

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5865396号
(P5865396)

(45) 発行日 平成28年2月17日 (2016. 2. 17)

(24) 登録日 平成28年1月8日 (2016. 1. 8)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 49/00 (2006. 01)
G O 1 N 33/553 (2006. 01)
B 8 2 Y 5/00 (2011. 01)
B 8 2 Y 25/00 (2011. 01)
B 8 2 Y 40/00 (2011. 01)

A 6 1 K 49/00 A
 G O 1 N 33/553
 B 8 2 Y 5/00
 B 8 2 Y 25/00
 B 8 2 Y 40/00

請求項の数 15 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2013-551917 (P2013-551917)
 (86) (22) 出願日 平成24年1月31日 (2012. 1. 31)
 (65) 公表番号 特表2014-508743 (P2014-508743A)
 (43) 公表日 平成26年4月10日 (2014. 4. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2012/000739
 (87) 国際公開番号 W02012/105794
 (87) 国際公開日 平成24年8月9日 (2012. 8. 9)
 審査請求日 平成25年7月30日 (2013. 7. 30)
 (31) 優先権主張番号 10-2011-0009824
 (32) 優先日 平成23年1月31日 (2011. 1. 31)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 314000442
 高麗大学校産学協力団
 KOREA UNIVERSITY RE
 SEARCH AND BUSINESS
 FOUNDATION
 大韓民国 ソウル特別市 城北区 安岩洞
 5街1 高麗大学校内
 c/o, Korea Universi
 ty, 5-1, Anam-dong,
 Seongbuk-gu, Seoul
 136-713 Republic o
 f Korea
 (74) 代理人 100080012
 弁理士 高石 橋馬

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体適合温度内でキュリー温度を有する磁性ナノ粒子の製造方法及びそれを含む標的物質探知用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

希土類金属、2 価金属及び転移金属酸化物を含み、 -80°C ～ 41°C の温度範囲でキュリー温度 (curie temperature) を有する磁性ナノ粒子の製造方法であって、

(a) 希土類金属の前駆体、2 価金属の前駆体及び転移金属酸化物の前駆体を還元させて磁性ナノ粒子を形成する段階と、

(b) 前記磁性ナノ粒子をナノ枠に充填して熱処理する段階と、を含むことを特徴とする磁性ナノ粒子の製造方法。

【請求項 2】

(a) 段階の以前に、希土類金属の前駆体、2 価金属の前駆体、転移金属酸化物の前駆体及び還元剤を溶媒に溶解させて、 80°C ～ 130°C の温度で加熱し、前記温度で1時間～2時間の間均一に混合する段階をさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の磁性ナノ粒子の製造方法。

【請求項 3】

混合溶液の製造段階で、希土類金属の前駆体、2 価金属の前駆体、転移金属酸化物の前駆体及び還元剤と共に界面活性剤を溶媒に追加で溶解させることを特徴とする請求項 2 に記載の磁性ナノ粒子の製造方法。

【請求項 4】

還元は、混合溶液を 220°C ～ 300°C で加熱して、前記温度で1時間～2時間の間維持させることで実行されることを特徴とする請求項 2 又は 3 に記載の磁性ナノ粒子の製造方法。

10

20

【請求項 5】

磁性ナノ粒子の形成は、混合溶液を常温で冷却させることで実行させることを特徴とする請求項 2～4 のいずれかに記載の磁性ナノ粒子の製造方法。

【請求項 6】

(a)段階の以後、遠心分離及び磁性分離を利用して磁性ナノ粒子を洗浄する段階をさらに含むことを特徴とする請求項 1～5 のいずれかに記載の磁性ナノ粒子の製造方法。

【請求項 7】

(b)段階は、磁性ナノ粒子を300℃～1000℃に加熱し、前記温度で1時間～13時間の間維持することで実行させることを特徴とする請求項 1～6 のいずれかに記載の磁性ナノ粒子の製造方法。

10

【請求項 8】

(b)段階は、非活性気体雰囲気下で実行されることを特徴とする請求項 7 に記載の磁性ナノ粒子の製造方法。

【請求項 9】

(b)段階は、外部磁場下で実行されることを特徴とする請求項 7 又は 8 に記載の磁性ナノ粒子の製造方法。

【請求項 10】

(b)段階の以前に、磁性ナノ粒子をセラミックス物質または半導体物質でコーティングする段階をさらに含むことを特徴とする請求項 1～9 のいずれかに記載の磁性ナノ粒子の製造方法。

20

【請求項 11】

標的物質に特異的に結合することができる磁性体－抗体複合体と、
前記磁性体－抗体複合体に結合され、希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物を含み、－80℃～41℃の温度範囲でキュリー温度（curie temperature）を有する磁性ナノ粒子と、
前記磁性ナノ粒子の表面に結合した検出手段とを有し、
前記磁性ナノ粒子はキュリー温度未満で前記磁性体と凝集されることを特徴とする標的物質探知用組成物。

【請求項 12】

検出手段は、蛍光物質または量子ドット（quantum dot）であることを特徴とする請求項 11 に記載の標的物質探知用組成物。

30

【請求項 13】

蛍光物質は、ローダミンとその誘導体、フルオレセインとその誘導体、クマリンとその誘導体、アクリジンとその誘導体、ピレンとその誘導体、エリトロシンとその誘導体、エオシンとその誘導体及び、4－アセトアミド－4’－イソチオシアナトスチルベン－2，2’－ジスルホン酸からなる群より選択される一つ以上の物質であることを特徴とする請求項 12 に記載の標的物質探知用組成物。

【請求項 14】

標的物質は、タンパク質、DNA及びRNAからなる群より選択される一つ以上の物質であることを特徴とする請求項 11～13 のいずれかに記載の標的物質探知用組成物。

40

【請求項 15】

タンパク質は、PSA (prostate specific antigen)、CEA (carcinoembryonic antigen) MUC1、AFP (alpha fetoprotein)、CA15-3 (carbohydrate antigen15-3)、CA19-9 (carbohydrate antigen19-9)、CA125 (carbohydrate antigen125)、PSAF (free prostate specific antigen)、PSAC (prostate specific antigen-al-anticymotrypsin comple)、PAP (prostatic acid phosphatase)、hTG (human thyroglobulin)、HCGb (human chorionic gonadotropin beta)、Ferr (ferritin)、NSE (neuron specific enolase)、IL-2 (interleukin2)、IL-6 (interleukin6)、B2M (beta2 macroglobulin) 及びA2M (alpha2 macroglobulin) からなる群より選択される一つ以上の物質であることを特徴とする請求項 14 に記載の標的物質探知用組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体適合温度内でキュリー温度を有する磁性ナノ粒子の製造方法、及びそれを含む標的物質探知用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

磁性ナノ粒子を活用した生物製剤の検知は、使用が簡便であり、検知される細胞などの損傷が相対的に少ないので、多い関心を受けている。最近には、磁性基盤生物製剤の検知の敏感度の向上のために磁性ナノ粒子の磁化値を向上させる研究が進行されている。また、磁性ナノ粒子を活用した検知装置の以外にも生物製剤の検知及び信号の増幅のためにビオチン-アビジン (biotin-avidin) 結合を活用した検知装置を使用することもあるが、前記検知装置は、非特異的反応が多くて、信号雑音が大きいう短所を有している。

【0003】

一方、磁性ナノ粒子のバイオメディカル応用において一番問題になることは、磁性ナノ粒子相互間の凝集現象 (agglomeration) である。磁性ナノ粒子を生体内に活用する場合、前記凝集現象は、血管などで沈澱を起こして血栓症 (thrombosis) を誘発する可能性があるだけでなく、結果的に、外部に露出された磁性ナノ粒子の表面積を減少させることによって、磁性ナノ基盤の診断/薬物伝達/治療剤の効果が低下されることがある。特に、インビトロ (in vitro (体外)) で活用される磁性ナノ粒子基盤の診断システムの場合にも、磁性ナノ粒子相互間の凝集現象は、抗原抗体反応のような生化学的反応を妨害して信号雑音を増大させて診断効率を減少させる。

【0004】

これによって、非特異的反応を減少させて、検出信号の敏感度を向上させることで、信号対雑音比 (信号精製) を向上させることができる磁性ナノ粒子の開発が切実に要求されている実情である。

【発明の概要】

【技術的課題】

【0005】

したがって、本発明は前記のような従来の諸問題点を解消するために提案されたものであって、その目的は、生体適合温度内でキュリー温度を有する磁性ナノ粒子の製造方法、及びそれを含む標的物質探知用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

【0007】

本発明は、希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物を含み、 -80°C ～ 41°C の温度範囲でキュリー温度 (curie temperature) を有する磁性ナノ粒子の製造方法であって、(a) 希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体及び転移金属酸化物の前駆体を還元させて、磁性ナノ粒子を形成する段階と、(b) 前記磁性ナノ粒子をナノ枠に充填して熱処理する段階と、を含む磁性ナノ粒子の製造方法を提供する。

【0008】

【0009】

また、本発明は、標的物質に特異的に結合することができる磁性体-抗体複合体と、前記磁性体-抗体複合体に結合され、希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物を含み、 -80°C ～ 41°C の温度範囲でキュリー温度 (curie temperature) を有する磁性ナノ粒子と、前記磁性ナノ粒子の表面に結合した検出手段とを有し、前記磁性ナノ粒子はキュリー温度未満で前記磁性体と凝集される標的物質探知用組成物を提供する。

【0010】

【発明の効果】

【0011】

本発明の磁性ナノ粒子は、 -80°C ～ 41°C の温度範囲でキュリー温度を有するので、生物製剤が破壊されない生体適合温度内で強磁性及び常磁性特性を制御することができ、生物製剤の検知、分離及び伝達などの分野で信号増幅のような強磁性特性が要求される場合にのみその特性を活用するように温度を調節して磁性特性を制御することができる。これによって、本発明の磁性ナノ粒子は、強磁性特性による副作用を最小化することができ、生物製剤の効果的な検知及び分離などに活用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

図1は、本発明の一具体例によるナノ複合体を示す図である。

10

図2は、検出手段が結合されている本発明の一具体例による磁性ナノ粒子を示す図である。

図3は、検出手段が結合されている本発明の他の具体例によるナノ複合体を示す図である。

図4は、本発明の一具体例による標的物質探知用組成物を利用した標的物質の探知過程を示す模式図である。

図5は、本発明の一具体例による磁性ナノ粒子の高分解能透過電子顕微鏡（TEM）の写真を示す。

図6は、本発明の一具体例による磁性ナノ粒子のX線回折（XRD）パターンを示すグラフである。

20

図7は、本発明の一具体例による磁性ナノ粒子の磁化値－温度（M-T）のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物を含み、 -80°C ～ 41°C の温度範囲でキュリー温度（curie temperature）を有する磁性ナノ粒子に関するものである。

【0014】

以下、本発明の磁性ナノ粒子について具体的に説明する。

【0015】

本発明の磁性ナノ粒子は、希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物を含むことができ、 -80°C ～ 41°C の温度範囲、好ましくは、生体適合温度である 0°C ～ 41°C の温度範囲、より好ましくは、 10°C ～ 40°C の温度範囲でキュリー温度を有することができる。

30

【0016】

本発明で使用する用語の『キュリー温度』は、強磁性体が温度の上昇によって磁性を喪失するようになる臨界温度として、強磁性体はキュリー温度以上では常磁性特性を有する。

【0017】

本発明の磁性ナノ粒子は、生体適合温度範囲内でキュリー温度を有するので、生物製剤が破壊されない温度範囲内で前記磁性ナノ粒子の強磁性及び常磁性特性を制御することができる。

40

【0018】

本発明の磁性ナノ粒子の平均直径は、特別に限定されるものではなく、例えば、1 nm～500 nm、好ましくは、10 nm～300 nm、より好ましくは、20 nm～100 nmである。

【0019】

また、本発明の磁性ナノ粒子の形態は、特別に限定されるものではなく、例えば、球形、線形、円筒形、平面形及びこれらの複合型である。

【0020】

前記希土類金属の例では、Sc、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、YbまたはLuなどを挙げることができ、好ましくは、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、YbまたはLuなどのランタン系列の金属を有することができ、よ

50

り好ましくは、LaまたはNdなどを挙げることができるが、これに限定されるものではない。

【0021】

前記2価金属の例では、Be、Mg、Ca、Sr、Ba、Ra、Pb、V、Nb、Ta、Zn、CdまたはHgなどを挙げることができるが、好ましくは、Be、Mg、Ca、Sr、BaまたはRaなどのアルカリ土金属、またはPbなどを挙げることができるが、より好ましくは、Sr、Ba、CaまたはPbなどを挙げることができるが、これに限定されるものではない。

【0022】

本発明で転移金属酸化物の例では、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及びHgからなる群より選択される一つ以上の金属の酸化物を挙げることができるが、好ましくは、マンガン酸化物 (manganese oxide) が挙げられるが、これに限定されるものではない。

10

【0023】

本発明の磁性ナノ粒子は、転移金属酸化物1モル分率に対して、希土類金属0.5モル分率～1モル分率及び2価金属0.01モル分率～0.5モル分率を含むことができるが、これに限定されるものではない。本発明の磁性ナノ粒子は、前記のような範囲内で各成分のモル分率を制御することで、磁性ナノ粒子のキュリー温度を -80°C ～ 41°C で調節することができる。

【0024】

本発明の磁性ナノ粒子は、追加機能のために他の物質と共に構造体を構成することができる。前記構造体の種類は、特別に限定されるものではなく、例えば、コアシェル (core shell) 構造、ダンベル (dumbbell) 構造、クラスター (cluster) 構造、薄膜構造、合金構造、多層ナノ線 (multilayered nanowire) またはこれらの複合構造体などである。この時、前記磁性ナノ粒子と共に構造体を構成する他の物質では、その使用目的によって、シリカ、セラミックス物質、有機体、金属物質、磁性物質、高分子または半導体物質などを使用することができるが、これに限定されるものではない。

20

【0025】

前記コアシェル構造の場合、本発明による磁性ナノ粒子がコア部を形成し、前記他の物質でコア部を取り囲むシェル部を形成することができ、それとは反対に、前記他の物質でコア部を形成し、本発明による磁性ナノ粒子でシェル部を形成してもよい。この時、前記コアシェル構造においてシェル部は、気孔を有しているので、多孔性コアシェル形態であってもよい。本発明で前記多孔性コアシェルの場合、薬物などを担持することができるので、薬物伝達体として活用できる。

30

【0026】

前記ダンベル構造の場合、ダンベルの一側は本発明による磁性ナノ粒子で構成され、他の一側は磁性物質、金属物質、高分子、セラミックスまたは半導体物質など使用目的によって他の物質で構成することができる。

【0027】

前記多層ナノ線構造の場合、本発明による磁性ナノ粒子及び他の物質、例えば、金 (Au) が相互に形成されて多層構造を有するナノ線である。

40

【0028】

前記薄膜構造の場合、本発明による磁性ナノ粒子が一つの薄膜を構成し、他の物質で構成された薄膜が前記本発明による磁性ナノ粒子で構成された薄膜と層状構造を形成することができる。

【0029】

また、使用目的によって、前記構造が複合的に構成された構造体、例えば、薄膜構造上に1次元ナノ線構造が突き出されている構造体またはナノ線に球形ナノ粒子が付着された構造体などを使用することができる。

【0030】

また、本発明は、(a) 希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体及び転移金属酸化物の前

50

駆体を還元させて磁性ナノ粒子を形成する段階と、(b) 前記磁性ナノ粒子を熱処理する段階と、を含む本発明による磁性ナノ粒子の製造方法に関するものである。

【0031】

本発明による磁性ナノ粒子を製造するために、まず、(a)段階の以前に、希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体、転移金属酸化物の前駆体及び還元剤を溶媒に溶解させて、80℃～130℃の温度で加熱し、前記温度で1時間～2時間の間均一に混合する段階を実行する。

【0032】

前記希土類金属の前駆体の種類は、特別に限定されるものではなく、上述の希土類金属を含み、酸化還元反応を通じて還元されて希土類金属になることができるものであれば、制限なしに使用可能である。本発明では、希土類金属の前駆体として、ランタンアセチルアセトナート (Lanthanum acetylacetonate、 $\text{La}(\text{acac})_3$) または硝酸ランタン ($\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) などを挙げることができ、好ましくは、ランタンアセチルアセトナートが挙げられるが、これに限定されるものではない。

10

【0033】

前記2価金属の前駆体の種類は、特別に限定されるものではなく、上述の2価金属を含み、酸化還元反応を通じて還元されて2価金属になることができるものであれば、制限なしに使用可能である。本発明では、2価金属の前駆体として、ストロンチウムアセチルアセトナート (Strontium acetylacetonate、 $\text{Sr}(\text{acac})_3$) または酢酸ストロンチウム ($\text{Sr}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) などを挙げることができ、好ましくは、ストロンチウムアセチルアセトナートが挙げられるが、これに限定されるものではない。

20

【0034】

前記転移金属酸化物の前駆体の種類は、特別に限定されるものではなく、上述の転移金属を含み、酸化還元反応を通じて還元されて転移金属酸化物になることができるものであれば、制限なしに使用可能である。本発明では、転移金属酸化物の前駆体として、マンガナセチルアセトナート (Manganese acetylacetonate、 $\text{Mn}(\text{acac})_3$) または酢酸マンガン ($\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) などを挙げることができ、好ましくは、マンガナセチルアセトナートが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0035】

前記希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体及び転移金属酸化物の前駆体のモル分率は、上述のようである。

30

【0036】

前記還元剤は、希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体及び転移金属酸化物の前駆体を各々酸化還元反応を通じて還元させて希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物を一つのナノ粒子で凝集させる役目をする。

【0037】

前記還元剤の種類は、特別に限定されるものではなく、希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体及び転移金属酸化物の前駆体を全て還元させることができるものであれば、制限なしに使用可能である。本発明では、例えば、前記還元剤として、1,2-ヘキサデカンジオール (1,2-hexadecanediol) などを挙げることができるが、これに限定されるものではない。

40

【0038】

前記還元剤の含量は、特別に限定されるものではなく、前記希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体及び転移金属酸化物の前駆体を全て還元させることができる含量範囲内で適切に選択することができる。

【0039】

前記溶媒の種類は、特別に限定されるものではなく、希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体、転移金属酸化物の前駆体及び還元剤を溶解させることができるものであれば、制限なしに使用可能である。本発明では、例えば、炭素数1～12のアルキル基を有するアルキルエーテル、炭素数6～18のアリール基を有するアリールエーテル、炭素数7～21のア

50

ラルキル基を有するアラルキルエーテルまたは炭素数2～12のアルケニル基を有するアルケニルエーテルなどを挙げることができるが、これに限定されるものではない。

【0040】

前記溶媒の含量は、特別に限定されるものではなく、前記希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体、転移金属酸化物の前駆体及び還元剤を全て溶解させることができる含量範囲内で適切に選択することができる。

【0041】

前記混合溶液の製造段階で、加熱温度が80℃未満であれば、溶媒内で前記成分の混合が均一ではない恐れがあり、130℃を超過すれば、前駆体または還元剤などが予め反応する恐れがある。また、前記加熱温度の維持時間を前記のように調節することで、混合溶液の各成分が均一に混合されるようにすることができる。

10

【0042】

本発明の前記混合溶液の製造段階で、希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体、転移金属酸化物の前駆体及び還元剤と共に界面活性剤を溶媒に追加で溶解させることができる。

【0043】

本発明の前記混合溶液の製造段階で、界面活性剤を溶媒に追加で溶解させる場合、磁性ナノ粒子の水溶液状態での分散性を向上させることができ、生物製剤に対する親和性を向上させることができる。

【0044】

前記界面活性剤の種類は、特別に限定されるものではなく、両親媒性を示す物質であれば、制限なしに使用可能である。本発明では界面活性剤の例として、ポリアルキレングリコール、ポリエーテルイミド、ポリビニールピロリドン、親水性ビニール系高分子及び前記物質の中で2個以上の共重合体からなる群より選択される一つ以上の物質を挙げることができるが、これに限定されるものではない。

20

【0045】

本発明で前記界面活性剤として共重合体が使われる場合には、ポリエチレングリコール(PEG)ーポリプロピレングリコール(PPG)ーポリエチレングリコール(PEG)のブロック共重合体またはポリエチレンオキサイド(PEO)ーポリプロピレンオキサイド(PP0)ーポリエチレンオキサイド(PEO)のブロック共重合体を使用することが好ましい。

【0046】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法は、前記のように混合溶液を製造した後、希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体及び転移金属の前駆体を還元させる段階を実行することができる。前記混合溶液に含まれた前駆体成分及び還元剤は酸化ー還元反応を通じて還元剤は酸化され、前記各々の前駆体成分は、希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物に各々還元される。

30

【0047】

具体的には、本発明で前記還元させる段階は、前記混合溶液を220℃～300℃で加熱して、前記温度で1時間～2時間の間維持させることで実行できる。前記還元段階で、加熱温度が220℃未満であれば、前駆体成分と還元剤の酸化ー還元反応が微々たる恐れがあり、300℃を超過すれば、ナノ粒子の凝集現象が発生する恐れがある。また、前記加熱温度の維持時間を前記のように調節することで、各々の前駆体成分の還元が円滑に行われるようにすることができる。

40

【0048】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法は、混合溶液に含まれた各々の前駆体成分を希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物に還元させて、これを冷却させて磁性ナノ粒子を形成する段階を実行することができる。

【0049】

前記のように、各々の前駆体成分を希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物に還元させて、これを冷却させると、冷却過程で希土類金属、2価金属及び転移金属酸化物がお互いに凝集しながらナノサイズの粒子を形成することができる。本発明で前記冷却温度は、

50

特別に限定されるものではなく、前記ナノサイズの粒子が形成できる温度であれば、制限がないが、好ましくは、常温で冷却させる。

【0050】

前記混合溶液を冷却させる方法は、特別に限定されるものではなく、この分野で通常的に使われる手段であれば、制限なしに使用可能である。

【0051】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法で、前記(a)段階は、アルゴンガスなどの不活性ガス雰囲気で行うことができる。前記(a)段階を不活性ガス雰囲気で行うことで、前駆体成分または磁性ナノ粒子の予想外の酸化を防止することができる。

【0052】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法は、前記(a)段階の以後、遠心分離及び磁性分離を利用して(a)段階で形成された磁性ナノ粒子を洗浄する段階を追加で含むことができる。

【0053】

具体的には、前記(a)段階の以後、無水エタノール(anhydrous ethanol)を前記磁性ナノ粒子に添加して遠心分離及び磁性分離を実行することで、前駆体成分及び還元剤の残余物を除去し、磁性ナノ粒子のみを分離することができる。

【0054】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法は、(b) 前記磁性ナノ粒子を熱処理する段階を含むことができる。本発明の磁性ナノ粒子の製造方法は、前記(b)段階を実行することで、磁性ナノ粒子の結晶化度を向上させることができ、これによって、キュリー温度が -80°C ～ 41°C の磁性ナノ粒子を製造することができる。

【0055】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法で、前記(b)段階は、前記磁性ナノ粒子を加熱炉で 300°C ～ 1000°C で加熱して、前記温度で1時間～13時間の間維持することで実行できる。前記加熱炉の種類は、特別に限定されるものではなく、この分野で通常的に使われる手段であればいずれも使用可能である。本発明では、前記加熱炉の例としてセラミックス容器を使用したが、これに限定されるものではない。前記熱処理段階で加熱温度が 300°C 未満であれば、熱処理効果が微々たる恐れがあり、 1000°C を超過すれば、過量の熱消費による原価上昇の原因になる恐れがある。また、前記加熱温度の維持時間は、好ましくは、2時間～12時間であり、前記のように制御することで、磁性ナノ粒子の結晶化度を向上させることができる。

【0056】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法で、前記(b)段階は、磁性ナノ粒子の酸化程度を調節するために非活性気体、例えば、アルゴンガスまたは窒素ガスなどが充填された加熱炉で実行される。

【0057】

また、本発明の磁性ナノ粒子の製造方法で、前記(b)段階は、磁性ナノ粒子の磁性特性を調節するために、外部磁場が設置された加熱炉で実行できる。前記外部磁場の種類は、特別に限定されるものではなく、この分野で通常的に使われる全ての磁場を制限なしに使用でき、外部磁場の強度も必要によって適切に選択することができる。

【0058】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法は、(b)段階の実行による磁性ナノ粒子の焼結を防止するために、(b)段階の以前に、磁性ナノ粒子をコーティング物質でコーティングする段階を追加で含むことができる。前記磁性ナノ粒子をコーティングするコーティング物質の種類は、特別に限定されるものではなく、好ましくは、セラミックス物質、または酸化亜鉛、酸化マグネシウムまたは酸化アルミニウムなどの半導体物質などを使用することができる。

【0059】

本発明で(b)段階の以前に磁性ナノ粒子をコーティング物質でコーティングする方法は、特別に限定されるものではなく、この分野で通常的に使われる全ての手段を使用するこ

10

20

30

40

50

とができるが、好ましくは、熱分解法を利用する。

【0060】

前記のように、(b)段階の以前に磁性ナノ粒子をコーティング物質でコーティングする段階を実行する場合には、(b)段階以後、磁性ナノ粒子を被覆しているコーティング物質を除去するために、酸性または塩基性溶液で処理することができ、これを洗浄した後、遠心分離などの方法を利用して本発明による磁性ナノ粒子を分離することができる。

【0061】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法は、(b)段階の実行による磁性ナノ粒子の焼結を防止するためのまた他の手段として、(b)段階の以前に、磁性ナノ粒子をナノ枠に充填する段階を追加で含むことができる。(a)段階で製造された磁性ナノ粒子をナノ枠に充填させた後、これを加熱炉に入れて熱処理を実行する場合、磁性ナノ粒子が熱処理過程のうち焼結されることが防止できる。(a)段階で製造された磁性ナノ粒子をナノ枠に充填する方法は、大韓民国公開特許第10-2004-0084468号に記載された方法により実行することができる。

10

【0062】

前記のように、(b)段階の以前に、磁性ナノ粒子をナノ枠に充填する段階を実行する場合には、(b)段階以後、クロム酸溶液または水酸化ナトリウム溶液などを利用してナノ枠を溶解させて、磁性ナノ粒子のみを抽出することができる。

【0063】

本発明の磁性ナノ粒子の製造方法は、(b)段階の実行により発生できる一部焼結された磁性ナノ粒子を除去するために、レーザー処理または超音波処理などの一部焼結された磁性ナノ粒子の分離工程を追加で実行することができる。

20

【0064】

また、本発明は、上述の本発明による磁性ナノ粒子と、前記磁性ナノ粒子の表面に結合された生物製剤と、を含むナノ複合体に関するものである。

【0065】

本発明のナノ複合体に含まれる磁性ナノ粒子に関する具体的な内容は、上述のようである。

【0066】

図1は、本発明の一具体例によるナノ複合体を示す図である。図1に示したように、本発明のナノ複合体1は、磁性ナノ粒子10及び前記磁性ナノ粒子10の表面に結合された生物製剤11を含む。

30

【0067】

前記磁性ナノ粒子の表面に結合された生物製剤の種類は、特別に限定されるものではなく、好ましくは、抗原、抗体、タンパク質または生体適合性高分子などである。

【0068】

前記抗原、抗体及びタンパク質の種類は、特別に限定されるものではなく、この分野で通常的に標的物質探知用で使われるものであれば、制限なしに使用することができる。

【0069】

本発明による磁性ナノ粒子の表面に前記抗原、抗体及びタンパク質などを導入する方法は、当業界でよく知られた公知の方法により実行できる。本発明では、例えば、本発明による磁性ナノ粒子の表面を金(Au)でコーティングした後、前記金コーティング面にチオール(thiol)基を導入することで、抗原、抗体及びタンパク質などを導入することができ、本発明による磁性ナノ粒子の表面に後述する方法で生体適合性高分子を付着し、前記生体適合性高分子の末端に存在する作用基と特定作用基を結合させて抗原、抗体及びタンパク質などを導入してもよい。

40

【0070】

本発明による磁性ナノ粒子の表面に結合された抗原、抗体及びタンパク質などは、標的物質の探知及び分離、例えば、標的タンパク質の探知及び定量などに使用することができる。

50

【0071】

前記磁性ナノ粒子の表面に結合された生体適合性高分子は、磁性ナノ粒子の水溶液状態での分散性を向上させることができ、生物製剤に対する親和性を向上させることができる。

【0072】

前記生体適合性高分子の種類は、特別に限定されるものではなく、両親媒性を示す物質であれば、制限なしに使用可能である。本発明では、生体適合性高分子の例として、ポリアルキレングリコール、ポリエーテルイミド、ポリビニールピロリドン、親水性ビニール系高分子及び前記物質の中で2以上の共重合体からなる群より選択される一つ以上の物質を挙げることができるが、これに限定されるものではない。

10

【0073】

前記生体適合性高分子として共重合体を使用する場合には、ポリエチレングリコール（PEG）－ポリプロピレングリコール（PPG）－ポリエチレングリコール（PEG）のブロック共重合体またはポリエチレンオキシド（PEO）－ポリプロピレンオキシド（PPO）－ポリエチレンオキシド（PEO）のブロック共重合体を使用することが好ましい。

【0074】

本発明による磁性ナノ粒子の表面に生体適合性高分子を導入する方法は、特別に限定されるものではなく、例えば、上述の本発明による磁性ナノ粒子の製造方法の(a)段階を実行するにおいて、希土類金属の前駆体、2価金属の前駆体、転移金属酸化物の前駆体及び還元剤と共に生体適合性高分子を溶媒に溶解させて混合溶液を製造し、(b)段階を同一に

20

【0075】

本発明のナノ複合体を製造するにおいて、安定剤であるオレイルアミン（ $C_9H_{18}=C_9H_{17}NH_2$ ）またはオレイン酸（ $C_9H_{18}=C_8H_{15}COOH$ ）などを前記溶媒に添加することができる。

【0076】

また、本発明は、本発明による磁性ナノ粒子または本発明によるナノ複合体と、磁性体－抗体複合体と、を含む標的物質探知用組成物に関するものである。

【0077】

本発明の標的物質探知用組成物に含まれる磁性ナノ粒子またはナノ複合体に関する具体的な内容は、上述のようである。

30

【0078】

本発明の標的物質探知用組成物に含まれる磁性ナノ粒子またはナノ複合体の表面には、検出手段を結合することができる。

【0079】

図2は、表面に検出手段が結合されている本発明の磁性ナノ粒子を示す図である。図2に示したように、本発明の磁性ナノ粒子10の表面に検出手段12を結合して標的物質探知用組成物として利用することができる。

【0080】

図3は、表面に検出手段が結合されている本発明のナノ複合体を示す図である。図3に示したように、本発明のナノ複合体2の表面に検出手段12を結合して標的物質探知用組成物として利用することができる。

40

【0081】

本発明の標的物質探知用組成物は、一具体例として、酵素免疫分析法（ELISA法）またはウェスタンブロット法（Western blot法）のように、特定抗原、例えば、特定タンパク質または特定細胞などの有無またはその量が分かるために使用することができる。

【0082】

本発明の標的物質探知用組成物は、標的物質が存在する場合、磁性体－抗体複合体の中で抗体が前記標的物質と抗原－抗体反応を通じて結合を形成することができる。

【0083】

50

具体的には、抗原である標的物質を基板などに固定させて、その上に前記標的物質と抗原－抗体反応を起こすことができる磁性体－抗体複合体を含む本発明の標的物質探知用組成物を被覆する場合、前記標的物質と磁性体－抗体複合体の抗体部分が抗原－抗体反応を通じて標的物質－抗体－磁性体で構成される一つの複合体を形成することができる。

【0084】

また、表面に検出手段が結合されている磁性ナノ粒子またはナノ複合体は、キュリー温度以上に温度を維持させる場合、磁性を喪失してお互いに凝集されないで、組成物内で均一に分散されている。しかし、標的物質－抗体－磁性体で構成される複合体が形成される場合、キュリー温度以下に温度を調節すれば、前記磁性ナノ粒子またはナノ複合体は更に強磁性体になって、標的物質－抗体－磁性体で構成される複合体の磁性体部分と引力が作用して凝集現象が発生できる。

10

【0085】

この場合、前記標的物質探知用組成物を洗浄すれば、標的物質－抗体－磁性体で構成される複合体と共に凝集されていない個々の磁性ナノ粒子またはナノ複合体は洗浄時に除去される。

【0086】

これによって、標的物質－抗体－磁性体－磁性ナノ粒子－検出手段からなった巨大複合体または標的物質－抗体－磁性体－ナノ複合体－検出手段からなった巨大複合体が形成される。

【0087】

前記巨大複合体の中で検出手段は、その検出手段の種類によって特定信号を伝送することができるので、標的物質の存在有無を探知することができる。標的物質が存在する部分では特定信号が観察され、標的物質が存在しない部分では特定信号が観察されない。

20

【0088】

図4は、本発明の一具体例による標的物質探知用組成物を利用した標的物質の探知過程を示す模式図である。図4に示したように、基板20に標的物質21が固定されている場合、前記標的物質21と抗体23が抗原－抗体反応を起こし、これを通じて標的物質21－抗体23－磁性体24で構成される複合体を形成することができる。この場合、本発明の磁性ナノ粒子のキュリー温度以上に温度を維持する場合、表面に検出手段26が結合された磁性ナノ粒子25は磁性を喪失するようになって、磁性ナノ粒子相互間の凝集が起きないで分散して存在することができる。しかし、温度を本発明の磁性ナノ粒子のキュリー温度未満に低めると、磁性ナノ粒子25は更に強磁性特性を有するようになり、磁性体24と引力が作用して凝集される。これによって、基板20に固定された標的物質21－抗体23－磁性体24－磁性ナノ粒子25－検出手段26からなった巨大複合体27を形成することができる。前記標的物質探知用組成物が収容された容器を洗浄すれば、前記巨大複合体27を除外した成分、例えば、検出手段が結合されている磁性ナノ粒子などは除去される。前記のように基板に固定された巨大複合体27の場合、検出手段26を通じて特定信号を伝送することができるので、標的物質の存在有無を確認することができる。また、抗体23と抗原－抗体反応を起こすことができない不純物22の場合、巨大複合体27を形成することができないので、その部分では特定信号を観察することができない。

30

40

【0089】

本発明の標的物質探知用組成物は、標的物質に対する特異的結合及び磁性ナノ粒子の磁性特性の制御を通じて巨大複合体を形成することができ、これによって、信号対雑音比（信号精製）を向上させることができる。すなわち、本発明の標的物質探知用組成物は、標的物質に対する特異度及び敏感度を全て向上させることができる。

【0090】

本発明の標的物質探知用組成物において、前記検出手段は、特別に限定されるものではなく、生体イメージングに使用できる検出手段であれば、制限なしに使用可能である。本発明では、例えば、検出手段として、蛍光物質または量子ドット（quantum dot）を挙げることができるが、これに限定されるものではない。

50

【0091】

前記検出手段で蛍光物質を使用する場合、蛍光イメージを通じて標的物質の存在確認、定量分析及び分離などを実行することができる。本発明で前記蛍光物質の具体的な種類は、特別に限定されるものではなく、例えば、ローダミンとその誘導体、フルオレセインとその誘導体、クマリンとその誘導体、アクリジンとその誘導体、ピレンとその誘導体、エリトロシンとその誘導体、エオシンとその誘導体及び、4-アセトアミド-4'-イソチオシアナトスチルベン-2,2'-ジスルホン酸からなる群より選択される一つ以上の物質を挙げることができる。本発明で使用する前記蛍光物質をより具体的に例示すれば、下記のようなものである。

【0092】

10

ローダミン及びその誘導体としては、例えば、6-カルボキシ-X-ローダミン (ROX)、6-カルボキシローダミン (R6G)、リサミンローダミン Bスルホニルクロリド、ローダミン (Rhod)、ローダミン B、ローダミン 123、ローダミン Xイソチオシアネート、スルホローダミン B、スルホローダミン 101、スルホローダミン 101 のスルホニルクロリド誘導体 (Texas Red)、N,N,N',N'-テトラメチル-6-カルボキシローダミン (TAMRA)、テトラメチルローダミン、テトラメチルローダミンイソチオシアネート (TRITC)、リボフラビン、ロゾール酸、イッテルビウムキレート誘導体、Alexa誘導体、Alexa-350、Alexa-488、Alexa-547及びAlexa-647などを挙げることができる。

【0093】

20

フルオレセイン及びその誘導体としては、例えば、5-カルボキシフルオレセイン (FAM)、5-(4,6-ジクロロトリアジン-2-イル)アミノフルオレセイン (DTAF)、2',7'-ジメトキシ-4',5'-ジクロロ-6-カルボキシフルオレセイン (JOE)、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、QFITC(XRITC)、フルオレスカミン (fluorescamine)、IR144、IR1446、マラカイトグリーンイソチオシアネート、4-メチルウンベリフェロン、オルトクレゾールフタレイン、ニトロチロシン、パラローズアニリン、フェノールレッド、B-フィコエリスリン、O-フタルジアルデヒドなどを挙げることができる。

【0094】

30

クマリン及びその誘導体としては、例えば、クマリン、7-アミノ-4-メチルクマリン (AMC、クマリン120)、7-アミノ-トリフルオロメチルクマリン (クマリン151)、シアノシン、4',6'-ジアミニジノ-2-フェニルインドール (DAPI)、5',5"-ジブロモピロガロールスルホンフタレイン (Bromopyrogallol Red)、7-ジエチルアミノ-3-(4'-イソチオシアナートフェニル)-4-メチルクマリンジエチレントリアミンペンタアセテート、4,4'-ジイソチオシアナートジヒドロースチルベン-2,2'-ジスルホン酸、4,4'-ジイソチオシアナートスチルベン-2,2'-ジスルホン酸、5-[ジメチルアミノ]ナフタレン-1-スルホニルクロリド (DNS、dansyl chloride)、4-(4'-ジメチルアミノフェニルアゾ)ベンゾイック酸 (DABCYL) 及び4-ジメチルアミノフェニルアゾフェニル-4'-イソチオシアネート (DABITC) などを挙げることができる。

【0095】

40

アクリジン及びその誘導体としては、例えば、アクリジン、アクリジンイソチオシアネート、5-(2'-アミノエチル)アミノナフタリン-1-スルホン酸 (EDANS)、4-アミノ-N-[3-ビニールスルホニル]フェニル]ナフタルイミド-3,5ジスルホネート (LuciferYellow VS)、N-(4-アニリノ-1-ナフチル)マレイミド、アントラニルアミド及びブリリアンドイエロ (Brilliant Yellow) などを挙げることができる。

【0096】

ピレンと及びその誘導体としては、例えば、ピレン、ピレンブチレート、スクシンイミジル1-ピレンブチレート、リアクティブレッド4 (Cibacronブリリアントレッド3B-A) などを挙げることができる。

【0097】

50

エリトロシン及びその誘導体としては、例えば、エリトロシンB、エリトロシンイソチオシアネート及びエチジウムなどを挙げることができる。

【0098】

エオシン及びその誘導体としては、例えば、エオシン及びエオシンイソチオシアネートなどを挙げることができる。

【0099】

また、4-アセトアミド-4'-イソチオシアナトスチルベン-2,2'-ジスルホン酸がある。

【0100】

前記検出手段で量子ドットを使用する場合、蛍光イメージを通じて標的物質の存在確認、定量分析及び分離などを実行することができる。前記量子ドットは、中心体、前記中心体を取り囲んでいるセル部及び前記セル部をコーティングしている高分子コーティング層の構造からなる。前記量子ドットの具体的な種類は、特別に制限されるものではなく、生体イメージングに使用可能に生体適合性を有しているものであれば、制限なしに使用可能である。前記量子ドットの中心体を構成する成分では、CdSe（カドミウム-セシウム）、CdTe（カドミウム-テルライド）、CdS（硫化カドミウム）、ZnSe（亜鉛-セシウム）、ZnO（酸化亜鉛）またはZnS（硫化亜鉛）などを主に使用することができるが、これに限定されるものではない。

10

【0101】

本発明の標的物質探知用組成物に含まれる磁性体-抗体複合体において、前記磁性体の種類は、特別に限定されるものではなく、磁性を有する物質であれば、制限なしに使用可能である。本発明では、例えば、前記磁性体として上述の本発明による磁性ナノ粒子を使用するかあるいは伝導性物質を使用することができるが、これに限定されるものではない。

20

【0102】

前記伝導性物質の具体的な種類は、特別に限定されるものではなく、例えば、金属物質、磁性物質または磁性合金である。本発明で使用する前記伝導性物質をより具体的に例示すれば、下記のようなものである。

【0103】

前記金属物質として、Pt、Pd、Ag、Cu及びAuからなる群より選択される一つ以上を挙げることができ、前記磁性物質として、Co、Mn、Fe、Ni、Gd及びMoからなる群より選択される一つ以上を挙げることができ、前記磁性合金として、CoCu、CoPt、FePt、CoSm、NiFe及びNiFeCoからなる群から選択される一つ以上を挙げることができるが、これに限定されるものではない。

30

【0104】

また、本発明の磁性体-抗体複合体において、前記抗体の具体的な種類は、特別に限定されるものではなく、後述する標的物質と抗原-抗体反応を通じて結合できるものであれば、制限なしに使用可能である。

【0105】

本発明の標的物質探知用組成物を利用して探知しようとする標的物質は、特別に限定されるものではなく、例えば、タンパク質、DNA及びRNAからなる群より選択される一つ以上の物質である。本発明で前記タンパク質、DNA、RNAの具体的な種類は、特別に限定されるものではなく、この分野で通常的に活用される腫瘍マーカーまたはバイオマーカーなどである。

40

【0106】

前記標的物質であるタンパク質は、PSA (prostate specific antigen)、CEA (carcinoembryonic antigen) MUC1、AFP (alpha fetoprotein)、CA15-3 (carbohydrate antigen15-3)、CA19-9 (carbohydrate antigen19-9)、CA125 (carbohydrate antigen125)、PSA F (free prostate specific antigen)、PSAC (prostate specific antigen-al-anticymotrypsin comple)、PAP (prostatic acid phosphatase)、hTG (human thyroglobulin)

50

、HCGb (human chorionic gonadotropin beta)、Ferr (ferritin)、NSE (neuron specific enolase)、IL-2 (interleukin2)、IL-6 (interleukin6)、B2M (beta2 macroglobulin) 及びA2M (alpha2 macroglobulin) からなる群より選択される一つ以上の物質であるが、これに限定されるものではない。

【0107】

前記PSA、PSAF、PSAC、A2M及びPAPは、前立腺癌の選別に利用される有用な腫瘍マーカーであり、前記CEAは、糖蛋白質として胃腸癌の選別に利用される有用な腫瘍マーカーであり、前記MUC1は、卵巣癌、乳房癌、骨髄種、結腸癌、子宮癌、膵臓癌、直腸癌または肺癌になどで発現される腫瘍マーカーであり、CA15-3は、肺癌、膵臓癌、乳房癌、卵巣癌または肝臓癌などで発現される腫瘍マーカーであり、CA19-9は、肺癌、卵巣癌、肝臓癌または結腸癌などで発現される腫瘍マーカーであり、CA125は、肺癌、膵臓癌、乳房癌、卵巣癌、肝臓癌、結腸癌または子宮癌などで発現される腫瘍マーカーであり、hTGは、甲状腺癌またはウィルムス腫瘍などで発現される腫瘍マーカーであり、HCGbは、肺癌、膵臓癌、腎臓癌、卵巣癌、肝臓癌、脳腫瘍または膀胱癌などで発現される腫瘍マーカーであり、Ferrは、肺癌または脳腫瘍などで発現される腫瘍マーカーであり、NSEは、肺癌、甲状腺癌またはウィルムス腫瘍などで発現される腫瘍マーカーであり、IL-2は、腎臓癌または多発性骨髄種などで発現される腫瘍マーカーであり、IL-6は、腎臓癌、乳房癌、卵巣癌または多発性骨髄種などで発現される腫瘍マーカーであり、B2Mは、腎臓癌、卵巣癌、前立腺癌または多発性骨髄種などで発現される腫瘍マーカーである。

10

【0108】

前記標的物質であるDNA及びRNAは、特別に限定されるものではなく、ウイルスによる感染疾患を起こす疾患ウイルスの遺伝子であれば、制限なしに使用可能である。本発明では、例えば、前記DNA及びRNAとして、エイズウイルスの遺伝子、B型肝炎ウイルスの遺伝子、C型肝炎ウイルスの遺伝子、マラリアウイルスの遺伝子、A型インフルエンザウイルスの遺伝子または梅毒ウイルスの遺伝子などを挙げることができるが、これに限定されるものではない。

20

【0109】

また、本発明は、本発明による標的物質探知用組成物を生体または試料に投与する段階と、前記生体または試料からナノ複合体により発散される信号を感知して映像を取得する段階と、を含む生体または試料の映像取得方法に関するものである。

30

【0110】

本発明で使用する用語の「試料」は、診断しようとする対象から分離した組織または細胞を意味する。また、本発明の前記標的物質探知用組成物を生体または試料に投与する段階は、医薬分野で通常的に利用される経路を通じて投与することができるが、非経口投与が好ましくて、例えば、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下または局所経路を通じて投与することができる。本発明の前記映像を取得する段階においては、前記蛍光物質または量子ドットにより発散される信号を感知するために磁気共鳴映像装置 (MRI) と光学イメージングを利用することが好ましい。

【0111】

本発明において、前記「磁気共鳴映像装置」は、強い磁場中に生体を入れて特定周波数の電波を照射して生体組織に存在する水素などの原子核にエネルギーを吸収させてエネルギーが高い状態で作った後、前記電波を中断して前記水素などの原子核エネルギーが放出されるようにし、このエネルギーを信号に変換してコンピュータで処理して映像化した装置である。本発明において、前記磁気共鳴映像装置の種類は、特別に限定されるものではなく、例えば、T2スピン-スピン弛緩磁気共鳴映像装置を使用できるが、これに限定されるものではない。一方、本発明において、前記光学イメージングのためには、共焦点顕微鏡、蛍光顕微鏡または生体用光学装備などを使用することができるが、これに限定されるものではない。

40

【0112】

本発明による生体または試料の映像取得方法において、標的物質探知用組成物が生体ま

50

たは試料に投与されて、標的物質である特定抗原と抗原－抗体反応を通じて標的物質－抗体－磁性体で構成される複合体が形成できる。その後、磁気熱量効果（magnetocaloric effect）を利用して本発明による磁性ナノ粒子の温度をキュリー温度未満で維持させると、前記磁性ナノ粒子の強磁性特性により上述のように標的物質－抗体－磁性体－ナノ複合体－検出手段の巨大複合体を形成することができる。この場合、特定抗原の周辺に検出手段を含む巨大複合体が高濃度で分布されて増幅された映像信号を容易に取得することができる。前記磁気熱量効果は、外部磁場内で磁性物質の磁化状態の速い転移（transition）に起因してますます冷たくなるか熱くなる現象を意味し、これは当業界においてよく知られている。

【実施例】

10

【0113】

以下、本発明による実施例及び本発明によらない比較例を通じて本発明をより詳しく説明するが、本発明の範囲は、下記提示された実施例により限定されるものではない。

【0114】

実施例 1

本発明の磁性ナノ粒子は、下記のように熱分解法に基づいて改良されたナノエマルジョン方法で製造された。

【0115】

（1）混合溶液の製造

希土類金属の前駆体であるランタンアセチルアセトナート（ $\text{La}(\text{acac})_3$ 、Aldrich社製）0.45 mmol、2価金属の前駆体であるストロンチウムアセチルアセトナート（ $\text{Sr}(\text{acac})_3$ 、Aldrich社製）0.15 mmol、転移金属酸化物の前駆体であるマンガンアセチルアセトナート（ $\text{Mn}(\text{acac})_3$ 、Aldrich社製）0.6 mmol及び還元剤である1,2-ヘキサデカンジオール（1,2-hexadecanediol、Aldrich社製）0.1294 gを、15 mlのジオクチルエーテル（Wako社製）があるアルゴンガス雰囲気（容器に入れて溶解させた。その後、前記溶液を100℃に加熱し、前記100℃で1.5時間の間均一に攪拌することで、混合溶液を製造した。

20

【0116】

（2）混合溶液に含まれた前駆体の還元

前記製造された混合溶液を280℃に加熱し、前記280℃で1.5時間の間維持させることで、ランタンアセチルアセトナート、ストロンチウムアセチルアセトナート及びマンガンアセチルアセトナートを、各々1,2-ヘキサデカンジオールとの酸化－還元反応を通じてランタン金属（La）、ストロンチウム金属（Sr）及びマンガン酸化物（ MnO_3 ）に還元させた。

30

【0117】

（3）磁性ナノ粒子の形成

前記のように前駆体成分が全て還元された混合溶液を常温で冷却させることで、ランタン金属、ストロンチウム金属及びマンガン酸化物が凝集された磁性ナノ粒子（ LaSrMnO_3 ）を形成した。前記磁性ナノ粒子の平均直径は、約30 nmであった。

【0118】

（4）遠心分離及び磁性分離を利用した磁性ナノ粒子の洗浄

40

前記形成された磁性ナノ粒子を無水エチルアルコールに添加し、遠心分離及び磁性分離を利用して洗浄することで、不純物を除去した。

【0119】

（5）磁性ナノ粒子の熱処理

前記洗浄された磁性ナノ粒子をセラミックス容器内に入れて800℃に加熱し、前記800℃で12時間の間維持することで、熱処理を実行した。

【0120】

実施例 2

前記(1)混合溶液の製造過程で、生体適合性高分子であるポリエチレングリコール－ポリプロピレングリコール－ポリエチレングリコールのブロック共重合体（Aldrich社製）0

50

.1576 g を溶媒であるジオクチルエーテル (Wako 社製) 15 ml に追加で溶解させたことの以外は、実施例 1 と同一な方法で、図 1 のようなナノ複合体を製造した。

【0121】

実験例 1

前記実施例 1 で製造された磁性ナノ粒子の形態を測定するために、前記実施例 1 で製造された磁性ナノ粒子をヘキサンに分散させて、これを carbon-supported copper grids 上に落として TEM 測定用試片を製造した。その後、EDS (energy-dispersive X-ray spectroscopy) が具備された透過電子顕微鏡 (TEM) (Tecnai F20、FEI 社製) を使用して、前記試片を観察した。図 5 は、本発明の一具体例による磁性ナノ粒子の高分解能透過電子顕微鏡 (TEM) 写真を示す。図 5 に示したように、スケールバー (Scale bar) は、5 nm を示し、実施例 1 の磁性ナノ粒子は、約 30 nm の平均直径を有する。

10

【0122】

実験例 2

前記実施例 1 で製造された磁性ナノ粒子の構造的解析のために、X-線回折分析器を利用して前記実験例 1 で製造された試片に対する X-線回折分析を実行した。図 6 は、本発明の一具体例による磁性ナノ粒子の X-線回折 (XRD) パターンを示すグラフである。図 6 に示したように、本発明の磁性ナノ粒子は結晶性が優れることが分かる。

【0123】

実験例 3

前記実施例 1 で製造された磁性ナノ粒子の磁性特性を測定するために、VSM (vibrating sample magnetometer) (VSM7300、Lakeshore 社製) 及び PPMS (physical property measurement system) (Quantum Design 社製) を利用して前記実験例 1 で製造された試片に対する温度による磁化値変化を測定した。図 7 は、本発明の一具体例による 1000 e 下での磁性ナノ粒子の磁化値-温度 (M-T) グラフである。図 7 に示したように、希土類金属、2 価金属及び転移金属酸化物を含む本発明の磁性ナノ粒子 ($\text{La}_{0.75}\text{Sr}_{0.25}(\text{MnO}_3)_1$) は、310 K (37°C) 以上で磁化値が 0 になることが分かる。

20

【符号の説明】

【0124】

1、2：ナノ複合体

10、25：磁性ナノ粒子

11：生物製剤

12、26：検出手段

20：基板

21：標的物質

22：不純物

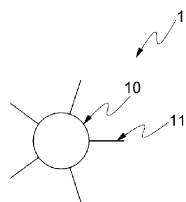
23：抗体

24：磁性体

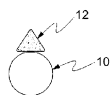
27：巨大複合体

30

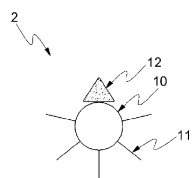
【図 1】



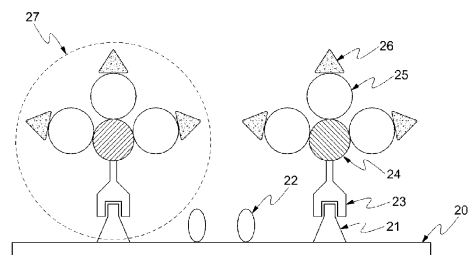
【図 2】



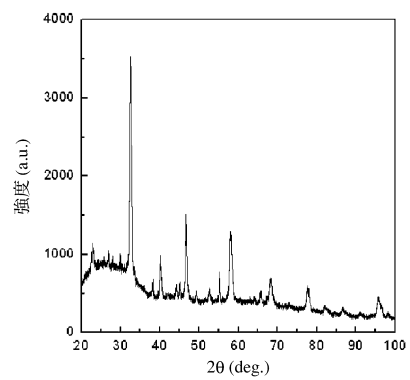
【図 3】



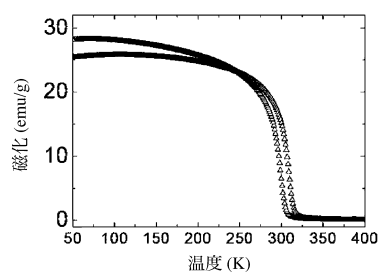
【図 4】



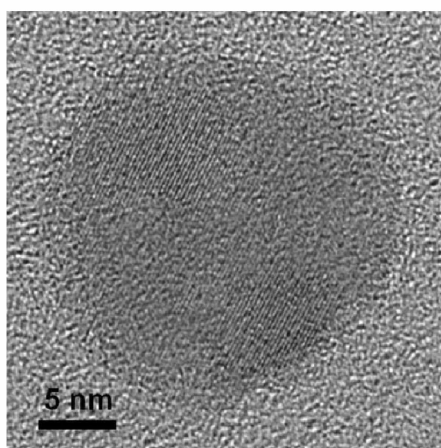
【図 6】



【図 7】



【図 5】



フロントページの続き

- (72)発明者 キム ヨンクン
大韓民国 ソウル市 江南区 狎鷗亭洞 528 ハンヤンアパート 72-1109
- (72)発明者 ウ ジュンファ
大韓民国 ソウル市 城北区 安岩洞 5街1番地 高麗大学校 外国人教員寮 W445号
- (72)発明者 ミン ジヒョン
大韓民国 ソウル市 冠岳区 新林 10-ドン クッジェサンジャンアパート 106-1401
- (72)発明者 イ ジソン
大韓民国 ソウル市 城北区 安岩洞 4街 41-15 ドフィビルディング201号
- (72)発明者 チョン ジェホ
大韓民国 京畿道 水原市 霊通区 梅灘洞 ウィブハヌルチェアパート 108ドン 506号

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 中国特許出願公開第101173167 (CN, A)
特開2008-081399 (JP, A)
特開2005-175289 (JP, A)
特開2010-168606 (JP, A)
国際公開第2006/070572 (WO, A1)
特表2010-505763 (JP, A)
特表2009-517463 (JP, A)
韓国公開特許第10-2010-0030264 (KR, A)
韓国公開特許第10-2006-0035120 (KR, A)
米国特許出願公開第2005/0249817 (US, A1)
Journal of the Ceramic Society of Japan, 2009年, Vol.117, No.5, p.639-642
Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2009年, Vol.321, No.19, p.2977-2980
Journal of Biomedical Materials Research. Part B. Applied Biomaterials, 2007年, Vol. 1.85B, No.2, p.409-416

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 49/00-49/04
A61K 47/00-47/48
G01N 33/553
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)