

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-17046

(P2015-17046A)

(43) 公開日 平成27年1月29日(2015.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K</b> 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00	A 4 C 0 8 5
<b>C 0 1 G</b> 9/02 (2006.01)	C 0 1 G 9/02	A 4 G 0 4 7
<b>B 8 2 Y</b> 20/00 (2011.01)	B 8 2 Y 20/00	
<b>B 8 2 Y</b> 40/00 (2011.01)	B 8 2 Y 40/00	

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2013-143886 (P2013-143886)	(71) 出願人 598015084
(22) 出願日 平成25年7月9日(2013.7.9)	学校法人福岡大学
特許法第30条第2項適用申請有り 平成25年7月7日 33rd International Conference on Solution Chemistry事務局発行の「33rd International Conference on Solution Chemistryのプログラム」に発表	福岡県福岡市城南区七隈8丁目19番1号
	(74) 代理人 100163647
	弁理士 進藤 卓也
	(74) 代理人 100182084
	弁理士 中道 佳博
	(72) 発明者 三島 健司
	福岡県福岡市城南区七隈八丁目19番1号
	学校法人福岡大学内
	Fターム(参考) 4C085 HH11 KA27 KB28 KB68
	4G047 AA02 AB02 AB04 AC03 AD04

(54) 【発明の名称】 複合体粒子の製造方法、および該方法により得られた複合体粒子

## (57) 【要約】

【課題】 生体組織に対する蛍光イメージングによる位置特定機能を備え、かつ生体に有害な有機溶剤を使用することなく得られる量子ドットマイクロ微粒子である複合体粒子の製造方法および当該方法により得られた複合体粒子を提供すること。

【解決手段】 複合体粒子の製造方法、および該方法により得られた複合体粒子が開示されている。本発明の複合体粒子の製造方法は、超臨界状態または亜臨界状態の高圧流体の存在下にて、 $450 \text{ kg/m}^3$ 以上の超臨界流体密度となる温度および圧力条件でナノ粒子と高分子とを混合する工程、を包含する。本発明によれば、検査試薬、医薬品、手術用補助試薬、イメージングやアッセイ、診断、治療等の医療およびバイオ研究などに利用可能な複合体粒子を提供することができる。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

超臨界状態または亜臨界状態の高圧流体の存在下にて、 $450 \text{ kg/m}^3$  以上の超臨界流体密度となる温度および圧力条件でナノ粒子と高分子粒子とを混合する工程、を包含する、複合体粒子の製造方法。

## 【請求項 2】

前記ナノ粒子が、蛍光イメージングのための粒子である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記ナノ粒子が酸化亜鉛である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記複合体粒子が  $120 \mu\text{m}$  以下の平均粒子径を有する、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 5】

前記高分子粒子が、フッ素樹脂、シラノール基含有樹脂およびポリ乳酸からなる群から選択される少なくとも 1 種の樹脂で構成される粒子である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 6】

前記混合工程に、エンレーナーとしてエタノールが含有されている、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7】

前記混合工程が、前記ナノ粒子の凝集を避けるために攪拌下にて行われる、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8】

前記混合工程の後、前記容器から前記高圧流体を排出して減圧することにより、相分離を誘起する工程、をさらに包含する、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 9】

前記混合工程において、前記容器が  $35$  以上の温度かつ  $400 \text{ kg/cm}^2$  以下の圧力で設定される、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれかに記載の方法により得られた複合体粒子。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ナノ粒子を使用する複合体粒子の製造方法、および該方法により得られた複合体粒子に関し、より詳細には、医療やバイオ研究などに利用され得る、量子ドットマイクロ粒子で構成される複合体粒子の製造方法および当該方法により得られた複合体粒子に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

フッ素系やシラノール系の高分子を超臨界二酸化炭素中に溶解し、化粧品の基材であるタルク粒子などをマスキング（コーティング）することにより、基材の光反射率を変更する技術が知られている（特許文献 1）。この場合、基材の周囲にナノ粒子となったフッ素系高分子の粒を析出させることにより、基材の光反射率を変更することができる一方で、超臨界二酸化炭素中で凝集する酸化亜鉛などの量子ドットとの複合化が困難であることが指摘されている。

## 【0003】

量子ドット複合体粒子の製造方法として、リン脂質二重層を用いる方法（特許文献 2）、ナノシリカを利用する方法（特許文献 3）などが一般的に知られている。

## 【0004】

しかし、このような技術は、製品が蛍光イメージングに利用することが困難なナノ粒子

10

20

30

40

50

のみが対象とされる。ナノ粒子自体の凝集性が高い点も難点である。このため、凝集することなく、かつ蛍光イメージングに利用可能なナノ粒子と複合化した複合体粒子が所望されている。

【0005】

一方、超臨界二酸化炭素に溶解する二種類の有機物を、減圧操作により、数十マイクロメートルの粒子径を有する複合微粒子を生成する研究（非特許文献1）、および高分子を二酸化炭素のような拡散力の大きい高压ガスの存在下で、可塑化することで芯物質と混合し、減圧操作により複合粒子の生成する技術（特許文献4）が知られている。これらは、いずれも急速減圧するノズル近傍にて粒子を生成するが、粘性の高い高分子ポリマーを対象とした場合には適用は困難である。高压セル内で十分大きなせん断力を生じる高速攪拌が困難であり、さらに核粒子に対する被膜物質の重量割合が多くなると、十分なマスクング効果が得られないと考えられるからである。

10

【0006】

超臨界流体を貧溶媒として利用し、複合微粒子を作る方法としては、有機物質に対する超臨界二酸化炭素の溶解力が著しく小さいことを考慮して、他の有機溶剤に目的有機物質を溶解し、その混合物を超臨界二酸化炭素中に投入することで、複合微粒子を生成する技術（非特許文献2および3、ならびに特許文献5～7）などがあるが、これらは、すべて有機物質に対する超臨界流体の低い溶解力を利用したものであり、工業的生産において、大量の二酸化炭素を必要とするため、実用化には至っていない。

20

【0007】

また、特許文献8は、超臨界二酸化炭素を用いたマイクロカプセル化法として、急速膨張法を用いて圧力容器外でマイクロカプセル化を行う方法を記載する。しかし、蛍光ナノ粒子と芯物質である無機マイクロ微粒子の複合化の確率の点で、満足し得る複合体粒子が得られるには至っていない。

【0008】

さらに、コアとなる物質と超臨界二酸化炭素で膨潤させたポリマーとを、流路を交差させて2液を混合するせん断力の小さいスタティックミキサーにて混合することにより複合化する技術が提案されている（特許文献9）。しかし、この技術では、高压容器内において2液を混合するせん断力が小さいため、高粘度となるポリマー高濃度でのポリマーとコア物質の適切な混合が困難であり、高濃度のポリマー混合が必要な系において、複合化率に優れた粒子を得ることは困難であると考えられる。

30

【0009】

蛍光イメージングに利用可能なナノ粒子は、粒子直径がナノメートルのオーダーであるため、生体組織を対象とした手術などにおいては、小さすぎてハンドリングが困難である。そこで、粒子直径が数 $\mu\text{m}$ から数十 $\mu\text{m}$ の微粒子との複合化が所望されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】特許第3469223号公報

【特許文献2】特開2011-184406号公報

【特許文献3】国際公開第2009/072657号

【特許文献4】国際公開第95/21688号

【特許文献5】国際公開第99/59710号

【特許文献6】国際公開第97/31691号

【特許文献7】国際公開第03/04142号

【特許文献8】特開平11-197494号公報

【特許文献9】特表2000-511110号公報

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】R. Thakurら, R. B. Gupta Int. J. Pharm. 308 (2006) p.190-199

40

50

【非特許文献2】P. M. Gallagherら, ACS Symp. Ser. 406, Supercrit. Fluid Sci. Technol. (1989) p.334-354.

【非特許文献3】Bleichら, Int. J. Pharm. 97 (1993) p.111-121

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、上記問題の解決を課題とするものであり、その目的とするところは、生体組織に対する蛍光イメージングによる位置特定機能を備え、かつ生体に有害な有機溶剤を使用することなく得られる量子ドットマイクロ微粒子である複合体粒子の製造方法および当該方法により得られた複合体粒子を提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明においては、酸化亜鉛などの量子ドットで構成されるナノ構造材を、フッ素系高分子のような超臨界二酸化炭素と親和性の高い高分子を用いることにより、例えば、超臨界二酸化炭素中の高速攪拌にて複合化して量子ドットマイクロ微粒子複合体粒子の生成が可能となる。

【0014】

本発明は、超臨界状態または亜臨界状態の高圧流体の存在下にて、 $450\text{ kg/m}^3$ 以上の超臨界流体密度となる温度および圧力条件でナノ粒子と高分子粒子とを混合する工程、を包含する、複合体粒子の製造方法である。

20

【0015】

1つの実施形態では、上記ナノ粒子は蛍光イメージングのための粒子である。

【0016】

1つの実施形態では、上記ナノ粒子は酸化亜鉛である。

【0017】

1つの実施形態では、上記複合体粒子は $120\text{ }\mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有する。

【0018】

1つの実施形態では、上記高分子粒子は、フッ素樹脂、シラノール基含有樹脂およびポリ乳酸からなる群から選択される少なくとも1種の樹脂で構成される粒子である。

【0019】

1つの実施形態では、上記混合工程に、エントレナーとしてエタノールが含有されている。

30

【0020】

1つの実施形態では、上記混合工程は、上記ナノ粒子の凝集を避けるために攪拌下にて行われる。

【0021】

1つの実施形態では、上記混合工程の後、上記容器から上記高圧流体を排出して減圧することにより、相分離を誘起する工程、をさらに包含する。

【0022】

1つの実施形態では、上記混合工程において、上記容器が $35\text{ }\text{kg/cm}^2$ 以上の温度かつ $400\text{ }\text{kg/cm}^2$ 以下の圧力で設定される。

40

【0023】

本発明はまた、上記方法により得られた複合体粒子である。

【発明の効果】

【0024】

本発明によれば、例えば、生体組織に対する蛍光イメージングによる位置特定機能を備え、かつ生体に有害な有機溶剤を使用することなく得られる量子ドットマイクロ微粒子の複合体粒子を製造することができる。本発明によれば、検査試薬、医薬品、手術用補助試薬、イメージングやアッセイ、診断、治療等の医療およびバイオ研究などに利用可能な複合体粒子を提供することができる。さらに、本発明の複合体粒子によれば、蛍光イメージ

50

ング素子となる酸化亜鉛も、さらに媒体として用いる超臨界二酸化炭素も、生体に対する毒性が極めて小さいので、環境に優しいだけでなく、製造コストを大幅に削減することができる。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】実施例1で得られた試料1～3のナノ粒子のそれぞれの粒度分布の分析結果を示すグラフであって、黒四角を結んで構成される曲線が試料1の粒度分布を示し、黒丸を結んで構成される曲線が試料2の粒度分布を示し、そして黒三角を結んで構成される曲線が試料3の粒度分布を示す、グラフである。

【図2】実施例1で得られた複合体粒子の一例を表す、当該粒子の電子顕微鏡写真である。

10

【図3】調製例1～3および実施例1における一連の合成過程において、それぞれ得られた粒子の赤外線分光測定（FT-IR）のスペクトルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0026】

以下、本発明について詳述する。

【0027】

本発明は複合体粒子の製造方法であって、超臨界状態または亜臨界状態の高圧流体の存在下にて、 $450\text{ kg/m}^3$ 以上の超臨界流体密度となる温度および圧力条件でナノ粒子と高分子粒子とが混合される。

20

【0028】

本願明細書において用語「複合体粒子」とは、高分子とナノ粒子とが複合して構成される粒子であって、例えば、蛍光イメージング能を有する量子ドットナノ粒子を高分子で被覆するかおよび/または高分子に内包させることにより、マイクロメートルオーダーの粒子径に加工された粒子；高分子で構成されるマイクロメートルオーダーの微粒子の表面に、蛍光イメージング能を有する量子ドットナノ粒子が分散してなる粒子；ならびに高分子を構成する粒子が凝集して構成される粒子の内部および/または内部に、量子ドットナノ粒子が存在してなる粒子；が挙げられる。

【0029】

本発明に用いられる高分子粒子は、超臨界または亜臨界（以下、「超臨界等」という）の状態にある二酸化炭素中で溶解または膨潤する性質を有する高分子から構成される粒子であって、必ずしも限定されないが、例えば、フッ素樹脂、シラノール基含有樹脂、およびポリ乳酸などのいずれかの高分子から構成される粒子が挙げられる。これらの高分子で構成される粒子のうち、特に超臨界等の流体の存在下、 $35$ 以上で二酸化炭素に溶解する高分子で構成される粒子であることが好ましい。

30

【0030】

本発明に用いられる高分子粒子は、好ましくはマイクロメートルオーダーの粒子径、例えば、 $0.1\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ 、好ましくは $1\ \mu\text{m} \sim 50\ \mu\text{m}$ の粒子径を有する、略球状の粒子である。高分子粒子を構成する粒子径が $0.1\ \mu\text{m}$ を下回ると、複合体を形成できなくなるおそれがある。当該粒子径が $0.01\ \mu\text{m}$ を下回ると、所望でない多分散ナノ粒子となるおそれがある。このような高分子粒子は、当業者に公知の手段を用いて製造され得る。

40

【0031】

本発明に用いられるナノ粒子は、量子ドットナノ粒子であって（以下、「量子ドットナノ粒子」と言うことがある）、好ましくは蛍光イメージング能を有する、すなわち蛍光イメージングのための材料として使用され得る粒子である。このようなナノ粒子の例としては、必ずしも限定されないが、酸化亜鉛、および硫化カドミウムが挙げられる。これらのナノ粒子のうち、特に生体毒性が低いという点で、酸化亜鉛が好ましい。

【0032】

本発明に用いられるナノ粒子はまた、分散性を高めることができるという点で、粒子表

50

面が、ポリメチルメタクリレート（P M M A）などの樹脂、すなわち、超臨界等の流体（例えば、二酸化炭素）への溶解度が低くむしろ量子ドットとの親和性が高い高分子で表面改質がなされていることが好ましい。このような表面改質されたナノ粒子は、当業者に公知の手段を用いて製造され得る。

【 0 0 3 3 】

本発明に用いられるナノ粒子は、好ましくはナノメートルオーダーの粒子径、例えば、4 n m ~ 3 0 n m、好ましくは7 n m ~ 1 6 n mの粒子径を有する、略球状の粒子である。ナノ粒子を構成する粒子径が3 0 n mを上回ると、量子効果が失われるおそれがある。このようなナノ粒子は、当業者に公知の手段を用いて製造され得る。

【 0 0 3 4 】

上記高分子粒子とナノ粒子との混合は、超臨界等の状態の高圧流体の存在下にて行われる。

【 0 0 3 5 】

高圧流体として用いられるガスには、例えば、二酸化炭素、メタン、プロパン、窒素、等が挙げられる。安価でありかつ取り扱いが容易であるとの理由から、二酸化炭素を用いることが好ましい。

【 0 0 3 6 】

本発明においては、さらにエントレーナーとして極性溶媒を用いてもよい。極性溶媒の例としては、エタノールおよび水、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。このような極性溶媒は、人に対してほとんど無害であると考えられるため、特に有用である

【 0 0 3 7 】

さらに、上記高分子粒子とナノ粒子との混合は、4 5 0 k g / m <sup>3</sup> 以上、好ましくは6 5 0 k g / m <sup>3</sup> の超臨界流体密度となる温度および圧力条件で行われる。例えば、上記超臨界等の状態の高圧流体の存在下で、容器内の温度および圧力が所定の値に調整された容器内で、上記高分子粒子およびナノ粒子が混合される。

【 0 0 3 8 】

なお、本発明においては、上記高分子粒子とナノ粒子との混合は、当該ナノ粒子の凝集を避けるために攪拌下にて行われることが好ましい。

【 0 0 3 9 】

本発明において、使用可能な容器としては、サファイヤ製耐圧観察窓を有する高圧セルが挙げられる。当該観察窓を有することによって、製造時の複合体粒子の状態を目視で観察することが一層容易となる。

【 0 0 4 0 】

このような容器内で調整される温度は、例えば、3 0 ~ 9 0 であり、好ましくは3 5 ~ 6 0 である。さらに、容器内で調整される圧力は、例えば、8 M P a ~ 3 0 M P a であり、好ましくは1 0 M P a ~ 1 6 M P a である。

【 0 0 4 1 】

本発明においては、上記高分子粒子とナノ粒子とを混合した後、容器内を超臨界等の状態の流体が存在する温度・圧力に保った状態から減圧することが好ましい。より具体的には、当該容器に設けられたノズル等の減圧手段を用いて減圧が行われる。

【 0 0 4 2 】

上記減圧が行われる際の容器内の初期圧力（すなわち、減圧直前の容器内の圧力）は、超臨界等の流体（例えば、二酸化炭素）が減圧によって効率的に容器外に排出されるという理由から、好ましくは4 0 0 k g / c m <sup>2</sup> 以下であり、より好ましくは7 2 k g / c m <sup>2</sup> ~ 4 0 0 k g / c m <sup>2</sup> であり、さらにより好ましくは1 0 0 k g / c m <sup>2</sup> ~ 2 5 0 k g / c m <sup>2</sup> である。また、上記減圧が行われる際の容器内の温度（すなわち、減圧直前の容器内の温度）は、超臨界等の状態の流体（例えば、二酸化炭素）の液相を生成することなく、減圧を効率的に行うことができるという理由から、減圧開始の温度は、好ましくは3 0 8 . 1 5 K（約3 5 °）以上であり、より好ましくは3 0 8 . 1 5 K（約3 5 °）~ 3 5 3 . 1 5 K（約8 0 °）であり、さらにより好ましくは3 1 3 . 1 5 K（約4 0 °）~

10

20

30

40

50

335.15K(約60 )である。

【0043】

上記のように容器内を減圧することにより、超臨界等の状態の流体および余剰の高分子粒子が相分離を誘起することによって容器外に排出される。これにより、容器内に所望の複合体粒子のみが残存し、当該複合体粒子を効率的に取り出すことができる。

【0044】

このようにして、高分子粒子およびナノ粒子から構成される複合体粒子を製造することができる。本発明の方法により得られた複合体粒子は、例えば、120 $\mu$ m以下、好ましくは1 $\mu$ m~50 $\mu$ mの平均粒子径を有する。

【実施例】

【0045】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

【0046】

(調製例1：酸化亜鉛ナノ粒子の製造)

まず、複合体粒子を得るために使用するナノ粒子として、酸化亜鉛ナノ粒子を以下のようにして製造した。

【0047】

エタノール(和光純薬工業株式会社製)50mLを100mLの三角フラスコに入れ、このエタノールに、酸化亜鉛の原料としてのアセチルアセトナート亜鉛水和物(SIGMA-ALDRICH社製)と、塩基触媒としての水酸化リチウム一水和物(和光純薬工業株式会社製/純度98%以上)とを試料1~3についてそれぞれ表1に示す量で添加して溶解させ、343Kの温度で、攪拌速度900rpmにて2時間攪拌することにより、それぞれ酸化亜鉛ナノ粒子が形成されたエタノール懸濁液を得た。

【0048】

(調製例2：表面改質された酸化亜鉛ナノ粒子の製造)

上記調製例1で得られた試料1~3の酸化亜鉛ナノ粒子のエタノール懸濁液をそれぞれ50 $\mu$ L分取し、各々に、表面改質剤として3-トリメトキシシリルプロピルメタクリレート(TPM)(SIGMA-ALDRICH社製/純度98%)25 $\mu$ Lを添加し、10分間ソニケーションを行った。次いで、各々に、100 $\mu$ Lの蒸留水を添加し、攪拌速度900rpmにて室温で2時間攪拌することによって、表面改質された酸化亜鉛ナノ粒子を含有するエタノール懸濁液を得た。

【0049】

(調製例3：ポリメチルメタクリレート(PMMA)でコーティングされた酸化亜鉛ナノ粒子の製造)

上記調製例2で得られた、表面改質された酸化亜鉛ナノ粒子を含有するエタノール懸濁液(各50mL)に、それぞれコーティング剤としてメタクリル酸メチルモノマー(MMA)(SIGMA-ALDRICH社製/純度98%)2.15 $\mu$ L、ラジカル重合の開始剤として2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)(SIGMA-ALDRICH社製/純度98%)0.02gを順に添加し、攪拌速度600rpmにて343Kの温度で12時間攪拌することにより、MMAモノマーのラジカル重合が行われ、PMMAでコーティングされた酸化亜鉛ナノ粒子を含有するエタノール懸濁液を試料1~3毎に得た。

【0050】

次いで、PMMAがエタノールに不溶である性質を利用して、これらのPMMAでコーティングされたナノ粒子を含む懸濁液50mLを、ロータリーエバポレーターを用いて予め、およそ10分の1の容量までエタノールを揮発させて除去し、その後、適量のエタノールで3回洗浄して不純物を除去した後、これらを遠心分離機に回転速度4000rpmにて1時間かけることにより、酸化亜鉛量子ドットとなるナノ粒子を沈降させた。

【0051】

10

20

30

40

50

なお、沈降した酸化亜鉛量子ドットのナノ粒子を完全に分散させると、凝集した酸化亜鉛ナノ粒子が検出されて量子ドットの正確な粒子径を検出することができないため、後述の測定用のために遠心分離機により沈降させた溶液の上澄み液を分取した。

## 【0052】

上澄み液を分取した後、溶媒を蒸発させて固体を得、試料1～3について、それぞれPMMAでコーティングされた酸化亜鉛のナノ粒子を得た。試料1～3で得られたナノ粒子の平均粒子径を表1に示す。

## 【0053】

## 【表1】

試料	アセチルアセ トナート亜鉛 水和物 (N <sub>1</sub> ) [mmol]	水酸化リチウ ム一水和物 (N <sub>2</sub> ) [mmol]	N <sub>1</sub> : N <sub>2</sub>	得られたナノ 粒子の平均粒 子径[nm]
1	2.0	8.0	1 : 4	5.62
2	4.0	6.0	1 : 1.5	6.68
3	8.0	4.0	1 : 0.5	7.27

10

20

30

## 【0054】

さらに調製例3で得られた試料1～3のナノ粒子のそれぞれの粒度分布の分析結果を図1に示す。ここで、黒四角を結んで構成される曲線は試料1の粒度分布を示し、黒丸を結んで構成される曲線は試料2の粒度分布を示し、そして黒三角を結んで構成される曲線は試料3の粒度分布を示す。

## 【0055】

またさらに、表2に蛍光光度計による励起350nmでの蛍光スペクトルの分析結果(回転速度4000rpm)を示す。

## 【0056】



【表 2】

試料	アセチルアセトナート 亜鉛水和物 ( $N_1$ )[mmol]	水酸化リチウム水和物 ( $N_2$ ) [mmol]	$N_1 : N_2$	極大波長 ( $\lambda_{em}$ ) [nm]	半値幅 [nm]
1	2.0	8.0	1 : 4	497	121.0
2	4.0	6.0	1 : 1.5	520	108.3
3	8.0	4.0	1 : 0.5	525	106.9

10

## 【0057】

なお、本調製例3で得られた試料1～3のナノ粒子の上澄み液について、それぞれブラックライトを照射したところ、試料1の上澄み液は青色の蛍光を発生し、かつ試料2および3の上澄み液は黄緑がかった蛍光を発生していたことを確認した。

20

## 【0058】

(実施例1：複合体粒子の製造)

二酸化炭素を含有する高压容器に、高分子原料(モノマー)として3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-ヘプタデカフルオロデシルアクリレート(HDFDA)(SIGMA-ALDRICH社製)、およびラジカル重合の開始剤として2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)(SIGMA-ALDRICH社製/純度98%)を仕込み、温度60(333K)で圧力20MPaにて、48時間ラジカル重合を行い、得られた生成物をメタノールで数回洗浄し、乾燥することにより、フッ素系高分子であるポリヘプタデカフルオロデシルアクリレート(ポリ(HDFDA))を得た。

30

## 【0059】

次いで、このポリ(HDFDA)2gと、調製例3で得られたPMMAコーティング酸化亜鉛ナノ粒子(試料1)0.2gを、45に保たれた高压容器内に仕込んで混合し、超臨界二酸化炭素を高压ポンプにて、当該高压容器内に導入し、2時間攪拌した。なお、当該混合の際の高压容器の温度は45であり、圧力は150kg/cm<sup>2</sup>であった。

## 【0060】

次いで、高压容器に設置した排出弁を操作し、二酸化炭素を高压容器から徐々に排出することにより、約0.42kg/(cm<sup>2</sup>・分)の速さで減圧操作を行った。高压容器を大気圧下まで減圧した後、高压容器を開け、フッ素系高分子のポリ(HDFDA)と酸化亜鉛ナノ粒子とで構成される複合体微粒子を得た。当該複合体粒子の平均粒子径は20μmであった。

40

## 【0061】

得られた複合体粒子の一例の電子顕微鏡写真を図2に示す。

## 【0062】

図2に示すように、本実施例で得られた複合体粒子は、数十マイクロメートルオーダーの粒子として構成されていることがわかる。

## 【0063】

本実施例で得られた複合体粒子について、蛍光顕微鏡下で観察したところ、青色の蛍光を発生していたことを確認した。これにより、得られた複合体粒子が、酸化亜鉛粒子を含有

50

していたことがわかる。

【0064】

さらに、上記調製例1～3および実施例1における一連の合成過程において、それぞれ得られた粒子の赤外線分光測定 (FT-IR) のスペクトルを図3に示す。

【0065】

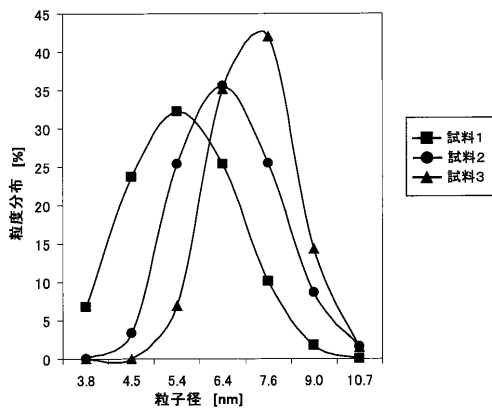
図3に示すように、調製例1～3および実施例1でそれぞれ得られた粒子のスペクトルは、各コーティングが成立していることを示しており、このことから、一連の合成過程において、酸化亜鉛が適切に含有されていたことがわかる。

【産業上の利用可能性】

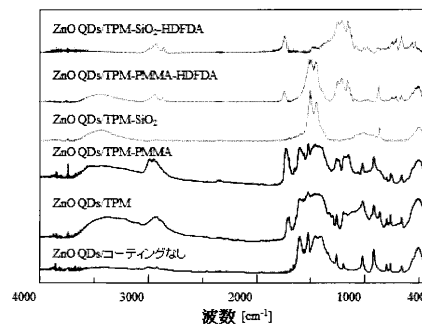
【0066】

本発明によれば、例えば、生体組織に対する蛍光イメージングによる位置特定機能を備え、かつ生体に有害な有機溶剤を使用することなく得られる量子ドットマイクロ粒子の複合体粒子を製造することができる。本発明によれば、検査試薬、医薬品、手術用補助試薬、イメージングやアッセイ、診断、治療等の医療およびバイオ研究などに利用可能な複合体粒子として有用である。

【図1】



【図3】



【図2】

