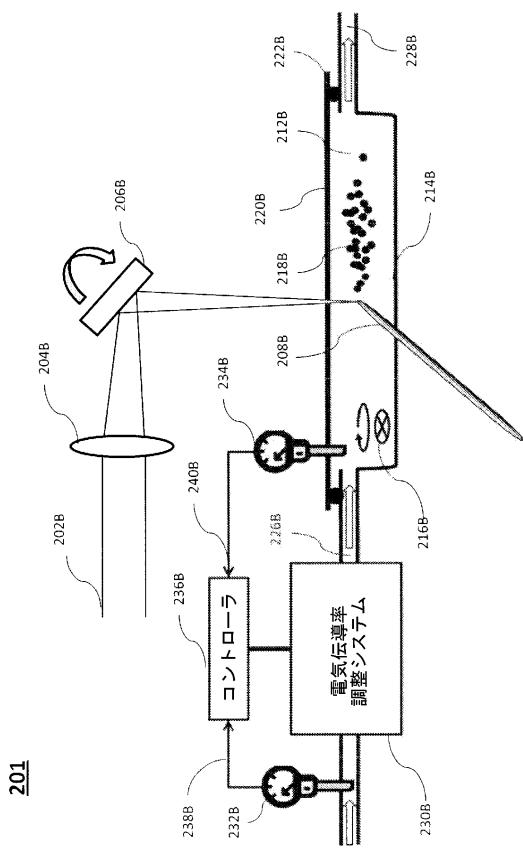
【図1】



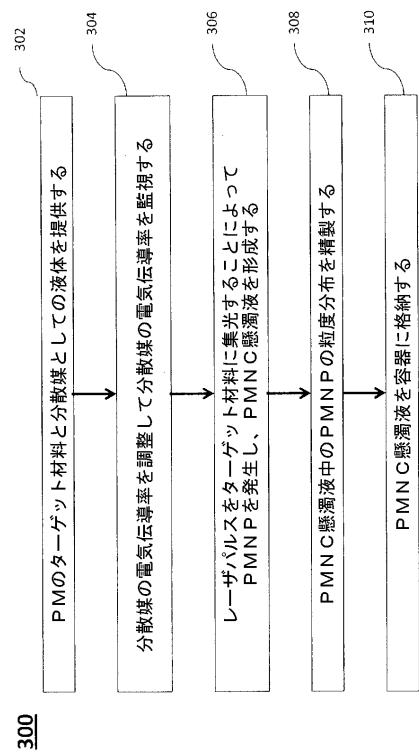
【図2A】



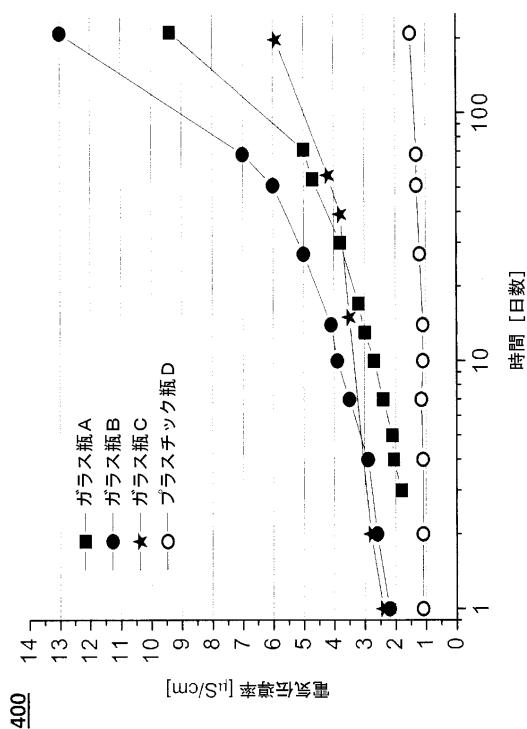
【図2B】



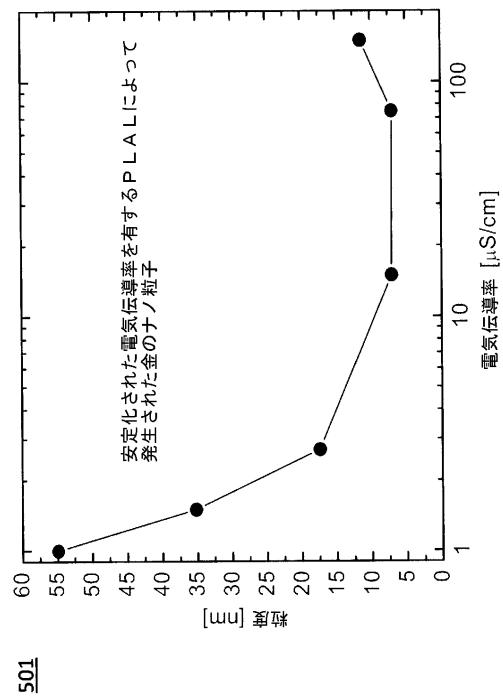
【図3】



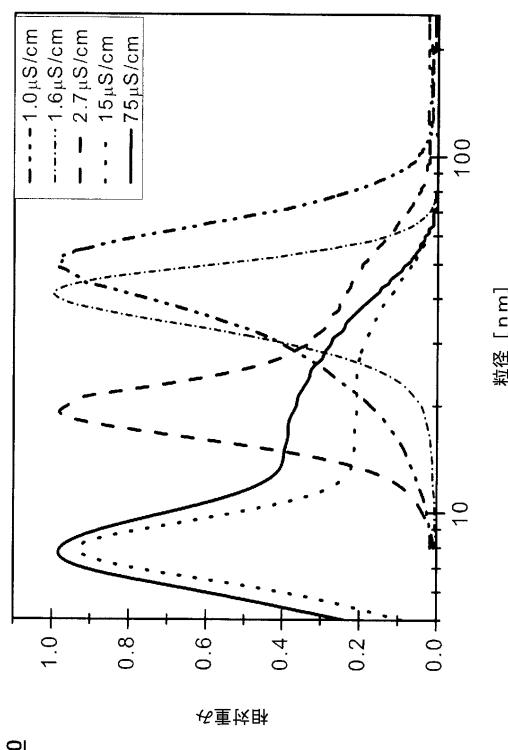
【図4】



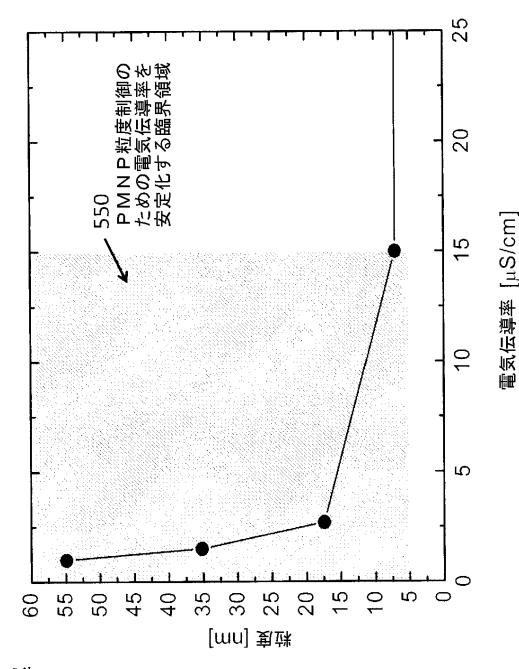
【図 5 B】



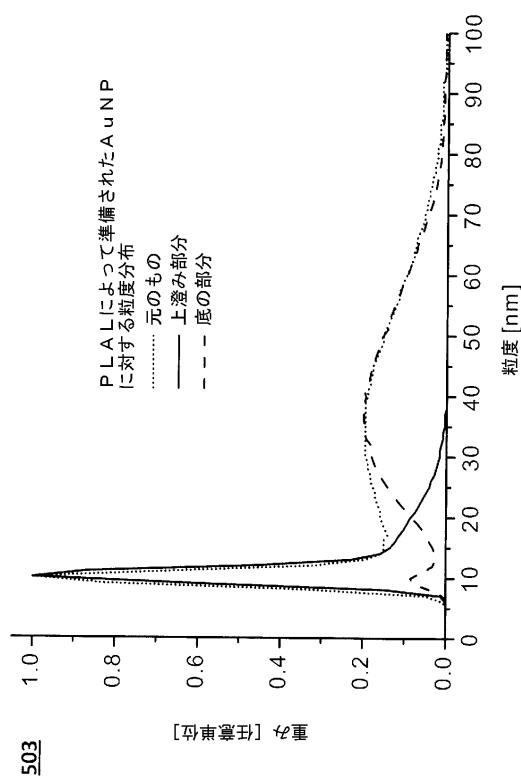
【図 5 A】



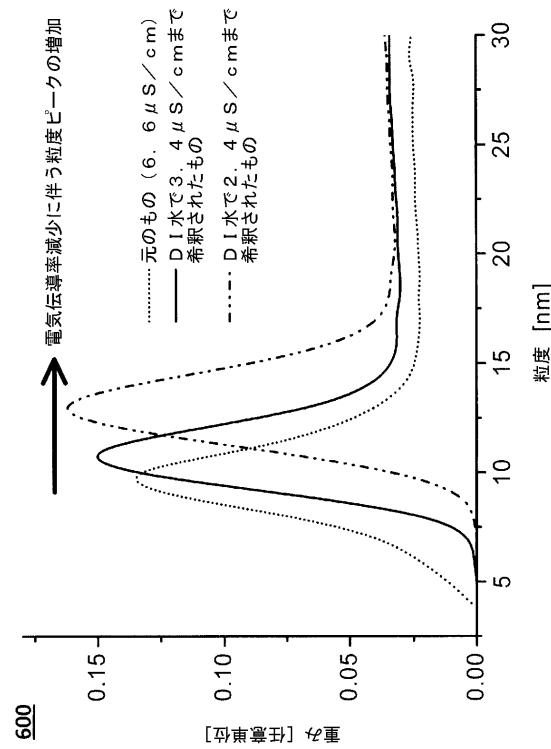
【図 5 C】



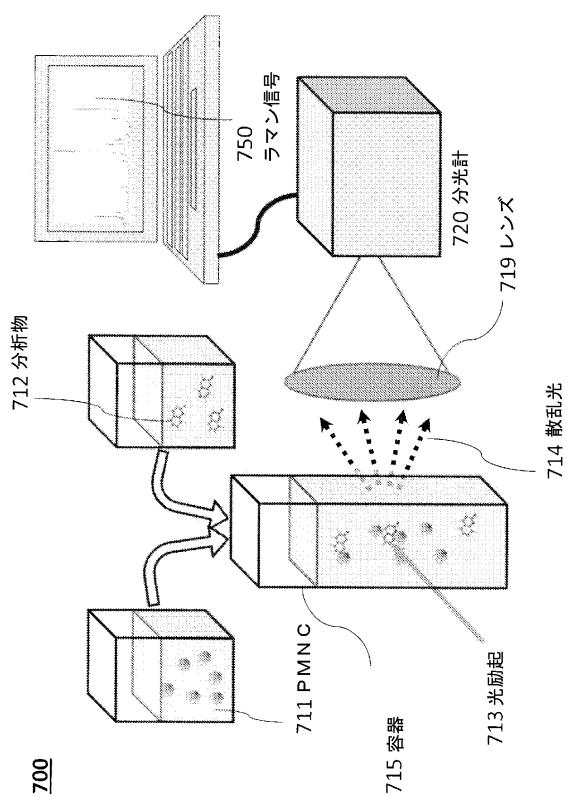
【図 5 D】



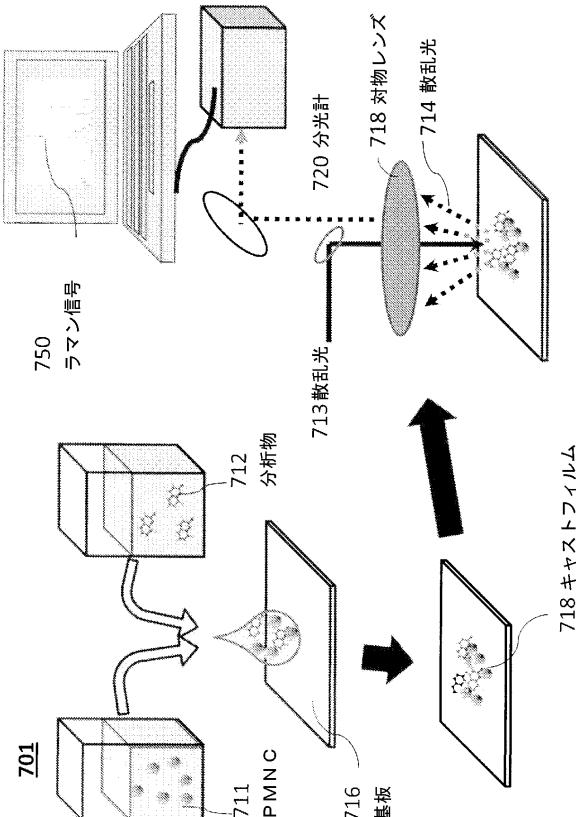
【図 6】



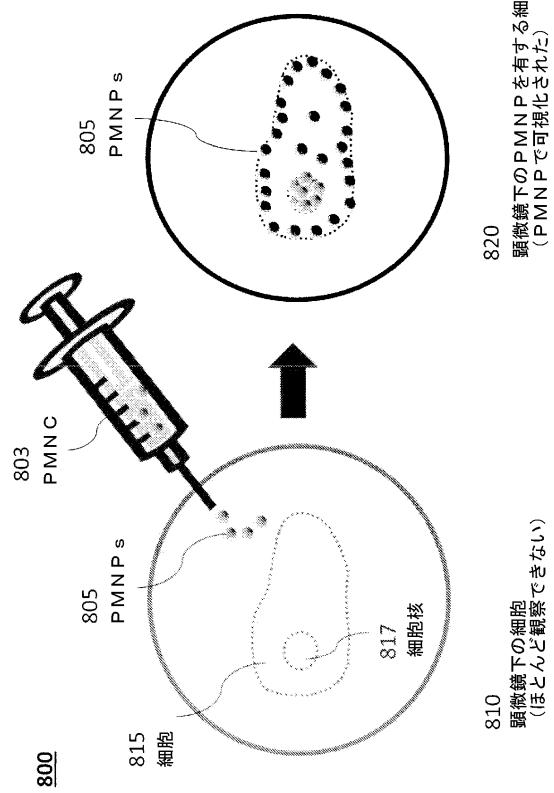
【図 7 A】



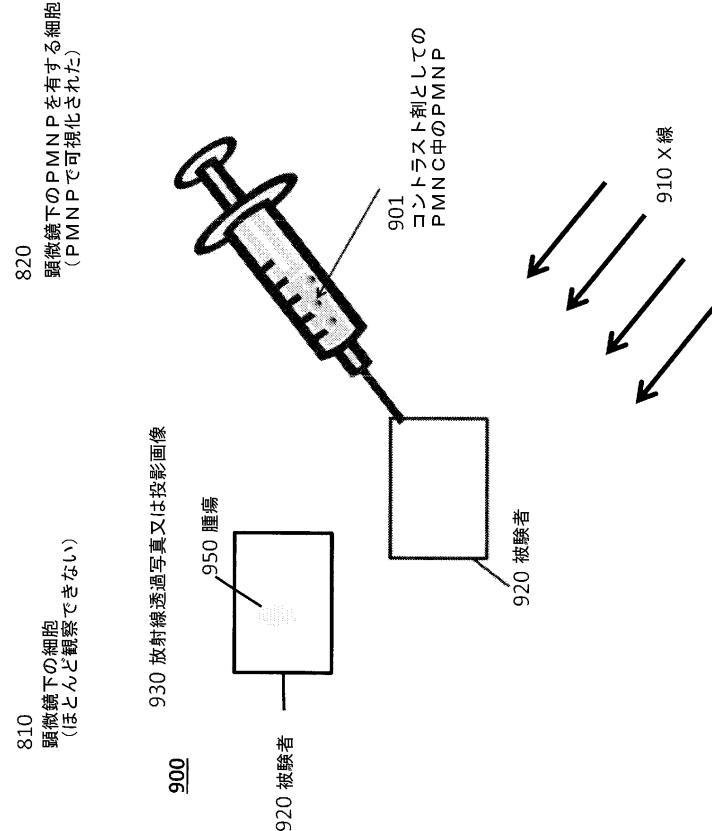
【図 7 B】



【図8】



【図9】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2011-202265(JP,A)  
特表2014-515009(JP,A)  
国際公開第2010/101209(WO,A1)  
国際公開第2012/118930(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B22F 9/14