



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102492428 A

(43) 申请公布日 2012.06.13

(21) 申请号 201110374332.2

(22) 申请日 2011.11.22

(71) 申请人 无锡中德伯尔生物技术有限公司

地址 214174 江苏省无锡市惠山区惠山大道
1608 号

(72) 发明人 阳承利

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 陈慧珍

(51) Int. Cl.

C09K 11/88 (2006.01)

C09K 11/70 (2006.01)

C09K 11/74 (2006.01)

C09K 11/56 (2006.01)

B01J 13/02 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种均一荧光微球及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种均一荧光微球及其制备方法。包括如下步骤：(1) 预先制备粒径、孔径均一的多孔聚合物微球；(2) 在步骤 (1) 制得的聚合物微球内合成量子点，得到量子点聚合物复合微球；(3) 把步骤 (2) 制得的量子点聚合物复合微球分散在乙醇 / 水混合溶液中，然后加入四乙氧基硅烷制备形成表面包覆有二氧化硅的荧光微球。利用本发明所提供的方法制得的荧光微球的粒径在 500nm ~ 100 μm 范围内，其粒径均一、大小可控、荧光效率高、化学性质稳定，在生物检测和医学领域中具有潜在的应用价值。

1. 一种均一荧光微球的制备方法,包括以下步骤:
 - (1) 预先制备粒径、孔径均一的多孔聚合物微球;
 - (2) 在步骤(1)制得的聚合物微球内合成量子点,得到量子点聚合物复合微球;
 - (3) 把步骤(2)制得的量子点聚合物复合微球分散在乙醇/水混合溶液中,然后加入四乙氧基硅烷制备形成表面包覆有二氧化硅的荧光微球。
2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述多孔聚合物微球优选为聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸缩水甘油酯或其衍生物的单体聚合物或至少两种以上单体的共聚物微球。
3. 如权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所述多孔聚合物微球的粒径为500nm~100 μm。
4. 如权利要求1~3任一项所述的方法,其特征在于,所述多孔聚合物微球的孔径为50埃~1000埃。
5. 如权利要求1~4任一项所述的方法,其特征在于,在进行步骤(2)之前,对多孔聚合物微球进行表面功能化处理,得到功能化多孔聚合物微球。
6. 如权利要求5所述的方法,其特征在于,所述功能化多孔聚合物微球表面的功能团为氯甲基或胺基,优选为胺基,进一步优选为一级胺或二级胺。
7. 如权利要求1~6任一项所述的方法,其特征在于,所述量子点为CdSe、CdTe、InP、InAs、CdS、CdSe/CdS、CdSe/ZnSe、CdTe/ZnS中的一种或至少两种以上的混合物,优选CdSe、CdTe、CdS,进一步优选CdS。
8. 如权利要求1~7任一项所述的方法,其特征在于,所述乙醇和水的体积比为1:1~10:1,优选为4:1。
9. 一种荧光微球,其特征在于,按照权利要求1~8任一项所述方法制得。
10. 如权利要求9所述的荧光微球,其特征在于,所述荧光微球的表面包覆一层致密的二氧化硅;
优选地,所述荧光微球的粒径为500nm~100 μm。

一种均一荧光微球及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及高分子材料领域,特别涉及一种粒径均一的荧光微球及其制备方法。

背景技术

[0002] 荧光,是指一种光致发光的冷发光现象。当某种常温物质经某种波长的入射光(通常是紫外线或X射线)照射,吸收光能后进入激发态,并且立即退激发并发出比入射光的波长长的出射光(通常波长在可见光波段),而且一旦停止入射光,发光现象也随之立即消失。具有这种性质的出射光就被称之为荧光。近年来,荧光微球作为一类新型的功能材料,以其特殊的形态结构和高效的发光效率,已在荧光免疫分析、生物传感器和高通量药物筛选等生物医学领域中发挥着重要的作用,是当前研究开发与应用的热点课题之一。但是现在通用的有机染料荧光试剂存在荧光强度小、激发光谱窄、易于被光漂白等缺点,严重制约了它的应用。

[0003] 量子点具有特殊而优良的可见光区荧光发射性质,其荧光强度高、漂白速率慢、荧光光谱窄、灵敏度高,而且激发谱连续分布,荧光谱峰可以通过改变量子点的尺寸进行调控,因此,基于量子点的荧光微球作为一种新型的荧光标记物,在生物分子识别及检测中表现出广泛的应用前景。

[0004] CN 101824191 B公开了一种高分子荧光微球及其制备方法。它以单分散的、磺化的聚苯乙烯微球为芯核微球,表面包覆聚苯乙烯撑类荧光共轭高分子聚合物的壳层。其制备方法是:用Wessling 毓盐聚合物前驱体法,在溶液中合成得到带正电荷的聚苯乙烯撑类荧光共轭高分子聚合物前驱体,加入单分散的、磺化的聚苯乙烯微球后,在温度为90~150℃的真空条件下处理0.5~2小时,再经洗涤、干燥,得到聚苯乙烯撑类共轭高分子荧光微球。本方法合成共轭高分子的非均相反应简单和可控,有效提高了微球荧光性能的稳定性。

[0005] CN 100497515 C公开了一种在介孔二氧化硅中组装量子点的方法,该方法包括:以介孔二氧化硅(SBA-15)为模板,氨基丙基三甲氧基硅烷修饰介孔二氧化硅,加入醋酸镉,利用氨基络合 Cd^{2+} ,把 Cd^{2+} 吸附于孔道内部形成阳离子前驱体溶液,再与三辛基氧化磷、Se或Te离子源高温反应,在孔道内部合成硒化镉或碲化镉量子点,形成量子点二氧化硅微球。

[0006] CN 102115508 A公开了一种运用分散聚合的方法将量子点包覆在聚合物微米球中,可以得到1~10 μm 的荧光微球。具体方法为:将量子点加入苯乙烯溶液中摇匀,然后加到聚乙烯基吡咯烷酮和无水乙醇的溶液中,升温聚合,得到量子点聚苯乙烯微球。

[0007] 但是,目前制备的荧光微球还存在很多缺点,如微球的粒径很不均一、荧光效率低、荧光物质不稳定等问题。因此,需要对现有技术进行改良,研究一种微球粒径均一、荧光效率高、荧光物质稳定的荧光微球和其制备方法是待解决的关键问题。

发明内容

[0008] 针对现有技术的不足,本发明的目的之一在于提供一种粒径均一的荧光微球及其制备方法,本发明所提供的制备方法能够有效的控制微球的荧光强度,制得的荧光微球粒径均一,荧光效率高、化学性质稳定。

[0009] 本发明所提供的荧光微球的制备方法,包括以下步骤:

[0010] (1) 预先制备粒径、孔径均一的多孔聚合物微球;

[0011] (2) 在步骤(1)制得的聚合物微球内合成量子点,得到量子点聚合物复合微球;

[0012] (3) 把步骤(2)制得的量子点聚合物复合微球分散在乙醇/水混合溶液中,然后加入四乙氧基硅烷制备形成表面包覆有二氧化硅的荧光微球。

[0013] 作为优选技术方案,所述多孔聚合物微球优选为聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸缩水甘油酯或其衍生物的单体聚合物或至少两种以上单体的共聚物微球。所述至少两种以上单体的共聚物微球包括两种单体,如聚苯乙烯和聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物微球,或聚丙烯酸甲酯衍生物与聚甲基丙烯酸缩水甘油酯的共聚物微球,或者三种或三种以上单体,如聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸甲酯和聚甲基丙烯酸缩水甘油酯三者的共聚物微球或聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸甲酯和聚甲基丙烯酸缩水甘油酯四者的共聚物微球。

[0014] 多孔聚合物微球可用以下方法合成:将疏水性单体与油溶性引发剂混合,充分搅拌,形成均匀分散的油相流体;在反应釜中加入稳定剂和水,搅拌分散形成均匀的水相溶液;加压,使所述油相流体分散进入所述水相溶液中形成 O/W 型悬浮液,其中油相流体分散进入水相溶液的过程可通过喷流悬浮聚合反应装置使油相流体通过喷嘴进行;恒温聚合反应,分离、洗涤、干燥后得到多孔聚合物微球。当然,也可通过现有的任何可行的技术如 CN 1618842 A 中公开的合成粒径、孔径均一的多孔聚合物微球,这里不再赘述。

[0015] 作为优选技术方案,所述多孔聚合物微球的粒径为 500nm ~ 100 μm。

[0016] 作为优选技术方案,所述多孔聚合物微球的孔径为 50 埃~ 1000 埃。

[0017] 通过将步骤(1)制得的多孔聚合物微球的粒径和孔径控制在一定的范围内,最终来获得粒径、孔径大小均一、可控的荧光微球。

[0018] 作为优选技术方案,在进行步骤(2)之前,对多孔聚合物微球进行表面功能化处理,得到功能化多孔聚合物微球。

[0019] 作为优选技术方案,所述功能化多孔聚合物微球表面的功能团为氯甲基或胺基,优选为胺基,进一步优选为一级胺或二级胺。功能化就是在基体材料上进行化学或者物理修饰,使得基体材料表面生成具有一定化学或者物理性质的官能团。通过将多孔聚合物微球表面引入功能团氯甲基或胺基,使多孔聚合物微球的化学性质发生改变。引入氯甲基官能团可以增加多孔聚合物微球的化学活性,可进一步发生多种有机反应,引入多种功能基团;引入胺基后的多孔聚合物微球对金属离子的吸附能力增强,并且随着样品表面胺基含量增加而增强,从而更易制得量子点的聚合物复合微球,而其中一级胺和二级胺的不仅具有较强的吸附能力还具有较好的再生能力。因此,一级胺或二级胺功能团化的多孔聚合物微球的性能具有更为优异。

[0020] 作为优选技术方案,所述量子点为 CdSe、CdTe、InP、InAs、CdS、CdSe/CdS、CdSe/ZnSe、CdTe/ZnS 中的一种或至少两种以上的混合物,优选 CdSe、CdTe、CdS,进一步优选 CdS。所述两种以上的混合物包括两种的混合物,如 CdSe 和 CdTe 的混合或 CdTe 和 InP 的混合,

或者三种或三种以上的混合物,如 InAs、CdSe/CdS 和 CdSe/ZnSe 的混合物。

[0021] 在聚合物微球内合成量子点的方法:把聚合物微球分散在镉离子和硫离子的混合溶液中,在多孔聚合物微球内合成量子点,得到量子点聚合物复合微球。

[0022] 量子点又称半导体纳米晶体,是一种由 II-VI 族(如 CdSe、CdTe、CdS、ZnSe 等)或 III-V 族(如 InP、InAs 等)元素组成的纳米颗粒,在生物学中有着广泛的应用。CdSe、CdTe、CdS 是目前常用的量子点,其中,CdS 量子点易于制备,并且可通过改变其尺寸、形状和表面包覆来调节其发光特性。

[0023] 作为优选技术方案,所述乙醇和水的体积比为 1 : 1 ~ 10 : 1,优选为 4 : 1。

[0024] 本发明所提供的荧光微球的制备方法可控制微球的尺寸、孔径和荧光强度,从而制得有预期效果与功能的荧光微球。

[0025] 本发明的目的之一还在于提供一种荧光微球,是按照本发明所提供的方法制得。

[0026] 作为优选技术方案,所述荧光微球的表面包覆一层致密的二氧化硅。荧光微球表面包覆致密的二氧化硅能够保护量子点不泄露,从而提高荧光微球的荧光强度。

[0027] 作为优选技术方案,所述荧光微球的粒径为 500nm ~ 100 μ m。

[0028] 利用本发明所提供的方法制得的荧光微球粒径均一、大小可控、荧光效率高、化学性质稳定,在生物检测和医学领域中具有潜在的应用价值。

具体实施方式

[0029] 以下结合具体实施例对上述方案做进一步说明。应理解,这些实施例是用于说明本发明而并不限于限制本发明的范围。实施例中采用的实施条件可以根据具体条件做进一步调整,未注明的实施条件通常为常规试验中的条件。以下通过实施例来说明本发明的具体实施过程。

[0030] 步骤(1)中多孔聚合微球的合成实施例:

[0031] 1、均一多孔聚苯乙烯/二乙烯苯微球的合成

[0032] 将 80g 苯乙烯、10g 二乙烯苯、20g 二甲苯和 3g 过氧化苯甲酰组成的有机相,加入油相储罐中,经搅拌形成均匀的油相流体;在搅拌式聚合反应釜中加入 1000ml 蒸馏水、10g 聚乙烯醇和 10g 聚乙烯吡咯烷酮,80℃ 恒温搅拌 30min 后,使聚乙烯醇完全溶解,保持搅拌速度至 200rpm;加适当的压力,使油相储罐内的压力保持 0.1MPa,油相流体通过喷嘴分散进入聚合反应釜内水相中形成 O/W 悬浮液,恒温 80℃ 反应 3h;冷却后分离可得到多孔聚苯乙烯微球,粒径为 8 微米,变异系数 CV = 5%。

[0033] 2、均一多孔聚甲基丙烯酸缩水甘油酯/二甲基丙烯酸乙二醇酯微球的合成

[0034] 将 80g 甲基丙烯酸缩水甘油酯、10g 二甲基丙烯酸乙二醇酯、40g 邻苯二甲酸二乙酯和 3g 过氧化苯甲酰组成的有机相,加入油相储罐中,经搅拌形成均匀的油相流体;在搅拌式聚合反应釜中加入 1000ml 蒸馏水和 5g 羟丙甲基纤维素,80℃ 恒温搅拌 30min 后,使聚乙烯醇完全溶解,保持搅拌速度至 200rpm;加适当的压力,使油相储罐内的压力保持 0.1MPa,油相流体通过喷嘴分散进入聚合反应釜内水相中形成 O/W 悬浮液,恒温 80℃ 反应 3h;冷却后分离可得到多孔聚甲基丙烯酸缩水甘油酯微球,粒径为 10 微米,变异系数 CV = 5%。

[0035] 3、均一多孔聚甲基丙烯酸缩水甘油酯/二甲基丙烯酸乙二醇酯微球的合成

[0036] 将 65g 甲基丙烯酸缩水甘油酯、25g 二甲基丙烯酸乙二醇酯和 35g 环己醇加入到 2L 的反应釜中, 向其中加入引发剂 2g 过氧化苯甲酰, 搅拌使之完全溶解; 将其加入 1000g 含有 0.05% 十二烷基磺酸钠水溶液中, 充分乳化后, 加入 30g 2 μ m 聚苯乙烯种子, 在室温下溶胀 12h 后加热 80°C 反应, 冷却后分离可得到多孔聚甲基丙烯酸缩水甘油酯微球, 粒径为 5 微米, 变异系数 CV = 3.5%。

[0037] 步骤 (1) 中的多孔聚合物微球的功能化实施例:

[0038] 1、制得的聚苯乙烯 / 二乙烯苯微球的表面氯甲基化反应

[0039] 将 50g 干燥的聚苯乙烯 / 二乙烯苯微球加到 500mL 三氯甲烷, 在 0°C 下充分分散; 加入 8mL 无水四氯化锡, 5 分钟后, 逐滴加入 50mL 氯甲醚, 在室温下反应 4h。反应结束后用丙酮、乙醇和水清洗, 得到氯甲基化的聚苯乙烯 / 二乙烯苯微球, 粒径为 8 微米, 变异系数 CV = 5%。

[0040] 2、制得的聚甲基丙烯酸缩水甘油酯 / 二甲基丙烯酸乙二醇酯微球的胺化反应

[0041] 将 80g 多孔聚甲基丙烯酸缩水甘油酯 / 二甲基丙烯酸乙二醇酯微球加到 200mL 乙醇中, 超声充分分散; 加入 150mL 乙二胺, 升温至 80°C, 反应 6h 后, 用乙醇和水清洗, 得到乙二胺功能化的聚甲基丙烯酸缩水甘油酯 / 二甲基丙烯酸乙二醇酯微球, 粒径为 5 微米, 变异系数 CV = 3.5%。

[0042] 步骤 (2) 中量子点聚合物复合微球的合成实施例:

[0043] 取 12g $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 溶解于 40ml 去离子水中, 加入约 0.5g 胺化聚合物微球, 机械搅拌充分混合 3h 后; 再加入含 0.31g 硫代乙酰胺的水溶液, 升温至 65°C, 反应 1 小时后, 经水充分清洗得到 CdS 量子点聚合物复合微球, 粒径为 5 微米, 变异系数 CV = 3.5%。

[0044] 步骤 (3) 中量子点聚合物微球的二氧化硅包覆实施例:

[0045] 取 2g 量子点聚合物复合微球加到 40mL 乙醇和 10mL 水中, 超声充分分散, 然后分别加入氨水和 10mL 含 50% 四乙氧基硅烷的乙醇溶液, 室温下反应 24h。分别用乙醇和水清洗, 得到表面包覆有二氧化硅的荧光微球, 粒径为 5.2 微米, 变异系数 CV = 3.5%。

[0046] 申请人声明, 本发明通过上述实施例来说明本发明的详细工艺设备和工艺流程, 但本发明并不局限于上述详细工艺设备和工艺流程, 即不意味着本发明必须依赖上述详细工艺设备和工艺流程才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了, 对本发明的任何改进, 对本发明产品各原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等, 均落在本发明的保护范围和公开范围之内。