

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6487540号
(P6487540)

(45) 発行日 平成31年3月20日 (2019.3.20)

(24) 登録日 平成31年3月1日 (2019.3.1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 9 K 11/08 (2006.01)
 C O 9 K 11/06 (2006.01)
 G O 1 N 21/64 (2006.01)
 C O 9 B 67/02 (2006.01)

C O 9 K 11/08 J
 C O 9 K 11/08 G
 C O 9 K 11/06 Z N M
 G O 1 N 21/64 F
 C O 9 B 67/02 A

請求項の数 13 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2017-516024 (P2017-516024)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月5日 (2015.8.5)
 (65) 公表番号 特表2017-525832 (P2017-525832A)
 (43) 公表日 平成29年9月7日 (2017.9.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/086144
 (87) 国際公開番号 W02015/185023
 (87) 国際公開日 平成27年12月10日 (2015.12.10)
 審査請求日 平成29年1月10日 (2017.1.10)

特許権者において、権利譲渡・実施許諾の用意がある。

前置審査

(73) 特許権者 516365747
 ジョインスター バイオメディカル テク
 ノロジー カンパニー リミテッド
 中華人民共和国 311188 ジャー
 アン ハンジョウ ユハン エコノミック
 アンド テクノロジカル ディベロッ
 プメント ゾーン シングオ ロード ナン
 バー519 コンプレックス ビルディン
 グ 10 フロアー
 (74) 代理人 110000578
 名古屋国際特許業務法人
 (72) 発明者 グ ホンチェン
 中華人民共和国 200240 上▲海▼
 市▲閔▼行区▲東▼川路800号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 担体粒子およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

親球、前記親球の表面に位置する子球を含み、前記親球および/または少なくとも一つ
 の前記子球が少なくとも1種類の量子ドットを含むことを特徴とし、

前記子球はナノ球を含み、前記量子ドットは前記ナノ球の表面または内部に設けられ、
 前記親球はミクロスフェアを含み、前記量子ドットは前記ミクロスフェアの内部または
 表面に設けられており、

前記親球及び少なくとも1つの前記子球は前記量子ドットを含み、前記親球に含まれる
 前記量子ドットと前記子球に含まれる前記量子ドットの種類が異なるか、又は

前記親球は、量子ドットの少なくとも1種を含み、且つ少なくとも1つの前記子球は、
 有機蛍光染料を含む、

ことを特徴とする担体粒子。

【請求項2】

前記子球は前記親球の表面にコーティングされていることを特徴とする請求項1に記載
 の担体粒子。

【請求項3】

前記ミクロスフェアと前記ナノ球のいずれの表面にも機能基が修飾してあり、前記ミク
 ロスフェアと前記ナノ球の間の連結は前記機能基の間の化学共役反応によって実現するこ
 とを特徴とする請求項1に記載の担体粒子。

【請求項4】

10

20

前記量子ドットの種類は前記量子ドットの蛍光発光スペクトルの中心波長によって限定されることを特徴とする請求項1に記載の担体粒子。

【請求項5】

前記親球および/または前記子球は磁性ナノ粒子を含むことを特徴とする請求項1に記載の担体粒子。

【請求項6】

担体粒子を製造する方法であって、ミクロスフェアに少なくとも一つのナノ球を連結し、前記ミクロスフェアおよび/または前記ナノ球に少なくとも1種類の量子ドットを設け、前記ミクロスフェア及び少なくとも1つの前記ナノ球は前記量子ドットを含み、前記ミクロスフェアに含まれる前記量子ドットと前記ナノ球に含まれる前記量子ドットの種類が異なるか、又は

10

前記ミクロスフェアは、量子ドットの少なくとも1種を含み、且つ少なくとも1つの前記ナノ球は、有機蛍光染料を含む、
ことを特徴とする方法。

【請求項7】

請求項6に記載の方法であって、

(1) 前記ミクロスフェアに前記量子ドットを設け、蛍光ミクロスフェアを形成する工程と、

(2) 前記ナノ球に前記量子ドットを設け、蛍光ナノ球を形成する工程と、

(3) 前記蛍光ミクロスフェアと前記蛍光ナノ球、または前記ミクロスフェアと前記蛍光ナノ球、または前記蛍光ミクロスフェアと前記ナノ球を連結し、前記担体粒子を形成する工程と、
を含み、

20

前記工程(1)と前記工程(2)の順序は任意であることを特徴とする方法。

【請求項8】

前記蛍光ミクロスフェアおよび前記蛍光ナノ球は、それぞれ少なくとも1種類の前記量子ドットを含み、かつ前記量子ドットの種類によってそれぞれ複数種類の前記蛍光ミクロスフェアおよび前記蛍光染色ナノ球が限定されることを特徴とする請求項7に記載の方法。

【請求項9】

30

同じ種類の前記蛍光ミクロスフェアおよび前記蛍光ナノ球は、それぞれ設けられた前記量子ドットの数によって複数種類の蛍光レベルの前記蛍光ミクロスフェアおよび前記蛍光染色ナノ球が限定されることを特徴とする請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記工程(3)における前記連結の方法は、それぞれ前記ミクロスフェア、前記蛍光ミクロスフェア、前記ナノ球、前記蛍光ナノ球の表面に機能基をグラフトさせ、前記機能基の間の化学共役反応によって連結を実現させることを特徴とする請求項7に記載の方法。

【請求項11】

前記量子ドットの配置位置は、前記ミクロスフェアの表面または内部である、および/または

40

前記量子ドットの配置位置は、前記ナノ球の表面または内部であることを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項12】

前記ミクロスフェアおよび前記ナノ球の材質は、重合体またはシリカであることを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項13】

前記ミクロスフェアおよび前記ナノ球は、それぞれ粒子径が0.5~20 μmおよび30~500 nmの円球形の構造であることを特徴とする請求項6に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

50

【0001】

〔技術分野〕

本発明は、生物学的検出の分野に関し、特に、組織化ミクロスフェアに量子ドットコードを組み合わせた担体粒子に関する。

【0002】

〔背景技術〕

現在の生物学的検出の分野では、一般的にミクロスフェアを体外診断の固相担体として使用し、目的被験分子に対して識別、捕獲、制御および輸送を行う。これに基づき、研究と実験の更なる目的は多重検出の実現、すなわち、1回の検出で同時に数種類の目的被験分子を検出すること、および多重検出における検出項目の増加である。そのために、異なる特異的なリガンドを持つミクロスフェアを標識する、すなわち、ミクロスフェアをコードすることによって、検出時にその上の標識で当該ミクロスフェアを識別することが必要である。

10

【0003】

早期のコードの形態は、ミクロスフェアに有機蛍光染料を入れるもので、特定の波長のレーザーの励起において、蛍光染料は蛍光の強度および発光波長を含む特定の蛍光発光スペクトルを有する。異なる有機蛍光染料を使用すると、励起後異なる蛍光発光スペクトルを得るため、これによってミクロスフェアを識別する。しかし、有機蛍光染料の使用は、以下のような欠点がある。

【0004】

20

(1) 有機染料の選択は困難で、これは有機染料自身のストークスシフトが小さく、各染料はそれぞれその最適な励起波長を有し、2種類の染料を同時にその最適な蛍光発光強度にするには、通常、異なる励起波長のレーザー光で励起させることが必要になり、よって検出装置に複数のレーザーを設けなければならないため、検出装置の小型化の実現が難しい。

【0005】

(2) 有機染料の安定性が低く、光退色または消光の現象が生じやすく、これらの現象が生じると、蛍光強度または蛍光発光波長の変化が起こり、よってコードの精確性および正確度に影響を与える。

【0006】

30

(3) 有機染料の発光スペクトルは広くて非対称であるため、2種類の異なる発光スペクトルを有する有機染料を組み合わせてコードする場合、蛍光発光スペクトルが互いに重なりやすいため、コード機能が低下し、かつ互いに干渉しやすくなる。

【0007】

量子ドット (Quantum Dot) は、半導体ナノ結晶とも呼ばれ、II B / VI A (たとえばCdSeなど) またはIIIA /VA (たとえばInP、GaAsなど) 族元素からなる安定した、サイズが1~100 nmの間のナノ結晶粒子があるが、レーザー光の励起を受けて蛍光を放出することができ、特殊な構造によって独特な、普通の蛍光物質の比ではない光学性質を持ち、その生物科学における応用の研究は既に突破的な進展が得られ、現在、有機蛍光染料の代わりに、量子ドットでミクロスフェアに対してコードする関連技術が開発された。有機蛍光染料と比較すると、量子ドットは以下のような優勢を持つ。

40

【0008】

(1) 量子ドットは広いストークスシフトを有し、異なる粒子径の量子ドットの発光スペクトルが違い、量子ドットの粒子径が大きければ、その発光波長が長くなるため、量子ドットの粒子の大きさを制御することによって、同じレーザー光で異なる大きさの量子ドットを励起させて異なる色の蛍光スペクトルを放出させることができる。

【0009】

(2) 量子ドットは、蛍光量子収率が高く、かつ安定性があり、光退色や消光の影響が弱く、製造されるコードミクロスフェアは色の混じり合いまたはコードの混乱が生じにくい。

50

【0010】

(3) 量子ドットの発光スペクトルが狭くて対称で、有機蛍光染料と比較すると、コード能力が強くて干渉が生じにくい。

量子ドットでコードするミクロスフェアは多重検出により識別しやすい特異的リガンド担体を提供したが、多重検出における各検出項目の間の固有の差によって、多重検出の場合、すべての検出項目を最適な反応条件にすることが難しいため、異なる検出項目の間に感度の差が生じる。また、各プローブ分子の非特異的な付着もある程度の検出誤差を引き起こす。

【0011】

最新の研究では、ミクロンまたはサブミクロンのサイズのミクロスフェアの表面にナノサイズのミクロスフェアを連結させてなる位相構造を持つ組織化ミクロスフェアを生物学的検出の固相担体として使用すると、単一の平滑な表面のミクロスフェアと比較すると、顕著に検出の感度を上げ、非特異的な付着を減少させることができる。そのため、この組織化ミクロスフェアは多重検出により適する。組織化ミクロスフェアの関連技術は出願番号201310062308.4の中国特許を参照する。

【0012】

量子ドットコードおよび組織化ミクロスフェアは生物の分野でいずれも先端技術であり、現在この両者を組み合わせた量子ドットコード組織化ミクロスフェアおよびその製造の関連技術はまだない。また、使用される量子ドットの種類が同様の前提で、組織化ミクロスフェアをコードすると、単一のミクロスフェアと比べてより多いコードの数または識別

【0013】

そのため、当業者は生物学的検出において多重検出により適する量子ドットコード組織化ミクロスフェアおよびその製造方法の開発に取り込んでいる。

[発明の概要]

上記目的を実現させるために、本発明は、量子ドットコードおよび組織化ミクロスフェアに基づいた担体粒子であって、親球、親球の表面に位置する子球を含み、親球および/または少なくとも一つの子球が少なくとも1種類の量子ドットを含む、担体粒子を提供する。

【0014】

さらに、親球に含まれる量子ドットおよび子球に含まれる量子ドットは種類が違う。

さらに、子球は親球の表面にコーティングされている。

さらに、子球はナノ球を含み、ナノ球は子球の主体構造で、量子ドットはナノ球の表面またはその内部にコーティングされている。

【0015】

さらに、ナノ球の表面に少なくとも1層の量子ドットがコーティングされ、すなわち、ナノ球の表面の複数層に量子ドットが設けられてもよい。

さらに、同じ層に位置する量子ドットの種類はすべて同じでもよく異なってもよく、この時、異なる層に位置する量子ドットの種類はすべて同じでもよく異なってもよい。

【0016】

さらに、ナノ球は、粒子径が30~500 nmの円球形の構造である。

さらに、ナノ球の材質は、重合体またはシリカである。

さらに、重合体は、ポリスチレン、ポリスチレンとポリアクリル酸の共重合体、ポリスチレンとポリメタクリル酸の共重合体、ポリスチレンとジビニルベンゼンの共重合体のうちの一つである。

【0017】

さらに、親球はミクロスフェアを含み、ミクロスフェアは親球の主体構造で、量子ドットはミクロスフェアの内部または表面に設けられている。

さらに、ミクロスフェアは、粒子径が0.5~20 μmの円球形の構造である。

【0018】

さらに、ミクロスフェアの材質は、重合体またはシリカである。

さらに、重合体は、ポリスチレン、ポリスチレンとポリアクリル酸の共重合体、ポリスチレンとポリメタクリル酸の共重合体、ポリスチレンとジビニルベンゼンの共重合体のうちの一つである。

【0019】

さらに、親球と子球のいずれの表面にも機能基が修飾してあり、親球と子球の間の連結は機能基の間の化学共役反応によって実現する。

さらに、機能基は、アミノ基、カルボキシ基、メルカプト基、水酸基のうちの一つである。

10

【0020】

さらに、量子ドットの種類は、量子ドットの蛍光発光スペクトルの中心波長（以下、中心発光波長と略す）で限定し、すなわち、量子ドットの中心発光波長で量子ドットの種類を区別する。

【0021】

さらに、2種類または2種類以上の量子ドットを使用する。

さらに、2種類または2種類以上の量子ドットの隣接の蛍光発光スペクトルの中心波長の差の絶対値は30 nm以上で、すなわち、各種類の量子ドットの蛍光発光スペクトルの中心波長の間の間隔はいずれも30 nm以上である。

【0022】

20

さらに、量子ドットはII-VI族またはIII-V族元素からなるナノ粒子のいずれの1種類を含んでもよく、本発明の好適な量子ドットはCdSe@ZnSである。

さらに、親球および/または子球は、磁性ナノ粒子を含み、すなわち、親球と子球はいずれも磁性を有し、あるいは親球と子球のうちの一方が磁性を有する。

【0023】

さらに、磁気ナノ粒子は、鉄、コバルト、ニッケル、フェライトの磁性金属粒子のうちの任意の1種類を含んでもよい。本発明では、四酸化三鉄のナノ粒子が好ましい。

さらに、少なくとも一つの子球が有機蛍光染料を含み、すなわち、同時に蛍光染料で標識された子球を使用してもよい。

【0024】

30

さらに、有機蛍光染料の蛍光発光スペクトルの中心波長と親球に設けられた量子ドットの蛍光発光スペクトルの中心波長の差の絶対値は50 nm以上である。本発明では、フルオロセインイソチオシアネートが好ましい。

【0025】

また、本発明は、担体粒子を製造する方法であって、ミクロスフェアに少なくとも一つのナノ球を連結し、ミクロスフェアおよび/またはナノ球に少なくとも1種類の量子ドットを設ける方法を提供する。

【0026】

さらに、当該方法は、

- (1) ミクロスフェアに量子ドットを設け、蛍光ミクロスフェアを形成する工程と、
 - (2) ナノ球に量子ドットを設け、蛍光ナノ球を形成する工程と、
 - (3) 蛍光ミクロスフェアと蛍光ナノ球、またはミクロスフェアと蛍光ナノ球、または蛍光ミクロスフェアとナノ球を連結し、担体粒子を形成する工程と、
- を含み、
工程(1)と工程(2)の順序は任意である。

40

【0027】

さらに、蛍光ミクロスフェアは、少なくとも1種類の量子ドットを含み、かつ量子ドットの種類によってそれぞれ複数種類の蛍光ミクロスフェアが限定され、蛍光ナノ球は、少なくとも1種類の量子ドットを含み、かつ量子ドットの種類によってそれぞれ複数種類の染色ナノ球が限定される。

50

【0028】

本発明の実施例において、ミクロスフェアおよび異なる種類の染色ミクロスフェアを限定して異なる種類の親球を形成し、ナノ球および異なる種類の蛍光ナノ球を限定して異なる種類の子球を形成し、各種類の親球と子球の組み合わせによって異なるコードを有する担体粒子を形成する。

【0029】

さらに、同じ種類の蛍光ミクロスフェアは、それに設けられた量子ドットの数によって複数の蛍光レベルの蛍光ミクロスフェアが限定され、同じ種類の蛍光ナノ球は、それに設けられた量子ドットの数によって複数の蛍光レベルの蛍光ナノ球が限定される。

【0030】

さらに、工程（3）における染色ミクロスフェアの種類は任意の一つである。

さらに、工程（3）における蛍光ナノ球の種類は任意の一つまたは一つ以上で、すなわち、コードの数に応じ、ミクロスフェアまたは蛍光ミクロスフェアに単一種類または複数種類の蛍光ナノ球を連結させることができる。

【0031】

さらに、工程（3）において、一部の蛍光ナノ球の代わりに、ナノ球を使用し、すなわち、ミクロスフェアまたは蛍光ミクロスフェアの表面に同時にナノ球および蛍光ナノ球を連結させることによって、両者の比率で担体粒子における蛍光ナノ球に設けられた量子ドットの総量を調整することができる。

【0032】

さらに、工程（3）における連結の方法は、それぞれミクロスフェア、蛍光ミクロスフェア、ナノ球、蛍光ナノ球の表面に機能基をグラフトさせ、機能基の間の化学共役反応によって連結を実現させる。

【0033】

さらに、機能基は、アミノ基、カルボキシ基、メルカプト基、水酸基のうちの一つである。

さらに、量子ドットを設ける位置は、ミクロスフェアの表面または内部にある。

【0034】

さらに、量子ドットを設ける位置は、ナノ球の表面または内部にある。

さらに、量子ドットが設けられたナノ球の表面に、少なくとも1層の量子ドットがコーティングされている。

【0035】

さらに、同じ層に位置する量子ドットの種類はすべて同じで、この時、異なる層に位置する量子ドットの種類はすべて同じでもよく異なってもよい。

さらに、同じ層に位置する量子ドットの種類は異なる。

【0036】

さらに、ミクロスフェアおよびナノ球の材質は、重合体またはシリカである。

さらに、重合体は、ポリスチレン、ポリスチレンとポリアクリル酸の共重合体、ポリスチレンとポリメタクリル酸の共重合体、ポリスチレンとジビニルベンゼンの共重合体のうちの一つである。

【0037】

さらに、ミクロスフェアおよびナノ球は、それぞれ粒子径が0.5～20 μmおよび30～500 nmの円球形の構造である。

さらに、量子ドットの種類は、量子ドットの蛍光発光スペクトルの中心波長で限定し、すなわち、量子ドットの中心発光波長で量子ドットの種類を区別する。上記の蛍光ミクロスフェアおよび蛍光ナノ球は、1種類または1種類以上の中心発光波長の量子ドットを設けることによって、コードの数を拡大することができる。また、量子ドットの数によって同じ中心発光波長の量子ドットの蛍光強度を調整し、さらにコードの数を拡大することができる。上記蛍光レベルで特徴づけられるのは、一つの蛍光ミクロスフェアまたは蛍光ナノ球において、1種類の中心発光波長の量子ドットによる蛍光強度、あるいは

10

20

30

40

50

は1種類以上の中心発光波長の量子ドットによる蛍光強度の組み合わせである。

【0038】

さらに、2種類または2種類以上の量子ドットを使用する。

さらに、2種類または2種類以上の量子ドットの隣接の蛍光発光スペクトルの中心波長の差の絶対値は30 nm以上で、すなわち、各種類の量子ドットの蛍光発光スペクトルの中心波長の間の間隔はいずれも30 nm以上である。

【0039】

本発明の好適な実施例において、2種類の量子ドットの蛍光発光スペクトルの中心波長はそれぞれ520 nmおよび600 nmである。

さらに、量子ドットはII-VI族またはIII-V族元素からなるナノ粒子のいずれの1種類を含んでもよく、本発明の好適な量子ドットはCdSe@ZnSである。さらに、ミクロスフェアおよび/またはナノ球は、磁性ナノ粒子を含み、すなわち、親球と子球はいずれも磁性を有し、あるいは親球と子球のうちの一方が磁性を有する。

【0040】

さらに、磁気ナノ粒子は、鉄、コバルト、ニッケル、フェライトの磁性金属粒子のうちの任意の1種類を含んでもよい。本発明では、四酸化三鉄のナノ粒子が好ましい。

さらに、少なくとも一つのナノ球の中に有機蛍光染料が設けられ、すなわち、同時に蛍光染料で標識された子球を使用してもよい。

【0041】

さらに、蛍光染料の蛍光発光スペクトルの中心波長とミクロスフェアに設けられた量子ドットの蛍光発光スペクトルの中心波長の差の絶対値は50 nm以上である。本発明では、フルオロセインイソチオシアネートが好ましい。

【0042】

本発明は、組織化ミクロスフェアと量子ドットコードを組み合わせる。組織化ミクロスフェアは生物学的検出における感度が非組織化ミクロスフェアよりも高いため、多重検出により適し、量子ドットでコードすることは多重検出に必要条件を提供し、そして両者の組み合わせはさらに以下のような有益な効果がある。

【0043】

1、組織化ミクロスフェア自身の構造の優勢は、親球、子球にそれぞれまたは同時に量子ドットを設けることを実現させ、量子ドットを設ける能力が非組織化ミクロスフェアよりも顕著に向上し、複数種類の量子ドットを設ける場合、組織化ミクロスフェアは二重物理空間を有するという優勢を十分に発揮し、複数種類の量子ドットの親球、子球における合理的な配置を実現させ、各種類の量子ドットの配置濃度の上限は非組織化ミクロスフェアよりも倍以上増加し、よって巨大な数の異なる蛍光強度のミクロスフェアの組み合わせを実現させ、蛍光担体ミクロスフェアのコード能力を極力向上させる。

【0044】

2、親球と子球のモジュール化の組織化形態でコードミクロスフェアの製造を実現し、製造過程において、所定の数の異なる中心発光波長と異なる蛍光強度を有する量子ドットを設けた親球と子球を製造し、さらに必要によって親球、子球の組み合わせをすれば、巨大な数の組織化コードミクロスフェアが得られる。製造されるモジュールの親球と子球の種類は多くなく、かつ組織化のプロセスが簡単で安定性が高く、再現性がよく、制御しやすいため、コードミクロスフェアのロット間の製造安定性が良い。

【0045】

3、量子発光スペクトルの優勢と組み合わせ、親球、子球にそれぞれ異なる種類の量子ドットを設けることによって、異なる種類の量子ドットを同じミクロスフェアに設ける場合の蛍光スペクトルの相互干渉および蛍光エネルギー移動が発生する確率を低下させ、コード組織化ミクロスフェアの識別度を向上させる。

【0046】

以下、本発明の目的、特徴および効果が十分に理解されるように、具体的な実施例によって本発明の構想、具体的な構造および生じる技術効果をさらに説明する。

【図面の簡単な説明】

【0047】

【図1】図1は、本発明の1種類の担体粒子のSEM写真である。

【図2】図2は、本発明の1種類のコードの組み合わせの二色蛍光チャンネルにおける概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0048】

[具体的な実施形態]

本発明の担体粒子の製造は、主に親球と子球の2つの構造単位で構成され、親球と子球はそれぞれその表面の機能基の間の化学共役反応によって最終的にキイチゴのような構造を有する組織化ミクロスフェアを形成するが、図1に示すように、親球と子球の構造単位の製造方法はそれぞれ以下の通りである（以下の実施例において、2種類の中心発光波長の量子ドットを使用した）、同様に下記の方法およびコードの考えで、2種類または2種類以上の中心発光波長の絶対値の差が30 nm以上の量子ドットを使用してもよく、あるいは親球の内部または表面に1種類の量子ドットを設け、子球の内部に蛍光中心発光波長の親球に設けられる量子ドットとの差が50 nm以上の有機蛍光染料を設けてもよい）。

【0049】

一、親球の構造単位および製造方法

種類1：

重合体非蛍光ミクロスフェアである。すなわち、親球は粒子径が0.5～20 μm 、好ましくは5～6 μm の重合体ミクロスフェアを使用し、ミクロスフェアの表面に活性機能基を有し、機能基はカルボキシ基が好適である。最も好ましくは重合体ミクロスフェアの内部に磁性ナノ粒子が設けられたミクロスフェアである。

【0050】

種類2：

内部に中心発光波長520 nmの蛍光量子ドットが設けられた重合体メソ孔ミクロスフェアである。重合体メソ孔ミクロスフェアは、孔径が10 nm～70 nmのポリスチレン-ジビニルベンゼン（PS-DVB）共重合メソ孔ミクロスフェアを使用し、ミクロスフェアの粒子径は5～6 μm である。重合体メソ孔ミクロスフェアの内部に設けられた量子ドットの発光スペクトルの中心位置は520 nmの緑色の蛍光で、蛍光発光強度は設けられる量子ドット濃度で調整することができ、そしてフローサイトメトリーによる検出において複数の蛍光強度レベルが完全に独立したコードミクロスフェアの親球が形成される。このようなコードミクロスフェアの親球を製造する基本的な方法は以下の通りである。

【0051】

工程1：3mgの孔径が30nmのPS-DVBメソ孔ミクロスフェアを量り、25mLのビーカーに入れ、さらにガラス瓶に9.5mLのn-ブタノールを入れ、超音波で分散させた。さらに、n-ブタノール分散液に500 μL の濃度が7.2 μM の発光波長が520 nm程度の粒子径2.4～2.6 nmの疎水性CdSe@ZnS量子ドットのクロロホルム分散液を入れ、15分間ボルテックスして反応させた。反応終了後、すぐ反応液を遠心回転数10000 rpm、遠心時間15分間で遠心分離し、上清を捨てた。その後、粒子を1 mLのエタノールに再分散させ、ボルテックスして分散させ、エタノールで3回洗浄し、最後に200 μL のエタノールに分散させれば、QDs@PS-DVB重合体親球が得られた。

【0052】

工程2：三口フラスコにおいて上記で得られたQDsが設けられたメソ孔ミクロスフェア3 mgを3.3 mLエタノール/水の混合溶液に分散させ（95:5）、攪拌しながら20 μL のテトラエトキシシランを入れた後、0.5時間攪拌を続け、さらに60 μL のアンモニア水を入れて24時間攪拌して反応させ、遠心分離によってエタノールでミクロスフェアを3回洗浄した後、エタノールに分散させ、主発光ピークが520 nmの緑色蛍光のQDs@PS@シリカミクロスフェアが得られた。

【0053】

工程3：上記工程2で得られたQDs@PS@シリカミクロスフェア4 mgを630 μ Lエタノール/水の混合溶液に分散させ（95:5）、攪拌しながら50 μ Lのメタクリロキシプロピルトリメトキシシラン(MPS)を入れ、0.5時間攪拌を続けた後150 μ Lのアンモニア水を入れ、反応系をPH 8.0とし、室温で機械的に攪拌しながら10時間反応させた後、遠心分離によって3回のアルコール洗浄を繰り返して過剰の改質剤および触媒を除去し、さらに冷凍乾燥したら、改質されたQDs@PS@シリカ@MPSミクロスフェアが得られた。

【0054】

工程4：MPSで改質されたQDs@PS@シリカ@MPSミクロスフェアを超音波で0.5mLのSt単量体に分散させ、15分間振とうさせ、さらに50Wの超音波の作用下で1滴ずつ20 mLの0.1%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を溶解させた水溶液に滴下し、形成された乳液を室温で磁気攪拌しながら30分間アンモニアガスを導入し、少量の水に溶解させた開始剤である硫酸カリウム5mgを入れ、反応装置を70℃の恒温槽に移し、反応時間の記録を開始し、30分間アンモニアガスを導入し、冷却還流装置を加え、回転数200 rpmで機械的に攪拌し、重合を2.5時間行った後、さらに反応系に0.5 mLのアクリル酸単量体を入れ、続いて70度で5時間反応させたら終了し、室温で攪拌して冷却させ、表面がカルボキシ基のQDs@PS@シリカ@MP S@PS-PAAミクロスフェアが得られた。

【0055】

工程1において、添加される量子ドットクロロホルム分散液の濃度を調整すれば、それぞれ複数種類の蛍光強度を有するQDs@PS@シリカ@MPS@PS-PAAコード親球を得ることができる。

【0056】

工程3、4において、先にMPSで表面をグラフト改質した後、アクリル酸の重合を行うことによって、QDs@PS@シリカ@MPS@PS-PAAミクロスフェアを製造することに限定されない。工程2で得られたQDs@PS@シリカミクロスフェアの表面にアミノプロピルトリメトキシシラン (APTMS) またはアミノプロピルトリエトキシシラン (APTES) でグラフト改質してQDs@PS@シリカ@APSを得た後、さらにその表面にポリアクリル酸重合体で化学グラフトし、最終的に複数種類の蛍光強度を有するQDs@PS@シリカ@APTMS@PS-PAAコード親球を得ることができる。

【0057】

種類3：

内部に中心発光波長600 nmの蛍光量子ドットが設けられた重合体メソ孔ミクロスフェアである。重合体親球は、孔径が10~70 nmのポリスチレン-ジビニルベンゼン (PS-DVB) 共重合メソ孔ミクロスフェアを使用し、ミクロスフェアの粒子径は5~6 μ mである。重合体メソ孔ミクロスフェアの内部に設けられた量子ドットの発光スペクトルの中心位置は600 nmの赤色の蛍光で、蛍光発光強度は設けられる量子ドット濃度で調整することができ、そしてフローサイトメトリーによる検出において複数の蛍光強度レベルが完全に独立したコードミクロスフェアの親球が形成される。

【0058】

このようなコード親球を製造する基本的な方法は種類2のミクロスフェアを製造する方法と同様で、違うのはメソ孔重合体ミクロスフェアの内部に量子ドットの発光スペクトルの中心位置が600 nmの赤色量子ドット、たとえば中心発光波長が600 nmで、粒子径が4.7~5.2 nmのCdSe@ZnSナノ結晶を添加することである。

【0059】

同様に、複数の蛍光強度が完全に独立したコードミクロスフェアを得るには、工程1において添加される量子ドットクロロホルム分散液の濃度を調整するによって実現することができる。

【0060】

種類4：

内部に同時に2種類の中心発光波長がそれぞれ520 nmと600 nmの量子ドットが設けられた重合体メソ孔ミクロスフェアである。重合体親球は、孔径が10~70 nmのポリスチレン-

10

20

30

40

50

ジビニルベンゼン (PS-DVB) 共重合メソ孔ミクロスフェアを使用し、ミクロスフェアの粒子径は5~6 μm である。重合体メソ孔ミクロスフェアの内部に設けられた2種類の量子ドット (たとえば粒子径がそれぞれ2.5 nmと5.0 nm程度のCdSe@ZnSナノ結晶) の含有量は設けられる量子ドット濃度で調整することができ、そして2種類の蛍光発光スペクトルはフローサイトメトリーによる検出においてそれぞれ複数の蛍光強度レベルが完全に独立する。

【0061】

種類5:

表面に量子ドットが設けられた重合体メソ孔ミクロスフェアである。製造方法は、子球の種類2で記載された方法を参照する。

10

【0062】

以上で製造される親球の重合体ミクロスフェアの材質は、ポリスチレン、ポリスチレンとポリアクリル酸の共重合体、ポリスチレンとポリメタクリル酸の共重合体のうちの一つでもよく、機能基はメルカプト基、水酸基のうちの一つでもよい。

【0063】

二、子球の構造単位および製造方法

種類1:

表面にアミノ基またはカルボキシ基が修飾してある非蛍光シリカまたは重合体ミクロスフェアである。ミクロスフェアの粒子径は30~500 nmで、最も好ましくは200 nmである。

【0064】

種類2:

表面に中心発光波長が520 nmの蛍光量子ドットが設けられたシリカミクロスフェアである。シリカミクロスフェアの粒子径は最も好ましくは200 nmで、かつ表面に機能基、好ましくはアミノ基またはカルボキシ基が修飾してあり、シリカミクロスフェアの表面に設けられる量子ドットは粒子径が2.4~2.6 nmのCdSe@ZnSナノ結晶でもよい。種類2の子球の基本的な製造方法は以下の通りである。

20

【0065】

工程1: 参考文献 (Nie, JACS, 2008,130,11278-11279) に従って表面にカルボキシ基が修飾してあり、中心発光波長が520 nm程度の親水性量子ドット、たとえばCdSe@ZnSナノ結晶を製造し、同じ波長の蛍光を放出するほかの量子ドット結晶でもよい。

30

【0066】

工程2: stober方法 (Werner Stober, Journal of Colloid and Interface Science, 1968: P 62-69) によって200 nmのシリカ粒子を製造し、次に各層自己組織化方法 (Gu, Chem Commun., 2009, 2329-2331) によってシリカの表面にアニオン電解質重合体とカチオン電解質重合体の3層交替組織化 (PE3) で修飾してあり、正電荷を帯びるシリカ粒子 (シリカ@PE3) を製造した後、さらに工程1で得られた表面にカルボキシ基が修飾してあるCdSe@ZnS量子ドットをシリカ@PE3の表面に静電気吸着させ、520 nmの蛍光を放出するシリカ@PE3@QDs子球を得る。具体的な製造方法は以下の通りである (全製造過程で光照射を避ける)。

【0067】

まず、11 mgのシリカ粒子 (粒子径200 nm) のエタノール分散液を遠心分離で上清を捨てた。次に、200 μL の超純水を入れて超音波で分散させ、遠心分離後上清を捨て、シリカ粒子を3.6 mLのカチオン電解質重合体 (PDADMAC) 溶液 (2mg/mL) に再分散させ、20分間混合して吸着させ、遠心分離して上清を捨てた。遠心分離で得られた固体粒子を1 mLの超純水に再分散させ、水で3回洗浄し、シリカ@PDADMAC固体粒子を得、それを4 mLの超純水に分散させた。そして、2層 (アニオン電解質重合体PSSとカチオン電解質重合体PDADMAC) の堆積過程は上記PDADMACを堆積する方法と完全に一致し、最終的にシリカ@PDADMAC@PSS@PDADMAC (シリカ@PE3) 固体粒子を得、かつそれを2 mLの超純水に分散させて使用に備えた。さらに、1 mLの上記シリカ@PE3粒子の水分散液を取り、遠心分離で上清を捨てた後、さらに、1 mLの50mM塩化ナトリウム水溶液を入れ、超音波で分散させ、遠心分離で上

40

50

清を捨てた後、得られた固体粒子を450 μ Lの50mM塩化ナトリウム水溶液に再分散させ、同時に50 μ Lの工程1で製造された表面にカルボキシ基が修飾してある量子ドット（濃度8 μ M）を入れ、2時間混合して吸着させた。吸着終了後、混合液を遠心分離で上清を捨て、遠心分離で得られた固体粒子を1 mLの超純水に再分散させ、水で3回洗浄し、遠心分離で得られた固体粒子は中心発光波長が520 nmのシリカ@PE3@QDs蛍光粒子で、上記蛍光シリカ粒子を1 mLの超純水に分散させて使用に備えた。最後に、上記で製造されたシリカ@PE3@QDs蛍光粒子分散液に1 mLのケイ酸ナトリウム水溶液（2.58mg/mL、pH 11.9）および1 mLの超純水を入れ、表面をシリカシェル層で被覆し、25度で48時間反応させた後、遠心分離で上清を捨て、遠心分離で得られた固体粒子（シリカ@PE3@QDs@Silica）を1 mLの超純水に再分散させ、水で3回洗浄し、エタノールで1回洗浄し、最後に当該固体粒子を1 mLのエタノールに分散させ、5 μ Lの γ -アミノプロピルトリメトキシシラン（APTMS）を30分間吸着させた後、さらに15 μ Lのアンモニア水を入れ、24時間反応を続けた。反応終了後、遠心分離で上清を捨て、遠心分離で得られた固体粒子を1 mLの超純水に再分散させ、水で3回洗浄し、遠心分離で得られた固体粒子は表面にアミノ基が修飾してあり、中心発光波長が520 nmのシリカ@PE3@QDs@シリカ蛍光子球である。

10

【0068】

上記蛍光子球はシリカミクロスフェアが使えるが、シリカミクロスフェアに限定されず、表面にカルボキシ基またはアミノ基が修飾してある重合体ミクロスフェアは量子ドットを設ける鋳型ミクロスフェアにしてもよい。

【0069】

20

上記蛍光子球の蛍光強度はシリカ粒子の表面に複数層の量子ドットを設けることによって実現することができ、すなわち、上記で製造されたシリカ@PE3@QDs蛍光子球（ケイ素で被覆されていない）の表面に、さらにカチオン電解質重合体PDADMACで静電気組織化し、その後上記と同様の方法でもう1層のQDsを設け、最終的に2層のQDs粒子が設けられた蛍光子球、すなわち、シリカ@PE3@QDs@QDsが得られる。このように、複数層のQDsの制御可能な組織化が実現できる。

【0070】

種類3：

表面に中心発光波長が600 nmの蛍光量子ドットが設けられたシリカミクロスフェアである。シリカミクロスフェアの粒子径は最も好ましくは200 nmで、かつ表面に機能基、好ましくはアミノ基またはカルボキシ基が修飾してあり、シリカミクロスフェアの表面に設けられる量子ドットは粒子径が4.7~5.2 nmのCdSe@ZnSナノ結晶でもよく、同じ波長の蛍光を放出するほかの量子ドット結晶でもよい。種類3の子球の具体的な製造方法は種類2の子球の製造方法と同様で、違うのは表面に設けられるカルボキシ基量子ドットは中心発光波長600 nmのナノ結晶で、最終的に得られる蛍光子球の中心発光波長は600 nmであることである。

30

【0071】

同様に、種類3の蛍光子球はシリカミクロスフェアが使えるが、シリカミクロスフェアに限定されず、表面にカルボキシ基またはアミノ基が修飾してある重合体ミクロスフェアは量子ドットを設ける鋳型ミクロスフェアにしてもよい。

40

【0072】

同様に、上記蛍光子球の蛍光強度はシリカ粒子の表面に複数層の量子ドットを設けることによって実現することができ、すなわち、上記で製造されたシリカ@PE3@QDs蛍光子球（ケイ素で被覆されていない）の表面に、さらにカチオン電解質重合体PDADMACで静電気組織化し、その後上記と同様の方法でもう1層のQDsを設け、最終的に2層のQDs粒子が設けられた蛍光子球、すなわち、シリカ@PE3@QDs@QDsが得られる。このように、複数層のQDsの制御可能な組織化が実現できる。

【0073】

種類4：

子球の表面に同時に中心発光波長がそれぞれ520 nmと600 nmの2種類の蛍光量子ドット

50

が設けられたシリカミクロスフェアである。シリカミクロスフェアの粒子径は最も好ましくは200 nmで、かつ表面に機能基、好ましくはアミノ基またはカルボキシ基が修飾しており、シリカミクロスフェアの表面に設けられる量子ドットは、中心発光波長が520 nmと600 nmの2種類の蛍光量子ドットの同時組織化が各層組織化の形態で実現され、各層組織化方法は種類2、3で記載されたシリカ子球の表面に2層目の量子ドットを設ける方法と同様である。このように、シリカ子球の表面に複数層の量子ドットの制御可能な組織化が実現できる。

【0074】

種類5：

内部に共役でフルオロセインイソチオシアネート (FITC) がドーブされ、表面にアミノ基が修飾してあるシリカミクロスフェアである。シリカミクロスフェアの粒子径は好適に200 nmである。具体的な蛍光子球の製造方法は以下の通りである。

10

【0075】

工程1：5.25 mgのFITCを超音波で1 mLの無水エタノールに溶解させ、300rpmで磁気攪拌しながら73 μ Lの γ -アミノプロピルトリエトキシシラン (APTES) を入れ、光照射を避けて12時間反応させ、FITC-APS溶液を得た。

【0076】

工程2：50 mLの平底フラスコを取り、順に24.7 mLの無水エタノール、1.6 mLの超純水、1.4 mLの25%アンモニア水を入れ、500 rpmで磁気攪拌しながら前記FITC-APS溶液50 μ L、TEOS 2.0mLを入れ、光照射を避けて24時間反応させ、反応終了後、遠心分離で上清を捨て、かつ沈殿を20 mLの水に再分散させ、FITC-CORE分散液を得た。

20

【0077】

工程3：12 mLの25%アンモニア水を68 mLの超純水で希釈して反応液Aを調製した。250 mLのフラスコを取り、順に98.72 mLの無水エタノール、工程2で得られたFITC-CORE分散液20mL、前記反応液Aおよび1.28 mLのTEOSを入れ、40℃の恒温槽内で光照射を避けて2時間反応させ、反応終了後、遠心分離で上清を捨て、かつ超純水で得られた蛍光粒子を2回洗浄し、最後に粒子を10 mLの超純水に分散させ、内部に共役でFITCがドーブされたFITC-シリカ蛍光粒子分散液を得た。

【0078】

工程4：100 mLの平底フラスコを取り、順に95 mLの無水エタノール、150 mgの工程3で得られたFITC-シリカ蛍光粒子、4 mLの25%アンモニア水を入れ、500 rpmで磁気攪拌し、さらに1 mLのAPTESを入れ、光照射を避けて一晚15時間反応させ、反応終了後、遠心分離で上清を捨て、かつ無水エタノールで2回遠心洗浄し、最後に得られた蛍光粒子を10 mLの無水エタノールに分散させ、表面にアミノ基が修飾してあるFITC-シリカ蛍光子球を得、当該子球の蛍光中心発光波長は515 nm～525 nmにある。

30

【0079】

FITC-APSの添加量を調整することによって、複数種類の独立した蛍光強度の蛍光子球を得ることができる。

種類6：

内部に量子ドットが設けられた蛍光子球である。参考文献 (J. Mater. Chem., 2011, 21, 12520) で内部にQDsが設けられた蛍光子球を製造する。具体的な製造方法は以下の通りである。

40

【0080】

中心発光波長が520 nmで、表面にTOP0が被覆してあるCdSe@ZnS量子ドットを選択し、それをクロロホルムに分散させて0.8 μ Mの懸濁液を形成して使用に備え、10 mgの粒子径が200 nmの重合体ミクロスフェアを選択し、ミクロスフェアを4 mLのヘキサデカンに分散させ、上記QDs/クロロホルム分散液500 μ Lを入れ、窒素ガスを導入しながら、70度にゆっくり昇温させ、保温して1時間反応させた後、さらに180度にゆっくり昇温させ、反応系に還流現象がなくなったら反応系を急速に降温させ、遠心分離後エタノールで得られた内部にQDsが設けられた蛍光子球を3回洗浄し、かつ得られた蛍光子球を1 mLのエタノールに保存

50

して使用に備えた。

【0081】

上記蛍光子球の蛍光強度は、添加されるQDs/クロロホルム分散液の体積を変えることによって調整することができる。以上の種類6の子球を製造する方法はJ. Mater. Chem., 2011, 21, 12520に記載された方法に限定されず、鑄型法 (Langmuir 2006, 22, 5604-5610) などの方法、またはインサイチュ重合法で製造してもよい。使用される子球は、重合体でもよく、シリカ子球でもよい。

【0082】

以上で製造される子球の重合体ナノ球の材質は、ポリスチレン、ポリスチレンとポリアクリル酸の共重合体、ポリスチレンとポリメタクリル酸の共重合体のうちの一つでもよく、機能基はメルカプト基、水酸基のうちの一つでもよい。

10

【0083】

三、親球と子球の組織化方法

方法1:

親球の表面に共役で単一層の子球を組織化させる。前記親球は上記親球構造単位の中の任意の1種類の親球でもよく、前記子球も上記子球構造単位の中の任意の1種類の子球でもよい。具体的な共役組織化方法は以下のとおりである。

【0084】

まず、前記親球構造単位の中の任意の1種類の親球3mgを取り、親球の表面はカルボキシ基機能基で、25 mM塩化ナトリウム溶液で2-4回洗浄した後、300 μ Lの25mM塩化ナトリウム溶液に再分散させ、親球分散液を得た。前記子球も上記子球構造単位の中の任意の1種類の子球8mgを取り、300 μ Lの25mM塩化ナトリウムに分散させて子球分散液を得た。超音波をかけながら親球分散液を1滴ずつ子球分散液に滴下した後、ミキサーで回転させて30分間反応させた。回転反応終了後、反応系にEDC/NHSを10mgずつ25 mM塩化ナトリウム溶液に溶解させた反応液を入れ、続いてミキサーで回転させて3時間反応させた。反応終了後、遠心分離し、親球の表面に組織化されなかった残りの子球を洗浄で除去し、かつ順に水、1:1酢酸と無水エタノールで産物を2回ずつ洗浄し、最終的にコードミクロスフェアを得、かつコードミクロスフェアを500 μ Lの無水エタノールに分散させて使用に備えた。

20

【0085】

方法2:

親球の表面に共役で2種類の子球を組織化させる。前記親球は上記親球構造単位の中の任意の1種類の親球でもよく、前記子球も上記子球構造単位の中の任意の2種類の子球でもよい。具体的な共役組織化方法は種類1の記載と同様で、違うのは使用される2種類の子球の比率はコード発光スペクトル (中心発光波長) と蛍光強度の要求によって調整することができることである。

30

【0086】

四、親球と子球の組み合わせの実施例:

実施例1:

親球コード蛍光ミクロスフェアの製造。種類4で表面がアミノ基の親球、すなわち、内部に同時に2種類の中心発光波長がそれぞれ520 nmと600 nmの量子ドットが設けられた重合体メソ孔ミクロスフェアを使用した。種類1の子球、すなわち、表面にカルボキシ基が修飾してある非蛍光シリカまたは重合体ミクロスフェアを使用した。親球と子球は組織化方法1によって共役組織化を実現させ、表面がカルボキシ基のコード蛍光組織化ミクロスフェアを得た。

40

【0087】

このような組み合わせによって、種類4の親球における2種類の量子ドットの配置量を調整し、各量子ドットの配置量でそれぞれ5種類の独立した蛍光強度を実現させ、最終的に25重蛍光コードミクロスフェアの製造を実現させた。

【0088】

50

実施例2：

緑色蛍光親球とオレンジ色蛍光子球の組み合わせコードミクロスフェアの製造。種類2で表面がアミノ基の親球を使用し、種類3で表面にカルボキシ基が修飾してある子球を使用した。親球と子球は組織化方法1によって共役組織化を実現させ、表面がカルボキシ基の組み合わせコード蛍光組織化ミクロスフェアを得た。

【0089】

このような組み合わせによって、種類2の親球における蛍光量子ドットの配置量を調整し、2～10種類の独立した蛍光強度を実現させ、種類3の蛍光子球の組織化層数を調整することによって、1～3種類の独立した蛍光強度を実現させ、最終的に多くとも30重蛍光コードミクロスフェアの製造を実現させた。

10

【0090】

図2に示すように、15重蛍光コードミクロスフェアの二色蛍光チャンネルの分布概略図で、図における横軸と縦軸はそれぞれ520 nmと600 nmの蛍光シグナルを表し、矢印の方向に沿って、蛍光強度が増加していく。横軸における数字1～5と縦軸における数字1～3はそれぞれ520 nmと600 nmの量子ドットの配置量の勾配によって実現された5種類の独立した蛍光強度を表し、5種類の蛍光強度の親球と3種類の蛍光強度の子球を形成し、交差で組み合わせることで15重蛍光コードミクロスフェアを形成し、図における計15の閉曲線は各重の蛍光コードミクロスフェアの蛍光シグナルの分布区間を表す。

【0091】

実施例3：

20

オレンジ色蛍光親球と緑色蛍光子球の組み合わせコードミクロスフェアの製造。種類3で表面がカルボキシ基の親球を使用し、種類2または種類6で表面にアミノ基が修飾してある子球を使用した。親球と子球は組織化方法1によって共役組織化を実現させ、表面がアミノ基の組み合わせコード蛍光組織化ミクロスフェアを得た。

【0092】

このような組み合わせによって、種類3の親球における蛍光量子ドットの配置量を調整し、2～10種類の独立した蛍光強度を実現させ、種類2の蛍光子球の組織化層数を調整することによって、1～3種類の独立した蛍光強度を実現させ、最終的に多くとも30重蛍光コードミクロスフェアの製造を実現させた。

【0093】

30

実施例4：

非蛍光親球と緑色蛍光子球の組み合わせコードミクロスフェアの製造。種類1で表面がアミノ基の親球を使用し、種類2と種類1で表面にカルボキシ基が修飾してある2種類の蛍光子球を使用した。親球と子球は組織化方法2によって共役組織化を実現させ、表面がカルボキシ基の組み合わせコード蛍光組織化ミクロスフェアを得た。

【0094】

このような組み合わせによって、種類2の蛍光子球の表面量子ドットの組織化層数および種類1のシリカ球との比率を調整することによって、10重蛍光コードミクロスフェアの製造を実現させた。

【0095】

40

実施例5：

非蛍光親球とオレンジ色蛍光子球の組み合わせコードミクロスフェアの製造。種類1で表面がアミノ基の親球を使用し、種類3と種類1で表面にカルボキシ基が修飾してある蛍光子球を使用した。親球と子球は組織化方法2によって共役組織化を実現させ、表面がカルボキシ基の組み合わせコード蛍光組織化ミクロスフェアを得た。

【0096】

このような組み合わせによって、種類3の蛍光子球の表面量子ドットの組織化層数および種類1のシリカ球との比率を調整することによって、10重蛍光コードミクロスフェアの製造を実現させた。

【0097】

50

実施例6：

非蛍光親球と緑色蛍光子球の組み合わせコードミクロスフェアの製造。種類3で表面がアミノ基の親球を使用し、種類5と種類1で表面にカルボキシ基が修飾してある2種類の蛍光子球を使用した。親球と子球は組織化方法2によって共役組織化を実現させ、表面がカルボキシ基の組み合わせコード蛍光組織化ミクロスフェアを得た。

【0098】

このような組み合わせによって、種類5の蛍光子球の表面量子ドットの組織化層数および種類1のシリカ球との比率を調整することによって、6重蛍光コードミクロスフェアの製造を実現させた。

【0099】

10

実施例7：

非蛍光親球と緑色/オレンジ色双蛍光子球の組み合わせコードミクロスフェアの製造。種類1で表面がアミノ基の親球を使用し、種類4で表面がカルボキシ基の子球を使用した。親球と子球は組織化方法1によって共役組織化を実現させ、表面がカルボキシ基の組み合わせコード蛍光組織化ミクロスフェアを得た。

【0100】

このような組み合わせによって、異なる蛍光強度の配置比率を有する蛍光子球を使用し、4重コードミクロスフェアの製造を実現させた。

本発明に係る親球と子球の組み合わせ組織化コード方法は上記実施例の記載に限定されず、コードの必要によって任意に組み合わせることができる。

20

【0101】

実施例8：

三色蛍光親球と子球の組み合わせコードミクロスフェア。コード能力を上げるために、非蛍光親球の内部にさらに3種類の蛍光発光スペクトルの量子ドットの配置（たとえば中心発光波長が670 nmのCdSe@ZnS）を行うことができ、かつ配置された量子ドットの含有量を調節することもでき、まず2～10種類の独立した蛍光強度の種類2の親球の製造を実現させる。その後、さらに実施例2、3、6に記載された方法でそれぞれ緑色とオレンジ色を放出する蛍光子球と組み合わせコードして60重コードミクロスフェアを得、種類1の非蛍光子球と組み合わせコードして10重コードミクロスフェアを得、実施例7に記載された方法で緑色とオレンジ色を放出する蛍光子球と組み合わせコードして40重コードミクロスフェアを得、合計で独立した110重コードミクロスフェアを得ることができる。

30

【0102】

同様に、上記の方法によって、さらに2種類以上の異なる中心発光波長の量子ドットで組織化ミクロスフェアのコードを行うことができる。

【0103】

以上、本発明の好適な具体的な実施例を詳しく記述した。もちろん、本分野の一般技術は創造性労働がなく本発明の構想に基づいて色々な修正と変更ができる。そのため、当業者が本発明の構想から既存技術に基づいて論理的な分析、推理または限られた実験によって得られる技術方案であれば、いずれも請求の範囲で確定される保護範囲にある。

【図 1】

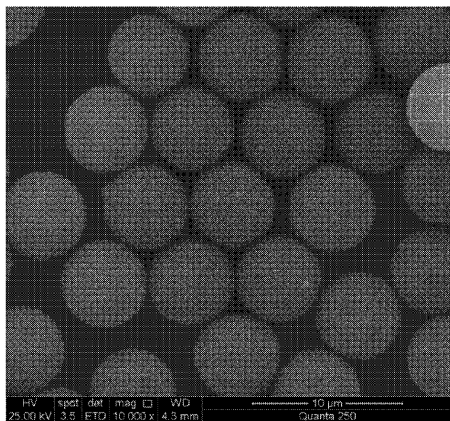


图 1

【図 2】

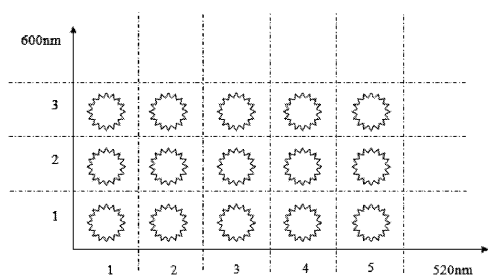


图 2

フロントページの続き

- (72)発明者 シュ ホン
中華人民共和国 200240 上▲海▼市▲閔▼行区▲東▼川路800号
- (72)発明者 ジャン ディンシャンズ
中華人民共和国 200240 上▲海▼市▲閔▼行区▲東▼川路800号
- (72)発明者 ジュ イン
中華人民共和国 200240 上▲海▼市▲閔▼行区▲東▼川路800号
- (72)発明者 ワン イェフェイ
中華人民共和国 200240 上▲海▼市▲閔▼行区▲東▼川路800号

審査官 磯貝 香苗

- (56)参考文献 特開2011-255494 (JP, A)
国際公開第2012/153820 (WO, A1)
国際公開第2013/001685 (WO, A1)
特開2012-037259 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|------|-------|
| C09K | 11/00 |
| C09B | 67/02 |
| G01N | 21/64 |