(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0099553
(43) 공개일자 2012년09월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 49/08* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0009824
(22) 출원일자 2011년01월31일
심사청구일자 2011년01월31일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울 성북구 안암동5가 1
(72) 발명자
김영근
서울특별시 강남구 압구정동 528 한양아파트 72-1109
우준화
서울시 성북구 안암동 5가 1번지 외국인교원기숙사 W445호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다나

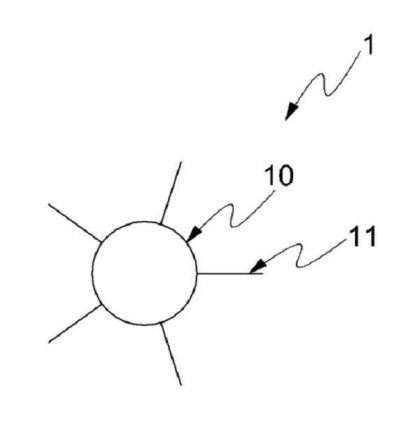
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **생체 적합 온도 내에서 큐리 온도를 가지는 자성 나노입자 및 그 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 생체 적합 온도 내에서 큐리 온도를 가지는 자성 나노입자, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 나노 복합체 및 표적 물질 탐지용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 자성 나노입자는 0℃ 내지 41℃의 온도 범위에서 큐리 온도를 가지기 때문에, 생물제재가 파괴되지 않는 생체 적합 온도 내에서 강자성 및 상자성 특성을 제어할 수 있고, 생물제재의 검지, 분리 및 전달 등의 분야에서 신호 증폭과 같은 강자성 특성이 요구되는 경우에만 그 특성을 활용할 수 있도록 온도를 조절하여 자성 특성을 제어할 수 있다. 이에 따라, 본 발명의 자성 나노입자는 강자성 특성에 따른 부작용을 최소화할 수 있고, 생물제재의 효과적인 검지 및 분리 등에 활용할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

민지현

서울특별시 관악구 신림10동 국제산장아파트 106-1401

이지성

서울특별시 성북구 안암동4가 41-15 도희빌딩 201호

정재호

경기도 수원시 영통구 매탄동 위브하늘채아파트 108동 506호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	20100002191
부처명	한국연구재단
연구사업명	미래유망파이오니아사업
연구과제명	자성천이제어와 영속발광이 가능한 복합기능 마그네틱-포토닉 나노결정 개발
주관기관	고려대학교 산학협력단
연구기간	2010.03.01 ~ 2011.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물을 포함하고,

-80℃ 내지 41℃의 온도 범위에서 퓨리 온도(curie temperature)를 가지는 자성 나노입자.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

퓨리 온도가 0℃ 내지 41℃인 자성 나노입자.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

희토류 금속이 란타넘 계열의 금속인 자성 나노입자.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

2가 금속이 알칼리 토금속 또는 납(Pb)인 자성 나노입자.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

전이금속 산화물이 망간 산화물(manganese oxide)인 자성 나노입자.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

전이금속 산화물 1 몰 분율에 대하여 희토류 금속 0.5 몰 분율 내지 1 몰 분율 및 2가 금속 0.01 몰 분율 내지 0.5 몰 분율을 포함하는 자성 나노입자.

청구항 7

(a) 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체 및 전이금속 산화물의 전구체를 환원시키고, 자성 나노입자를 형성하는 단계; 및

(b) 상기 자성 나노입자를 열처리 하는 단계를 포함하는,

제 1 항에 따른 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

(a) 단계 이전에 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체, 전이금속 산화물의 전구체 및 환원제를 용매에 용해시켜, 80℃ 내지 130℃로 가열하고, 상기 온도에서 1 시간 내지 2 시간 동안 균일하게 혼합하는 단계를 추가로 포함하는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

혼합 용액의 제조 단계에서 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체, 전이금속 산화물의 전구체 및 환원제와 함께 계면 활성제를 용매에 추가로 용해시키는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

환원은 혼합 용액을 220℃ 내지 300℃로 가열하고, 상기 온도에서 1 시간 내지 2 시간 동안 유지시킴으로써 수행되는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 11

제 8 항에 있어서,

자성 나노입자의 형성은 혼합 용액을 상온으로 냉각시킴으로써 수행되는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 12

제 7 항에 있어서,

(a) 단계 이후, 원심 분리 및 자성 분리를 이용하여 자성 나노입자를 세척하는 단계를 추가로 포함하는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 13

제 7 항에 있어서,

(b) 단계는 자성 나노입자를 300℃ 내지 1000℃로 가열하고, 상기 온도에서 1 시간 내지 13 시간 동안 유지함으로써 수행되는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

(b) 단계는 비활성 기체 분위기 하에서 수행되는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

(b) 단계는 외부 자기장 하에서 수행되는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 16

제 7 항에 있어서,

(b) 단계 이전에 자성 나노입자를 세라믹 물질 또는 반도체 물질로 코팅하는 단계를 추가로 포함하는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 17

제 7 항에 있어서,

(b) 단계 이전에 자성 나노입자를 나노틀에 충진하는 단계를 추가로 포함하는 자성 나노입자의 제조 방법.

청구항 18

제 1 항에 따른 자성 나노입자; 및

상기 자성 나노입자의 표면에 결합된 생물 제재를 포함하는 나노 복합체.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

생물 제재는 항원, 항체, 단백질 및 생체적합성 고분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 나노 복합체.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

생체적합성 고분자는 폴리알킬렌글리콜, 폴리에테르이미드, 폴리비닐피롤리돈, 친수성 비닐계 고분자 및 상기 중 2 이상의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 나노 복합체.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

공중합체가 폴리에틸렌글리콜(PEG)-폴리프로필렌글리콜(PPG)-폴리에틸렌글리콜(PEG)의 블록 공중합체 또는 폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)의 블록 공중합체인 나노 복합체.

청구항 22

제 1 항에 따른 자성 나노입자 또는 제 18 항에 따른 나노 복합체; 및

자성체-항체 복합체를 포함하는 표적 물질 탐지용 조성물.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

자성 나노입자 또는 나노 복합체의 표면에는 검출 수단이 결합되어 있는 표적 물질 탐지용 조성물.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

검출 수단은 형광 물질 또는 양자점(quantum dot)인 표적 물질 탐지용 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

형광 물질은 로다민과 그의 유도체, 플루오레신과 그의 유도체, 쿠마린과 그의 유도체, 아크리딘과 그의 유도체, 피렌과 그의 유도체, 에리트로신과 그의 유도체, 에오신과 그의 유도체, 및 4-아세트아미도-4′ -이소티오시아나토스틸벤-2,2′ 디설폰산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 표적 물질 탐지용 조성물.

청구항 26

제 22 항에 있어서,

표적 물질은 단백질, DNA 및 RNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 표적 물질 탐지용 조성물.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

단백질은 PSA(prostate specific antigen),CEA(carcinoembryonic antigen) MUC1, AFP(alpha fetoprotein), CA 15-3(carbohydrate antigen 15-3), CA 19-9(carbohydrate antigen 19-9), CA 125(carbohydrate antigen 125), PSAF(free prostate specific antigen), PSAC(prostate specific antigen-a1-anticymotrypsin comple), PAP(prostatic acid phosphatase), hTG(human thyroglobulin), HCGb(human chorionic gonadotropin beta), Ferr(ferritin), NSE(neuron specific enolase, IL-2(interleukin 2), IL-6(interleukin 6), B2M(beta 2 macroglobulin) 및 A2M(alpha 2 macroglobulin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 표적 물질 탐지용 조성물.

청구항 28

제 23 항에 따른 표적 물질 탐지용 조성물을 생체 또는 시료에 투여하는 단계; 및 상기 생체 또는 시료로부터 자성 나노입자 또는 나노 복합체에 의해 발산되는 신호를 감지하여 영상을 수득하는 단계를 포함하는, 생체 또

는 시료의 영상 수득 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 생체 적합 온도 내에서 큐리 온도를 가지는 자성 나노입자, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 나노 복합체, 표적 물질 탐지용 조성물 및 생체 또는 시료의 영상 수득 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 자성 나노입자를 활용한 생물제재의 검지는 사용이 간편하고, 검지되는 세포 등의 손상이 상대적으로 적기 때문에 많은 관심을 받고 있다. 최근에는 자성 기반 생물제재 검지의 민감도 향상을 위하여 자성 나노입자의 자화값을 향상시키는 것과 같은 연구가 진행되고 있다. 이와 더불어, 자성 나노입자를 활용한 검지 장치 이외에도 생물제재의 검지 및 신호 증폭을 위하여 바이오틴-아비딘(biotin-avidin) 결합을 활용한 검지 장치를 사용하기도 하는데, 상기 검지 장치는 비특이적 반응이 많아, 신호 잡음이 크다는 단점을 가지고 있다.

[0003] 한편, 자성 나노입자의 바이오 메디컬 응용에 있어서, 가장 문제가 되는 것은 자성 나노입자 상호 간의 응집 현상(agglomeration)이다. 자성 나노입자를 생체 내에 활용하는 경우, 상기 응집 현상은 혈관 등에서 침전을 일으켜 혈전증(thrombosis)을 유발할 가능성이 있을 뿐만 아니라, 결과적으로 외부에 노출된 자성 나노입자의 표면적을 감소시킴에 따라 자성 나노기반의 진단/약물전달/치료제의 효율이 저하되기도 한다. 특히, in vitro(체외)에서 활용되는 자성 나노입자 기반의 진단 시스템의 경우에도, 자성 나노입자 상호 간의 응집 현상은 항원-항체 반응과 같은 생화학적 반응을 방해하여 신호 잡음의 증대를 야기할 수 있고, 진단 효율의 감소를 가져올 수 있다.

[0004] 이에 따라, 비특이적 반응을 감소시키고, 검출 신호의 민감도를 향상시켜 신호 대 잡음비(신호 정제)를 향상시켜 줄 수 있는 자성 나노입자의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 생체 적합 온도 내에서 큐리 온도를 가지는 자성 나노입자, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 나노 복합체, 표적 물질 탐지용 조성물 및 생체 또는 시료의 영상 수득 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위한 수단으로서, 희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물을 포함하고, -80 ℃ 내지 41℃의 온도 범위에서 큐리 온도(curie temperature)를 가지는 자성 나노입자를 제공한다.

[0007] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위한 다른 수단으로서, (a) 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체 및 전이금속 산화물의 전구체를 환원시키고, 자성 나노입자를 형성하는 단계; 및 (b) 상기 자성 나노입자를 열처리 하는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 자성 나노입자의 제조 방법을 제공한다.

[0008] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위한 또 다른 수단으로서, 본 발명에 따른 자성 나노입자; 및 상기 자성 나노입자의 표면에 결합된 생물 제재를 포함하는 나노 복합체를 제공한다.

[0009] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위한 또 다른 수단으로서, 본 발명에 따른 자성 나노입자 또는 본 발명에 따른

나노 복합체; 및 자성체-항체 복합체를 포함하는 표적 물질 탐지용 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위한 또 다른 수단으로서, 본 발명에 따른 표적 물질 탐지용 조성물을 생체 또는 시료에 투여하는 단계; 및 상기 생체 또는 시료로부터 자성 나노입자 또는 나노 복합체에 의해 발산되는 신호를 감지하여 영상을 수득하는 단계를 포함하는, 생체 또는 시료의 영상 수득 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0011] 본 발명의 자성 나노입자는 0℃ 내지 41℃의 온도 범위에서 큐리 온도를 가지기 때문에, 생물제재가 파괴되지 않는 생체 적합 온도 내에서 강자성 및 상자성 특성을 제어할 수 있고, 생물제재의 검지, 분리 및 전달 등의 분야에서 신호 증폭과 같은 강자성 특성이 요구되는 경우에만 그 특성을 활용할 수 있도록 온도를 조절하여 자성 특성을 제어할 수 있다. 이에 따라, 본 발명의 자성 나노입자는 강자성 특성에 따른 부작용을 최소화할 수 있고, 생물제재의 효과적인 검지 및 분리 등에 활용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 일 구체예에 따른 나노 복합체를 나타내는 도면이다.

도 2는 검출 수단이 결합되어 있는 본 발명의 일 구체예에 따른 자성 나노입자를 나타내는 도면이다.

도 3은 검출 수단이 결합되어 있는 본 발명의 다른 구체예에 따른 나노 복합체를 나타내는 도면이다.

도 4는 본 발명의 일 구체예에 따른 표적 물질 탐지용 조성물을 이용한 표적 물질의 탐지 과정을 나타내는 모식도이다.

도 5는 본 발명의 일 구체예에 따른 자성 나노입자의 고분해능 투과전자현미경(TEM) 사진을 나타낸다.

도 6은 본 발명의 일 구체예에 따른 자성 나노입자의 X-선 회절(XRD) 패턴을 나타내는 그래프이다.

도 7은 본 발명의 일 구체예에 따른 자성 나노입자의 자화값-온도(M-T) 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물을 포함하고, -80℃ 내지 41℃의 온도 범위에서 큐리 온도(curie temperature)를 가지는 자성 나노입자에 관한 것이다.

[0014] 이하, 본 발명의 자성 나노입자를 구체적으로 설명한다.

[0015] 본 발명의 자성 나노입자는 희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물을 포함할 수 있고, -80℃ 내지 41℃의 온도 범위, 바람직하게는 생체 적합 온도인 0℃ 내지 41℃의 온도 범위, 보다 바람직하게는 10℃ 내지 40℃의 온도 범위에서 큐리 온도를 가질 수 있다.

[0016] 본 발명에서 사용되는 용어인 『큐리 온도』는 강자성체가 온도의 상승에 따라 자성을 상실하게 되는 임계 온도로서, 강자성체는 큐리 온도 이상에서는 상자성 특성을 가지게 된다.

[0017] 본 발명의 자성 나노입자는 생체 적합 온도 범위 내에서 큐리 온도를 가지기 때문에, 생물제재가 파괴되지 않는 온도 범위 내에서 상기 자성 나노입자의 강자성 및 상자성 특성을 제어할 수 있다.

[0018] 본 발명의 자성 나노입자는 그 평균 직경이 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 1 nm 내지 500 nm, 바람직하게는 10 nm 내지 300 nm, 보다 바람직하게는 20 nm 내지 100 nm 일 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명의 자성 나노입자는 그 형태가 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 구형, 선형, 원통형, 평면형 및 이들의 복합형 일 수 있다.

[0020] 본 발명에서 상기 희토류 금속의 예로는, Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb 또는 Lu 등을 들 수 있고, 바람직하게는 La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb 또는 Lu 등의 란타넘 계열의 금속을 들 수 있으며, 보다 바람직하게는 La 또는 Nd 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0021] 본 발명에서 상기 2가 금속의 예로는, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra, Pb, V, Nb, Ta, Zn, Cd 또는 Hg 등을 들 수 있고, 바람직하게는 Be, Mg, Ca, Sr, Ba 또는 Ra 등의 알칼리 토금속; 또는 Pb 등을 들 수 있으며, 보다 바람직하게는 Sr, Ba, Ca 또는 Pb 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0022] 본 발명에서 전이 금속 산화물의 예로는 Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au 및 Hg로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 금속의 산화물일 수 있고, 바람직하게는 망간 산화물(manganese oxide)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0023] 본 발명의 자성 나노입자는 전이금속 산화물 1 몰 분율에 대하여 희토류 금속 0.5 몰 분율 내지 1 몰 분율 및 2가 금속 0.01 몰 분율 내지 0.5 몰 분율을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 자성 나노입자는 상기와 같은 범위 내에서 각 성분의 몰 분율을 제어함으로써, 자성 나노입자의 큐리 온도를 -80℃ 내지 41℃로 조절할 수 있다.

[0024] 본 발명의 자성 나노입자는 추가 기능을 위하여 다른 물질과 함께 구조체를 구성할 수 있다. 상기 구조체의 종류는 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 코어쉘(coreshell) 구조, 덤벨(dumbbell) 구조, 클러스터(cluster) 구조, 박막 구조, 합금 구조, 다층 나노선(multilayered nanowire) 또는 이들의 복합 구조체 등 일 수 있다. 이 때, 상기 자성 나노입자와 함께 구조체를 구성하는 다른 물질로는 그 사용 목적에 따라, 실리카, 세라믹 물질, 유기체, 금속 물질, 자성 물질, 고분자 또는 반도체 물질 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 본 발명에서 상기 코어쉘 구조의 경우, 본 발명에 따른 자성 나노입자가 코어부를 형성하고, 상기 다른 물질로 코어부를 둘러싸는 쉘부를 형성할 수 있고, 그 반대로 상기 다른 물질로 코어부를 형성하고, 본 발명에 따른 자성 나노입자로 쉘부를 형성할 수도 있다. 이 때, 상기 코어쉘 구조에서 쉘부는 기공을 가지고 있어, 다공성 코어쉘 형태일 수도 있다. 본 발명에서 상기 다공성 코어쉘의 경우, 약물 등을 담지시킬 수 있어, 약물 전달체로서 활용할 수 있다.

[0026] 본 발명에서 상기 덤벨 구조의 경우, 덤벨의 한 쪽은 본 발명에 따른 자성 나노입자로 구성되고, 다른 한 쪽은 자성 물질, 금속 물질, 고분자, 세라믹 또는 반도체 물질 등 사용 목적에 따라, 다른 물질로 구성될 수 있다.

[0027] 본 발명에서 상기 다층 나노선 구조의 경우, 본 발명에 따른 자성 나노입자 및 다른 물질, 예를 들면, 금(Au)이 교대로 형성되어 다층 구조를 가지는 나노선일 수 있다.

[0028] 본 발명에서 상기 박막 구조의 경우, 본 발명에 따른 자성 나노입자가 하나의 박막을 구성하고, 다른 물질로 구성된 박막이 상기 본 발명에 따른 자성 나노입자로 구성된 박막과 층상 구조를 형성할 수 있다.

[0029] 또한, 사용 목적에 따라 상기 구조가 복합적으로 구성된 구조체, 예를 들면, 박막 구조 상에 1차원 나노선 구조가 돌출되어 있는 구조체 또는 나노선에 구형 나노입자가 부착된 구조체 등이 사용될 수 있다.

[0030] 본 발명은 또한, (a) 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체 및 전이금속 산화물의 전구체를 환원시켜 자성 나노입자를 형성하는 단계; 및 (b) 상기 자성 나노입자를 열처리 하는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 자성 나노입자의 제조 방법에 관한 것이다.

[0031] 본 발명에 따른 자성 나노입자를 제조하기 위하여, 우선 (a) 단계 이전에 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체, 전이금속 산화물의 전구체 및 환원제를 용매에 용해시켜, 80℃ 내지 130℃의 온도로 가열하고, 상기 온도에서 1 시간 내지 2 시간 동안 균일하게 혼합하는 단계를 수행할 수 있다.

[0032] 본 발명에서 상기 희토류 금속의 전구체의 종류는 특별히 한정되지 않고, 전술한 희토류 금속을 포함하고, 산화-환원 반응을 통해 환원되어 희토류 금속이 될 수 있는 것이라면 제한 없이 가능하다. 본 발명에서는 희토류 금속의 전구체로서 란타넘 아세틸아세토네이트(Lanthanum acetylacetonate, $La(acac)_3$) 또는 란타넘 니트레이트 ($La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$) 등을 들 수 있고, 바람직하게는 란타넘 아세틸아세토네이트를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] 본 발명에서 상기 2가 금속의 전구체의 종류는 특별히 한정되지 않고, 전술한 2가 금속을 포함하고, 산화-환원 반응을 통해 환원되어 2가 금속이 될 수 있는 것이라면 제한 없이 가능하다. 본 발명에서는 2가 금속의 전구체로서 스트론튬 아세틸아세토네이트(Strontium acetylacetonate, $Sr(acac)_3$) 또는 스트론튬 아세테이트 ($Sr(CH_3COO)_2$) 등을 들 수 있고, 바람직하게는 스트론튬 아세틸아세토네이트를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것

은 아니다.

[0034] 본 발명에서 상기 전이금속 산화물의 전구체의 종류는 특별히 한정되지 않고, 전술한 전이금속을 포함하고, 산화-환원 반응을 통해 환원되어 전이금속 산화물이 될 수 있는 것이라면, 제한 없이 가능하다. 본 발명에서는 전이금속 산화물의 전구체로서 망가니즈 아세틸아세토네이트(Manganese acetylacetonate, $Mn(acac)_3$) 또는 망가니즈 아세테이트($Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$) 등을 들 수 있고, 바람직하게는 망가니즈 아세틸아세토네이트를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명에서 상기 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체 및 전이금속 산화물의 전구체의 몰 분율은 전술한 바와 동일하다.

[0036] 본 발명에서 상기 환원제는 희토류 금속 전구체, 2가 금속의 전구체 및 전이금속 산화물의 전구체를 각각 산화-환원 반응을 통해 환원시켜 희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물이 하나의 나노 입자로 응집될 수 있도록 도와 준다.

[0037] 본 발명에서 상기 환원제의 종류는 특별히 한정되지 않고, 희토류 금속 전구체, 2가 금속의 전구체 및 전이금속 산화물의 전구체를 모두 환원시킬 수 있는 것이라면 제한 없이 가능하다. 본 발명에서는 예를 들면, 상기 환원제로서 1,2-헥사데카네디올(1,2-hexadecanediol) 등을 들 수 있 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 본 발명에서 상기 환원제의 함량은 특별히 한정되지 않고, 상기 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체 및 전이금속 산화물의 전구체를 모두 환원 시킬 수 있는 함량 범위 내에서 적절히 선택될 수 있다.

[0039] 본 발명에서 상기 용매의 종류는 특별히 한정되지 않고, 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체, 전이금속 산화물의 전구체 및 환원제를 용해시킬 수 있는 것이라면 제한 없이 가능하다. 본 발명에서는 예를 들면, 탄소수 1 내지 12의 알킬기를 가지는 알킬에테르, 탄소수 6 내지 18의 아릴기를 가지는 아릴에테르, 탄소수 7 내지 21의 아랄킬에테르 또는 탄소수 2 내지 12의 알케닐기를 가지는 알케닐에테르 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0040] 본 발명에서 상기 용매의 함량은 특별히 한정되지 않고, 상기 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체, 전이금속 산화물의 전구체 및 환원제를 모두 용해시킬 수 있는 함량 범위 내에서 적절히 선택될 수 있다.

[0041] 본 발명에서 상기 혼합 용액의 제조 단계에서 가열 온도가 80℃ 미만이면, 용매 내에서 상기 성분의 혼합이 균일하지 못할 우려가 있고, 130℃를 초과하면, 전구체 또는 환원제 등이 미리 반응할 우려가 있다. 또한, 상기 가열 온도의 유지 시간을 상기와 같이 조절함으로써, 혼합 용액의 각 성분이 균일하게 혼합되도록 할 수 있다.

[0042] 본 발명의 상기 혼합 용액의 제조 단계에서 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체, 전이금속 산화물의 전구체 및 환원제와 함께 계면 활성제를 용매에 추가로 용해시킬 수 있다.

[0043] 본 발명의 상기 혼합 용액의 제조 단계에서 계면 활성제를 용매에 추가로 용해시키는 경우, 자성 나노입자의 수용액 상태에서의 분산성을 향상시킬 수 있고, 생물제재에 대한 친화성을 향상시킬 수 있다.

[0044] 본 발명에서 상기 계면 활성제의 종류는 특별히 한정되지 않고, 양친매성을 나타내는 물질이라면 제한 없이 가능하다. 본 발명에서는 계면 활성제의 예로써, 폴리알킬렌글리콜, 폴리에테르이미드, 폴리비닐피롤리돈, 친수성 비닐계 고분자 및 상기 중 2 이상의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0045] 본 발명에서 상기 계면 활성제로서, 공중합체가 사용되는 경우에는 폴리에틸렌글리콜(PEG)-폴리프로필렌글리콜(PPG)-폴리에틸렌글리콜(PEG)의 블록 공중합체 또는 폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)의 블록 공중합체가 바람직할 수 있다.

[0046] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법은 상기와 같이, 혼합 용액을 제조한 후, 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체 및 전이금속의 전구체를 환원시키는 단계를 수행할 수 있다. 상기 혼합 용액에 포함된 전구체 성분 및 환원제는 산화-환원 반응을 통해 환원제는 산화되고, 상기 각각의 전구체 성분들은 희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물로 각각 환원될 수 있다.

[0047] 구체적으로 본 발명에서 상기 환원시키는 단계는 상기 혼합 용액을 220℃ 내지 300℃로 가열하고, 상기 온도에서 1 시간 내지 2 시간 동안 유지시킴으로써 수행될 수 있다. 상기 환원 단계에서 가열 온도가 220℃ 미만이면, 전구체 성분과 환원제의 산화-환원 반응이 미미할 우려가 있고, 300℃를 초과하면, 나노입자의 응집 현상이 발

생할 우려가 있다. 또한, 상기 가열 온도의 유지 시간을 상기와 같이 조절함으로써, 각각의 전구체 성분의 환원이 원활히 이루어질 수 있도록 할 수 있다.

[0048] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법은 혼합 용액에 포함된 각각의 전구체 성분을 희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물로 환원시키고, 이를 냉각시켜 자성 나노입자를 형성하는 단계를 수행할 수 있다.

[0049] 상기와 같이, 각각의 전구체 성분을 희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물로 환원시키고, 이를 냉각시키게 되면, 냉각 과정에서 희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물이 서로 응집되면서 나노 크기의 입자를 형성할 수 있다. 본 발명에서 상기 냉각 온도는 특별히 한정되지 않고, 상기 나노 크기의 입자가 형성될 수 있는 온도라면 제한이 없지만, 바람직하게는 상온으로 냉각시킬 수 있다.

[0050] 본 발명에서 상기 혼합 용액을 냉각 시키는 방법은 특별히 한정되지 않고, 이 분야에서 통상적으로 사용될 수 있는 수단이라면 제한 없이 사용할 수 있다.

[0051] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법에서, 상기 (a) 단계는 아르곤 가스 등의 불활성 가스 분위기에서 수행될 수 있다. 상기 (a) 단계를 불활성 가스 분위기에서 수행함으로써, 전구체 성분 또는 자성 나노입자의 예상밖의 산화를 방지할 수 있다.

[0052] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법은 상기 (a) 단계 이후, 원심 분리 및 자성분리를 이용하여 (a) 단계에서 형성된 자성 나노입자를 세척하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0053] 구체적으로, 상기 (a) 단계 이후, 무수 에탄올(anhydrous ethanol)을 상기 자성 나노입자에 첨가하고, 원심 분리 및 자성 분리를 수행함으로써, 전구체 성분 및 환원제의 잔여물을 제거하고, 자성 나노입자만을 분리할 수 있다.

[0054] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법은 (b) 상기 자성 나노입자를 열처리 하는 단계를 포함할 수 있다. 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법은 상기 (b) 단계를 수행함으로써, 자성 나노입자의 결정화도를 향상시킬 수 있고, 이에 따라 큐리 온도가 0℃ 내지 41℃인 자성 나노입자를 제조할 수 있다.

[0055] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법에서 상기 (b) 단계는 상기 자성 나노입자를 가열로에서 300℃ 내지 1000℃로 가열하고, 상기 온도에서 1 시간 내지 13 시간 동안 유지함으로써 수행될 수 있다. 상기 가열로의 종류는 특별히 한정되지 않고, 이 분야에서 통상적으로 사용되는 수단을 모두 사용할 수 있다. 본 발명에서는 상기 가열로의 예로써, 세라믹 용기를 사용하였으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 열처리 단계에서 가열 온도가 300℃ 미만이면, 열처리 효과가 미미할 우려가 있고, 1000℃를 초과하면, 과량의 열 소비로 인한 원가 상승의 원인될 우려가 있다. 또한, 상기 가열 온도의 유지 시간은 바람직하게는 2 시간 내지 12 시간일 수 있고, 상기와 같이 제어함으로써, 자성 나노입자의 결정화도를 향상시킬 수 있다.

[0056] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법에서, 상기 (b) 단계는 자성 나노입자의 산화 정도를 조절하기 위하여 비활성 기체, 예를 들면, 아르곤 가스 또는 질소 가스 등이 충진된 가열로에서 수행될 수 있다.

[0057] 또한, 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법에서, 상기 (b) 단계는 자성 나노입자의 자성 특성을 조절하기 위하여, 외부 자기장이 설치된 가열로에서 수행될 수 있다. 상기 외부 자기장의 종류는 특별히 한정되지 않고, 이 분야에서 통상적으로 사용되는 모든 자기장을 제한 없이 사용할 수 있고, 외부 자기장의 세기 또한 필요에 따라 적절히 선택될 수 있다.

[0058] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법은 (b) 단계 수행에 따른 자성 나노입자의 소결을 방지하기 위하여, (b) 단계 이전에 자성 나노입자를 코팅 물질로 코팅하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 자성 나노입자를 코팅하는 코팅 물질의 종류는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 세라믹 물질; 또는 산화아연, 산화마그네슘 또는 산화알루미늄 등의 반도체 물질 등이 사용될 수 있다.

[0059] 본 발명에서 (b) 단계 이전에 자성 나노입자를 코팅 물질로 코팅하는 방법은 특별히 한정되지 않고, 이 분야에서 통상적으로 사용되는 모든 수단을 사용할 수 있지만, 바람직하게는 열 분해법을 이용할 수 있다.

[0060] 상기와 같이, (b) 단계 이전에 자성 나노입자를 코팅 물질로 코팅하는 단계를 수행하는 경우에는 (b) 단계 이후, 자성 나노입자를 피복하고 있는 코팅 물질을 제거하기 위하여, 산성 또는 염기성 용액으로 처리할 수 있고, 이를 세척한 후, 원심 분리 등의 방법을 이용하여 본 발명에 따른 자성 나노입자를 분리해 낼 수 있다.

[0061] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법은 (b) 단계 수행에 따른 자성 나노입자의 소결을 방지하기 위한 또 다른 수단으로서, (b) 단계 이전에 자성 나노입자를 나노틀에 충진하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. (a) 단계에서

제조된 자성 나노입자를 나노틀에 충진시킨 후, 이를 가열로에 넣고, 열처리를 수행할 경우, 자성 나노입자가 열처리 과정 중 소결 되는 것을 방지할 수 있다. (a) 단계에서 제조된 자성 나노입자를 나노틀에 충진하는 방법은 대한민국 공개특허 제10-2004-0084468호에 기재된 방법에 의할 수 있다.

[0062] 상기와 같이, (b) 단계 이전에 자성 나노입자를 나노틀에 충진하는 단계를 수행하는 경우에는 (b) 단계 이후, 크롬산 용액 또는 수산화나트륨 용액 등을 이용하여 나노틀을 용해시켜, 자성 나노입자만을 추출할 수 있다.

[0063] 본 발명의 자성 나노입자의 제조 방법은 (b) 단계를 수행함에 따라 발생할 수 있는 일부 소결된 자성 나노입자를 제거하기 위하여, 레이저 처리 또는 초음파 처리 등의 일부 소결된 자성 나노입자의 분리 공정을 추가로 수행할 수 있다.

[0064] 본 발명은 또한, 전술한 본 발명에 따른 자성 나노입자; 및 상기 자성 나노입자의 표면에 결합된 생물 제재를 포함하는 나노 복합체에 관한 것이다.

[0065] 본 발명의 나노 복합체에 포함되는 자성 나노입자에 관한 구체적인 내용은 전술한 바와 동일하다.

[0066] 첨부된 도 1 은 본 발명의 일 구체예에 따른 나노 복합체를 나타내는 도면이다. 도 1 에 나타난 바와 같이, 본 발명의 나노 복합체(1)는 자성 나노입자(10) 및 상기 자성 나노입자(10)의 표면에 결합된 생물 제재(11)를 포함할 수 있다.

[0067] 본 발명에서 상기 자성 나노입자의 표면에 결합된 생물 제제의 종류는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 항원, 항체, 단백질 또는 생체적합성 고분자 등 일 수 있다.

[0068] 본 발명에서 상기 항원, 항체 및 단백질의 종류는 특별히 한정되지 않고, 이 분야에서 통상적으로 표적 물질 탐지용으로 사용될 수 있는 것이라면 제한 없이 사용할 수 있다.

[0069] 본 발명에 따른 자성 나노입자의 표면에 상기 항원, 항체 및 단백질 등을 도입하는 방법은 당업계에서 잘 알려진 공지의 방법에 의할 수 있다. 본 발명에서는 예를 들면, 본 발명에 따른 자성 나노입자의 표면을 금(Au)으로 코팅한 후, 상기 금 코팅면에 티올(thiol)기를 도입함으로써, 항원, 항체 및 단백질 등을 도입할 수 있고, 본 발명에 따른 자성 나노입자의 표면에 후술하는 방법으로 생체적합성 고분자를 부착하고, 상기 생체적합성 고분자의 말단에 존재하는 작용기와 특정 작용기를 결합시켜 항원, 항체 및 단백질 등을 도입할 수도 있다.

[0070] 본 발명에 따른 자성 나노입자의 표면에 결합된 항원, 항체 및 단백질 등은 표적 물질의 탐지 및 분리, 예를 들면, 표적 단백질의 탐지 및 정량 등에 사용될 수 있다.

[0071] 본 발명에서 상기 자성 나노입자의 표면에 결합된 생체적합성 고분자는 자성 나노입자의 수용액 상태에서의 분산성을 향상시킬 수 있고, 생물제재에 대한 친화성을 향상시킬 수 있다.

[0072] 본 발명에서 상기 생체적합성 고분자의 종류는 특별히 한정되지 않고, 양친매성을 나타내는 물질이라면 제한 없이 가능하다. 본 발명에서는 생체적합성 고분자의 예로써, 폴리알킬렌글리콜, 폴리에테르이미드, 폴리비닐피롤리돈, 친수성 비닐계 고분자 및 상기 중 2 이상의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0073] 본 발명에서 상기 생체적합성 고분자로서, 공중합체가 사용되는 경우에는 폴리에틸렌글리콜(PEG)-폴리프로필렌글리콜(PPG)-폴리에틸렌글리콜(PEG)의 블록 공중합체 또는 폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)의 블록 공중합체가 바람직할 수 있다.

[0074] 본 발명에서 본 발명에 따른 자성 나노입자의 표면에 생체적합성 고분자를 도입하는 방법은 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 전술한 본 발명에 따른 자성 나노입자의 제조 방법의 (a) 단계를 수행함에 있어서, 희토류 금속의 전구체, 2가 금속의 전구체, 전이금속 산화물의 전구체 및 환원제와 함께 생체적합성 고분자를 용매에 용해시켜 혼합 용액을 제조하고, (b) 단계를 동일하게 수행함으로써, 표면에 생체적합성 고분자가 결합된 자성 나노입자를 제조할 수 있다.

[0075] 본 발명의 나노 복합체를 제조함에 있어서, 안정제인 올레일아민($C_9H_{18}=C_9H_{17}NH_2$) 또는 올레산($C_9H_{18}=C_8H_{15}COOH$) 등을 상기 용매에 첨가할 수 있다.

[0076] 본 발명은 또한, 본 발명에 따른 자성 나노입자 또는 본 발명에 따른 나노 복합체; 및 자성체-항체 복합체를 포함하는 표적 물질 탐지용 조성물에 관한 것이다.

[0077] 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물에 포함되는 자성 나노입자 또는 나노 복합체에 관한 구체적인 내용은 전술한 바와 동일하다.

[0078] 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물에 포함되는 자성 나노입자 또는 나노 복합체의 표면에는 검출 수단이 결합되어 있을 수 있다.

[0079] 첨부된 도 2 는 표면에 검출 수단이 결합되어 있는 본 발명의 자성 나노입자를 나타내는 도면이다. 도 2 에 나타난 바와 같이, 본 발명의 자성 나노입자(10)의 표면에 검출 수단(12)이 결합되어 표적 물질 탐지용 조성물로서 이용될 수 있다.

[0080] 첨부된 도 3 은 표면에 검출 수단이 결합되어 있는 본 발명의 나노 복합체를 나타내는 도면이다. 도 3 에 나타난 바와 같이, 본 발명의 나노 복합체(2)의 표면에 검출 수단(12)이 결합되어 표적 물질 탐지용 조성물로서 이용될 수 있다.

[0081] 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물은 일 구체예에서, 일라이저(ELASA)법 또는 웨스턴블랏(Western blot)법과 같이, 특정 항원, 예를 들면, 특정 단백질 또는 특정 세포 등의 유무 또는 그 양을 알기 위해 사용될 수 있다.

[0082] 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물은 표적 물질이 존재하는 경우, 자성체-항체 복합체 중 항체가 상기 표적 물질과 항원-항체 반응을 통해 결합을 형성할 수 있다.

[0083] 구체적으로, 항원인 표적 물질을 기판 등에 고정시키고, 그 위에 상기 표적 물질과 항원-항체 반응을 일으킬 수 있는 자성체-항체 복합체를 포함하는 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물을 피복할 경우, 상기 표적 물질과 자성체-항체 복합체의 항체 부분이 항원-항체 반응을 통해 표적 물질-항체-자성체로 구성되는 하나의 복합체를 형성할 수 있다.

[0084] 또한, 표면에 검출 수단이 결합되어 있는 자성 나노입자 또는 나노 복합체는 큐리 온도 이상으로 온도를 유지시킬 경우, 자성을 상실하여 서로 응집되지 않고, 조성물 내에서 골고루 분산되어 있다. 그러나, 표적 물질-항체-자성체로 구성되는 복합체가 형성되는 경우, 큐리 온도 이하로 온도를 조절하면, 상기 자성 나노입자 또는 나노 복합체는 다시 강자성체가 되어 표적 물질-항체-자성체로 구성되는 복합체의 자성체 부분과 인력이 작용되어, 응집 현상이 일어날 수 있다.

[0085] 이 경우, 상기 표적 물질 탐지용 조성물을 세척하게 되면, 표적 물질-항체-자성체로 구성되는 복합체와 함께 응집되어 있지 않는 개개의 자성 나노입자 또는 나노 복합체는 세척 시 제거될 수 있다.

[0086] 이에 따라, 표적 물질-항체-자성체-자성 나노입자-검출 수단으로 이루어진 거대 복합체 또는 표적 물질-항체-자성체-나노 복합체-검출 수단으로 이루어진 거대 복합체가 형성될 수 있다.

[0087] 상기 거대 복합체 중 검출 수단은 그 검출 수단의 종류에 따라, 특정 신호를 전송할 수 있어, 표적 물질의 존재 여부를 탐지할 수 있다. 표적 물질이 존재하는 부분에서는 특정 신호가 관찰될 수 있고, 표적 물질이 존재하지 않는 부분에서는 특정 신호가 관찰될 수 없다.

[0088] 첨부된 도 4 는 본 발명의 일 구체예에 따른 표적 물질 탐지용 조성물을 이용한 표적 물질의 탐지 과정을 나타내는 모식도이다. 도 4 에 나타난 바와 같이, 기판(20)에 표적 물질(21)이 고정되어 있는 경우, 상기 표적 물질(21)과 항체(23)가 항원-항체 반응을 일으키고, 이를 통해 표적 물질(21)-항체(23)-자성체(24)로 구성되는 복합체를 형성할 수 있다. 이 경우, 본 발명의 자성 나노입자의 큐리 온도 이상으로 온도를 유지하는 경우, 표면에 검출 수단(26)이 결합된 자성 나노입자(25)는 자성을 상실하게 되어, 자성 나노입자 상호 간의 응집이 일어나지 않고, 분산되어 존재할 수 있다. 그러나, 온도를 본 발명의 자성 나노입자의 큐리 온도 미만으로 낮추게 되면, 자성 나노입자(25)는 다시 강자성 특성을 가지게 되고, 자성체(24)와 인력이 작용하여 응집될 수 있다. 이에 따라, 기판(20)에 고정된, 표적 물질(21)-항체(23)-자성체(24)-자성 나노입자(25)-검출 수단(26)으로 이루어진 거대 복합체(27)를 형성할 수 있다. 상기 표적 물질 탐지용 조성물이 담긴 용기를 세척하게 되면, 상기 거대 복합체(27)를 제외한 성분들, 예를 들면, 검출 수단이 결합되어 있는 자성 나노입자 등은 제거될 수 있다. 상기와 같이, 기판에 고정된 거대 복합체(27)의 경우, 검출 수단(26)을 통해 특정 신호를 전송할 수 있어, 표적 물질의 존재 여부를 확인할 수 있다. 또한, 항체(23)와 항원-항체 반응을 일으킬 수 없는 불순물(22)의 경우, 거대 복

합체(27)를 형성할 수 없기 때문에, 그 부분에서는 특정 신호를 관찰할 수 없다.

[0089] 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물은 표적 물질에 대한 특이적 결합 및 자성 나노입자의 자성 특성의 제어를 통해 거대 복합체를 형성할 수 있고, 이에 따라 신호 대비 잡음비(신호 정제)를 향상시킬 수 있다. 즉, 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물은 표적 물질에 대한 특이도 및 민감도를 모두 향상시킬 수 있다.

[0090] 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물에서, 상기 검출 수단은 특별히 한정되지 않고, 생체 이미징에 사용할 수 있는 검출 수단이라면 제한 없이 사용할 수 있다. 본 발명에서는 예를 들면, 검출 수단으로서, 형광 물질 또는 양자점(quantum dot)을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0091] 본 발명에서 상기 검출 수단으로 형광 물질을 사용하는 경우, 형광 이미지를 통해 표적 물질의 존재 확인, 정량 분석 및 분리 등을 수행할 수 있다. 본 발명에서 상기 형광 물질의 구체적인 종류는 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 로다만과 그의 유도체, 플루오레신과 그의 유도체, 쿠마린과 그의 유도체, 아크리딘과 그의 유도체, 피렌과 그의 유도체, 에리트로신과 그의 유도체, 에오신과 그의 유도체, 및 4-아세트아미도-4′ -이소티오시아나토스틸벤-2,2′ 디설폰산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 들 수 있다. 본 발명에서 사용할 수 있는 상기 형광 물질을 보다 구체적으로 예시하면 하기와 같다.

[0092] **로다민 및 그의 유도체**로서6-카복시-X-로다민(ROX), 6-카복시로다민 (R6G), 리사민 로다민 B 설포닐 클로라이드, 로다민(Rhod), 로다민 B, 로다민 123, 로다민 X 이소티오시아네이트, 설포로다민 B, 설포로다민 101, 설포로다민 101의 설포닐 클로라이드 유도체(Texas Red), N,N,N′ ,N′ -테트라메틸-6-카복시로다민(TAMRA), 테트라메틸 로다민, 테트라메틸 로다민 이소티오시아네이트(TRITC), 리보플라빈, 로졸산, 터븀 킬레이트 유도체, Alexa 유도체, Alexa-350, Alexa-488, Alexa-547 및 Alexa-647 등을 들 수 있고;

[0093] **플루오레세인 및 그의 유도체**로서 5-카복시플루오레세인(FAM), 5-(4,6-디클로로트리아진-2-일)아미노플루오레세인(DTAF), 2′ 7′ -디메톡시-4′ 5′ -디클로로-6-카복시플루오레세인(JOE), 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, QFITC(XRITC), 플루오레스카민(fluorescamine), IR144, IR1446, 말라카이트 그린 이소티오시아네이트, 4-메틸움벨리페론, 오르토 크레졸 프탈레인, 니트로티로신, 파라로자닐린, 페놀 레드, B-피코에리트린 및 o-프탈디알데히드 등을 들 수 있으며;

[0094] **쿠마린 및 그의 유도체**로서 쿠마린, 7-아미노-4-메틸쿠마린(AMC, 쿠마린 120), 7-아미노-4-트리플루오로메틸쿠마린(쿠마린 151), 시아노신, 4′ -6-디아미니디노-2-페닐인돌(DAPI), 5′ ,5″ -디브로모피로갈롤-설폰프탈레인(Bromopyrogallol Red), 7-디에틸아미노-3-(4′ -이소티오시아나토페닐)-4-메틸쿠마린 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트, 4-(4′ -디이소티오시아나토디하이드로-스틸벤-2,2′ -디설폰산, 4,4′ -디이소티오시아나토스틸벤-2,2′ -디설폰산, 5-[디메틸아미노]나프탈렌-1-설포닐 클로라이드 (DNS, dansyl chloride), 4-(4′ -디메틸아미노페닐아조)벤조산(DABCYL) 및 4-디메틸아미노페닐아조페닐-4′ -이소티오시아네이트(DABITC) 등을 들 수 있고;

[0095] **아크리딘 및 그의 유도체**로서 아크리딘, 아크리딘 이소티오시아네이트, 5-(2′ -아미노에틸)아미노나프탈렌-1-설폰산(EDANS), 4-아미노-N-[3-비닐설포닐)페닐]나프탈이미드-3,5디설포네이트(LuciferYellow VS), N-(4-아닐리노-1-나프틸)말레이미드, 안트라닐아미드 및 Brilliant Yellow 등을 들 수 있으며;

[0096] **피렌 및 그의 유도체**로서 피렌, 피렌 부티레이트, 숙신이미딜 1-피렌 부티레이트, Reactive Red 4 (Cibacron®Brilliant Red 3B-A) 등을 들 수 있고;

[0097] **에리트로신 및 그의 유도체**로서 에리트로신 B, 에리트로신 이소티오시아네이트 및 에티듐 등을 들 수 있으며;

[0098] **에오신 및 그의 유도체**로서 에오신 및 에오신 이소티오시아네이트 등을 들 수 있고;

[0099] **4-아세트아미도-4′ -이소티오시아나토스틸벤-2,2′ 디설폰산**이 있다.

[0100] 본 발명에서 상기 검출 수단으로 양자점을 사용하는 경우, 형광 이미지를 통해 표적 물질의 존재 확인, 정량 분석 및 분리 등을 수행할 수 있다. 상기 양자점은 중심체, 상기 중심체를 둘러써고 있는 셀부 및 상기 셀부를 코팅하고 있는 고분자 코팅층의 구조로 이루어질 수 있다. 본 발명에서 상기 양자점의 구체적인 종류는 특별히 제한되는 것은 아니고, 생체 이미징에 사용 가능하도록 생체적합성을 가지고 있는 것이라면 제한 없이 사용할 수 있다. 상기 양자점의 중심체를 구성하는 성분은 CdSe(카드뮴-세슘), CdTe(카드뮴-텔루라이드), CdS(황화카드뮴), ZnSe(아연-세슘), ZnO(산화 아연) 또는 ZnS(황화 아연) 등 이 주로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0101] 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물에 포함되는 자성체-항체 복합체에서, 상기 자성체의 종류는 특별히 한정되

지 않고, 자성을 가지는 물질이라면 제한 없이 가능하다. 본 발명에서는 예를 들면, 상기 자성체로서 전술한 본 발명에 따른 자성 나노입자를 사용할 수도 있고, 전도성 물질을 사용할 수도 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0102] 본 발명에서 상기 전도성 물질의 구체적인 종류는 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 금속 물질, 자성 물질 또는 자성 합금일 수 있다. 본 발명에서 사용할 수 있는 상기 전도성 물질을 보다 구체적으로 예시하면 하기와 같다.

[0103] 상기 금속 물질로서, Pt, Pd, Ag, Cu 및 Au로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 들 수 있고, 상기 자성 물질로서, Co, Mn, Fe, Ni, Gd 및 Mo으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 들 수 있으며, 상기 자성 합금으로서, CoCu, CoPt, FePt, CoSm, NiFe 및 NiFeCo로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0104] 또한, 본 발명의 자성체-항체 복합체에서, 상기 항체의 구체적인 종류는 특별히 한정되지 않고, 후술할 표적 물질과 항원-항체 반응을 통해 결합할 수 있는 것이라면 제한 없이 가능하다.

[0105] 본 발명의 표적 물질 탐지용 조성물을 이용하여 탐지하고자 하는 표적 물질은 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 단백질, DNA 및 RNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다. 본 발명에서 상기 단백질, DNA, RNA의 구체적인 종류는 특별히 한정되지 않고, 이 분야에서 통상적으로 활용되는 종양표지자 또는 바이오마커 등 일 수 있다.

[0106] 본 발명에서 상기 표적 물질인 단백질은 PSA(prostate specific antigen), CEA(carcinoembryonic antigen) MUC1, AFP(alpha fetoprotein), CA 15-3(carbohydrate antigen 15-3), CA 19-9(carbohydrate antigen 19-9), CA 125(carbohydrate antigen 125), PSAF(free prostate specific antigen), PSAC(prostate specific antigen-a1-anticymotrypsin comple), PAP(prostatic acid phosphatase), hTG(human thyroglobulin), HCGb(human chorionic gonadotropin beta), Ferr(ferritin), NSE(neuron specific enolase, IL-2(interleukin 2), IL-6(interleukin 6), B2M(beta 2 macroglobulin) 및 A2M(alpha 2 macroglobulin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0107] 상기 PSA, PSAF, PSAC, A2M 및 PAP는 전립선 암의 선별에 이용되는 유용한 종양표지자이고, 상기 CEA는 당단백질로서 위장암의 선별에 이용되는 유용한 종양표지자이며, 상기 MUC1은 난소암, 유방암, 골수종, 결장암, 자궁암, 췌장암, 직장암 또는 폐암에 등에서 발현되는 종양표지자이고, CA 15-3은 폐암, 췌장암, 유방암, 난소암 또는 간암 등에서 발현되는 종양표지자이며, CA 19-9는 폐암, 난소암, 간암 또는 결장암 등에서 발현되는 종양표지자이고, CA 125는 폐암, 췌장암, 유방암, 난소암, 간암, 결장암 또는 자궁암 등에서 발현되는 종양표지자이며, hTG는 갑상선암 또는 빌름스 종양 등에서 발현되는 종양표지자이고, HCGb는 폐암, 췌장암, 신장암, 난소암, 간암, 뇌종양 또는 방광암 등에서 발현되는 종양표지자이며, Ferr는 폐암 또는 뇌종양 등에서 발현되는 종양표지자이고, NSE는 폐암, 갑상선암 또는 빌름스 종양 등에서 발현되는 종양표지자이며, IL-2는 신장암 또는 다발성 골수종 등에서 발현되는 종양표지자이고, IL-6은 신장암, 유방암, 난소암 또는 다발성 골수종 등에서 발현되는 종양표지자이며, B2M은 신장암, 난소암, 전립선암 또는 다발성 골수종 등에서 발현되는 종양표지자이다.

[0108] 본 발명에서 상기 표적 물질인 DNA 및 RNA는 특별히 한정되지 않고, 바이러스에 의한 감염 질환을 일으키는 질환 바이러스의 유전자라면 제한 없이 가능하다. 본 발명에서는 예를 들면, 상기 DNA 및 RNA로서, 에이즈 바이러스의 유전자, B형 간염 바이러스의 유전자, C형 간염 바이러스의 유전자, 말라리아 바이러스의 유전자, 신종플루 바이러스의 유전자 또는 매독 바이러스의 유전자 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0109] 본 발명은 또한, 본 발명에 따른 표적 물질 탐지용 조성물을 생체 또는 시료에 투여하는 단계; 및 상기 생체 또는 시료로부터 나노 복합체에 의해 발산되는 신호를 감지하여 영상을 수득하는 단계를 포함하는, 생체 또는 시료의 영상 수득 방법에 관한 것이다.

[0110] 본 발명에서 사용되는 용어인 「시료」는 진단하고자 하는 대상으로부터 분리한 조직 또는 세포를 의미한다. 또한 본 발명의 상기 표적 물질 탐지용 조성물을 생체 또는 시료에 투여하는 단계는, 의약 분야에서 통상적으로 이용되는 경로를 통해 투여될 수 있으나, 비경구 투여가 바람직하며, 예를 들면, 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 피하 또는 국부 경로를 통하여 투여할 수 있다. 본 발명의 상기 영상을 수득하는 단계에 있어서는, 상기 형광 물질 또는 양자점 등에 의해 발산되는 신호를 감지하기 위해서 자기공명영상 장치(MRI)와 광학 이미징을 이용하

는 것이 바람직하다.

[0111] 본 발명에 있어서, 상기 「자기공명영상 장치」는, 강력한 자기장 속에 생체를 넣고 특정 주파수의 전파를 조사하여 생체조직에 있는 수소 등의 원자핵에 에너지를 흡수시켜 에너지가 높은 상태로 만든 후, 상기 전파를 중단하여 상기 수소 등의 원자핵 에너지가 방출되게 하고, 이 에너지를 신호로 변환하여 컴퓨터로 처리하여 영상화한 장치이다. 본 발명에 있어서, 상기 자기 공명 영상 장치의 종류는, 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, T2 스핀-스핀 이완 자기 공명영상 장치일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 한편, 본 발명에 있어서, 상기 광학 이미징을 위해서는 공초점현미경, 형광현미경 또는 생체용광학장비 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0112] 본 발명에 따른 생체 또는 시료의 영상 수득 방법에 있어서, 표적 물질 탐지용 조성물이 생체 또는 시료에 투여되여, 표적 물질인 특정 항원과 항원-항체 반응을 통해 표적 물질-항체-자성체로 구성되는 복합체가 형성될 수 있다. 그 후, 자기 열량 효과(magnetocaloric effect)를 이용하여 본 발명에 따른 자성 나노입자의 온도를 큐리 온도 미만으로 유지시켜 주면, 상기 자성 나노입자의 강자성 특성에 의해 전술한 바와 같이, 표적 물질-항체-자성체-나노 복합체-검출 수단의 거대 복합체를 형성할 수 있다. 이 경우, 특정 항원의 주변에 검출 수단을 포함하는 거대 복합체가 고농도로 분포하게 되어, 증폭된 영상 신호를 용이하게 수득할 수 있다. 상기 자기 열량 효과는 외부 자기장 내에서 자성 물질의 자화 상태의 빠른 전이(transition)에 기인하여 점점 차가워지거나 뜨거워지는 현상을 의미하며, 당업계에 잘 알려져 있다.

[0113] **[실시예]**

[0114] 이하 본 발명에 따르는 실시예 및 본 발명에 따르지 않는 비교예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하나, 본 발명의 범위가 하기 제시된 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0115] **실시예 1**

[0116] 본 발명의 자성 나노입자는 하기와 같이, 열 분해법에 기반하여 개량된 나노 에멀젼 방법으로 제조되었다.

[0117] **(1) 혼합 용액의 제조**

[0118] 희토류 금속의 전구체인 란타넘 아세틸아세토네이트($La(acac)_3$, Aldrich사(제)) 0.45 mmol, 2가 금속의 전구체인 스트론튬 아세틸아세토네이트($Sr(acac)_3$, Aldrich사(제)) 0.15 mmol, 전이금속 산화물의 전구체인 망가니즈 아세틸아세토네이트($Mn(acac)_3$, Aldrich사(제)) 0.6 mmol 및 환원제인 1,2-헥사데카네디올(1,2-hexadecanediol, Aldrich사(제)) 0.1294 g 을 15 ㎖의 디옥틸에테르(Wako사(제))가 담긴 아르곤 가스 분위기의 용기에 넣고, 용해시켰다. 그 후, 상기 용액을 100℃로 가열하고, 상기 100℃에서 1.5 시간 동안 균일하게 교반함으로써, 혼합 용액을 제조하였다.

[0119] **(2) 혼합 용액에 포함된 전구체의 환원**

[0120] 상기 제조된 혼합 용액을 280℃로 가열하고, 상기 280℃에서 1.5 시간 동안 유지시켜 줌으로써, 란타넘 아세틸아세토네이트, 스트론튬 아세틸아세토네이트 및 망가니즈 아세틸아세토네이트를 각각 1,2-헥사데카네디올과의 산화-환원 반응을 통해 란타넘 금속(La), 스트론튬 금속(Sr) 및 망간 산화물(MnO_3)로 환원시켰다.

[0121] **(3) 자성 나노입자의 형성**

[0122] 상기와 같이 전구체 성분이 모두 환원된 혼합 용액을 상온으로 냉각시킴으로써, 란타넘 금속, 스트론튬 금속 및 망간 산화물이 응집된 자성 나노입자($LaSrMnO_3$)를 형성하였다. 상기 자성 나노입자의 평균 직경은 약 30 nm이었다.

[0123] **(4) 원심 분리 및 자성 분리를 이용한 자성 나노입자의 세척**

[0124] 상기 형성된 자성 나노입자를 무수 에탄올에 첨가하고, 원심 분리 및 자성 분리를 이용하여 세척함으로써, 불순물을 제거하였다.

[0125] **(5) 자성 나노입자의 열처리**

[0126] 상기 세척된 자성 나노입자를 세라믹 용기 안에 넣고, 800℃로 가열하고, 상기 800℃에서 12 시간 동안 유지함으로써, 열처리를 수행하였다.

[0127] **실시예 2**

[0128] 상기 (1) 혼합 용액의 제조 과정에서, 생체적합성 고분자인 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜의 블록 공중합체(Aldrich사(제)) 0.1576 g을 용매인 디옥틸에테르(Wako사(제)) 15 ㎖에 추가로 용해시킨 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로, 첨부된 도 1 과 같은 나노 복합체를 제조하였다.

[0129] **실험예 1**

[0130] 상기 실시예 1에서 제조된 자성 나노입자의 형태를 측정하기 위하여, 상기 실시예 1에서 제조된 자성 나노입자를 헥산에 분산시키고, 이를 carbon-supperted copper grids 상에 떨어뜨려 TEM 측정용 시편을 제조하였다. 그 후, EDS(energy-dispersive X-ray spectroscopy)가 구비된 투과전자현미경(TEM)(Tecnai F20, FEI사(제))을 사용하여, 상기 시편을 관찰하였다. 첨부된 도 5 는 본 발명의 일 구체예에 따른 자성 나노입자의 고분해능 투과전자현미경(TEM) 사진을 나타낸다. 도 5 에 나타난 바와 같이, 스케일 바(Scale bar)는 5 nm를 나타내는 바, 실시예 1의 자성 나노입자는 약 30 nm의 평균 직경을 가진다.

[0131] **실험예 2**

[0132] 상기 실시예 1에서 제조된 자성 나노입자의 구조적 분석을 위하여, X-선 회절 분석기를 이용하여 상기 실험예 1에서 제조된 시편에 대한 X-선 회절 분석을 수행하였다. 첨부된 도 6 은 본 발명의 일 구체예에 따른 자성 나노입자의 X-선 회절(XRD) 패턴을 나타내는 그래프이다. 도 6 에 나타난 바와 같이, 본 발명의 자성 나노입자는 결정성이 우수함을 알 수 있다.

[0133] **실험예 3**

[0134] 상기 실시예 1에서 제조된 자성 나노입자의 자성 특성을 측정하기 위하여, VSM(vibrating sample magnetometer)(VSM 7300, Lakeshore사(제)) 및 PPMS(physical property measurement system)(Quantum Design사(제))를 이용하여 상기 실험예 1에서 제조된 시편에 대한 온도에 따른 자화값 변화를 측정하였다. 첨부된 도 7 은 본 발명의 일 구체예에 따른 100 Oe 하에서의 자성 나노입자의 자화값-온도(M-T) 그래프이다. 도 7 에 나타난 바와 같이, 희토류 금속, 2가 금속 및 전이금속 산화물을 포함하는 본 발명의 자성 나노입자($La_{0.75}Sr_{0.25}(MnO_3)_1$)는 310K(37℃) 이상에서 자화값이 0이 됨을 알 수 있다.

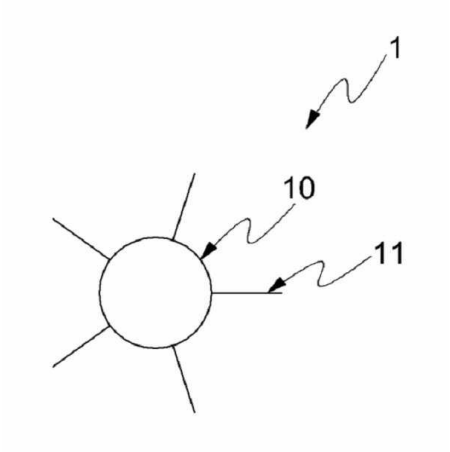
부호의 설명

[0135]

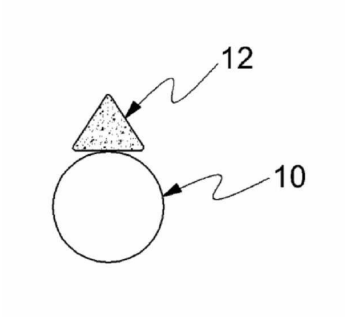
1,2: 나노 복합체	10,25: 자성 나노입자
11: 생물 제재	12,26: 검출 수단
20: 기판	21: 표적 물질
22: 불순물	23: 항체
24: 자성체	27: 거대 복합체

도면

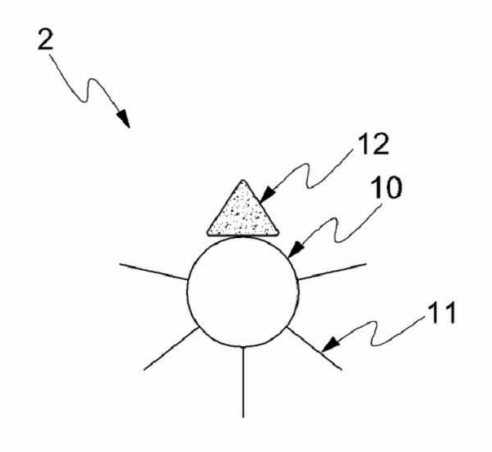
도면1



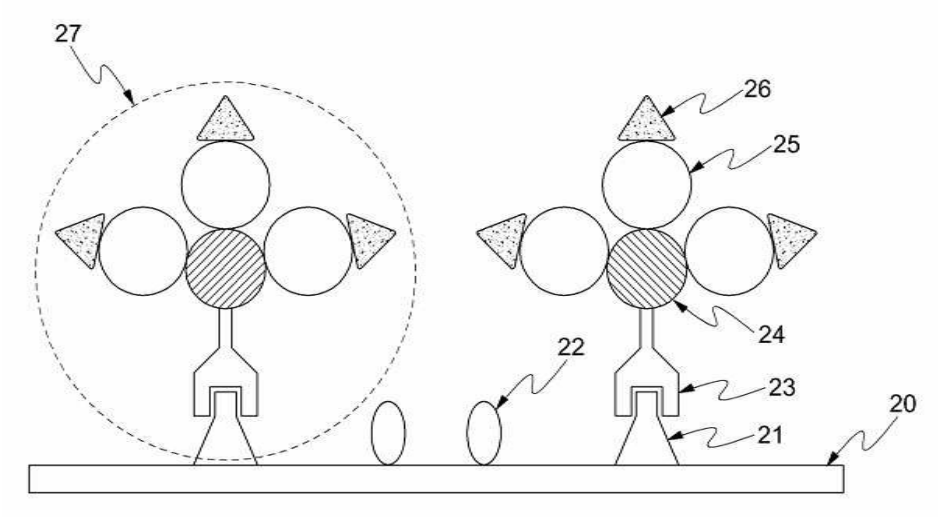
도면2



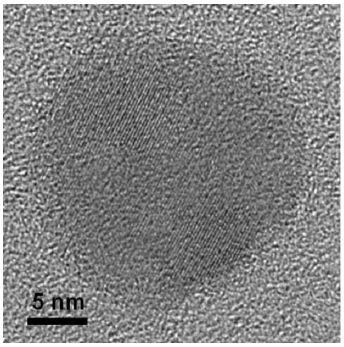
도면3



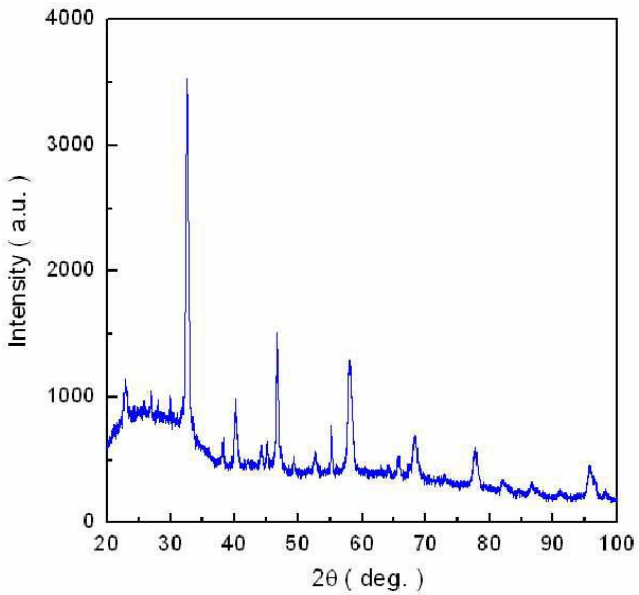
도면4


27
26
25
24
22
23
20
21

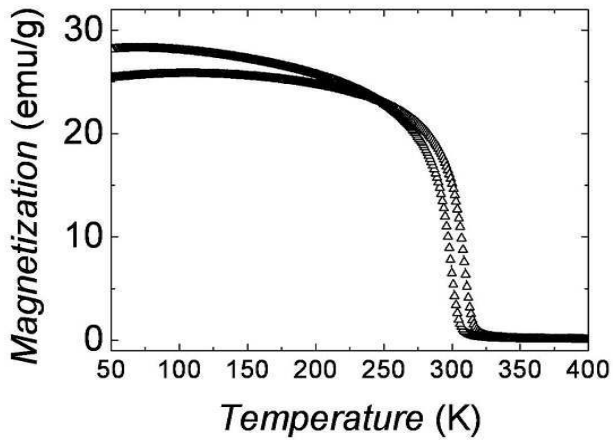
도면5


5 nm

도면6


4000
3000
2000
1000
0
Intensity (a.u.)
20
30
40
50
60
70
80
90
100
2θ (deg.)

도면7


Magnetization (emu/g)
30
20
10
0
50
100
150
200
250
300
350
400
Temperature (K)