

(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2006-234417

(P2006-234417A)

(43) 公開日 平成18年9月7日(2006.9.7)

| | | |
|--------------------------------|-----------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| GO 1 N 33/543 (2006.01) | GO 1 N 33/543 5 4 1 A | |
| GO 1 N 33/544 (2006.01) | GO 1 N 33/544 Z | |

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 11 頁)

| | | | |
|-----------|----------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2005-45791 (P2005-45791) | (71) 出願人 | 000004178 J S R株式会社 東京都中央区築地五丁目6番10号 |
| (22) 出願日 | 平成17年2月22日 (2005.2.22) | (74) 代理人 | 100090398 弁理士 大淵 美千栄 |
| | | (74) 代理人 | 100090387 弁理士 布施 行夫 |
| | | (74) 代理人 | 100090479 弁理士 井上 一 |
| | | (72) 発明者 | 田守 功二 東京都中央区築地五丁目6番10号 J S R株式会社内 |
| | | (72) 発明者 | 尾崎 一郎 東京都中央区築地五丁目6番10号 J S R株式会社内 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁性粒子分散体および診断薬用粒子

(57) 【要約】

【課題】 平均粒径を小さくすることと優れた磁気分離性とを両立できる磁気粒子分散体を提供する。

【解決手段】 本発明の磁気粒子分散体は、数平均粒径 d が $0.01 \sim 10 \mu m$ である磁気粒子の分散体であって、前記磁気粒子のうち、粒径が $2d$ 以上の粒子の体積分率が $2 \sim 70\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ より大きく $2d$ より小さい粒子の体積分率が $28 \sim 98\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ 以下の粒子の体積分率が 2% 以下である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

数平均粒径 d が $0.01 \sim 10 \mu\text{m}$ である磁気粒子の分散体であって、前記磁気粒子のうち、粒径が $2d$ 以上の粒子の体積分率が $2 \sim 70\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ より大きく $2d$ より小さい粒子の体積分率が $28 \sim 98\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ 以下の粒子の体積分率が 2% 以下である、磁性粒子分散体。

【請求項 2】

請求項 1 において、前記磁性粒子は、一次粒径 50nm 以下の磁性体微粒子と、非磁性の有機物とを含む、磁性粒子分散体。

10

【請求項 3】

請求項 1 ないし 2 のいずれかに記載の磁気粒子分散体を用いた診断薬用粒子。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、平均粒径を小さくすることと優れた磁気分離性とを両立できる磁性粒子分散体および診断薬用粒子に関するものである。本発明の磁性粒子分散体は、生化学分野、塗料、紙、電子写真、化粧品、医薬品、農薬、食品、触媒など広い分野で利用できるものであり、特に高い感度と優れた磁気分離性とを両立できるため、診断薬用粒子として有用である。

20

【背景技術】**【0002】**

近年、平均粒径の小さな磁性粒子は、その単位重量当たりの表面積が大きいこと、抗原と抗体との免疫反応や DNA 同士または DNA と RNA とのハイブリダイゼーションにおいて、優れた反応場を提供できることから、特に診断薬や医薬品研究用などへの応用が活発になっている。しかしながら、従来、粒径の小さな磁性粒子は、磁気分離性に劣るという欠点を有していた。

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

本発明は、平均粒径を小さくすることと優れた磁気分離性とを両立できる磁性粒子分散体を提供することを目的とするものである。

30

【課題を解決するための手段】**【0004】**

本特許出願の発明者は、数平均粒径 d が $0.01 \sim 10 \mu\text{m}$ である磁気粒子の分散体であって、前記磁気粒子のうち、粒径が $2d$ 以上の粒子の体積分率と、粒径が $0.5d$ より大きく $2d$ より小さい粒子の体積分率と、粒径が $0.5d$ 以下の粒子の体積分率とがそれぞれ所定の割合であることにより、平均粒径を小さくすることができ、かつ、優れた磁気分離性を得ることができることを見出し、本発明を想到するに至った。

【0005】

本発明の磁性粒子分散体は、数平均粒径 d が $0.01 \sim 10 \mu\text{m}$ である磁気粒子の分散体であって、前記磁気粒子のうち、粒径が $2d$ 以上の粒子の体積分率が $2 \sim 70\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ より大きく $2d$ より小さい粒子の体積分率が $28 \sim 98\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ 以下の粒子の体積分率が 2% 以下である。

40

【0006】

ここで、上記本発明の磁性粒子分散体において、前記磁性粒子は、一次粒径 50nm 以下の磁性体微粒子と、非磁性の有機物とを含むことができる。

【0007】

本発明の診断薬用粒子は、上記本発明の磁性粒子分散体を用いる。

【発明の効果】

50

【0008】

本発明の磁性粒子分散体によれば、数平均粒径 d が $0.01 \sim 10 \mu\text{m}$ である磁気粒子の分散体であって、前記磁気粒子のうち、粒径が $2d$ 以上の粒子の体積分率が $2 \sim 70\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ より大きく $2d$ より小さい粒子の体積分率が $28 \sim 98\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ 以下の粒子の体積分率が 2% 以下であることにより、平均粒径が小さいため単位重量当たりの表面積が大きく、かつ、磁気分離性に優れている。

【0009】

本発明の磁性粒子分散体は、診断薬用担体などの生化学用担体、塗料、紙、電子材料、電子写真、化粧品、医薬品、農薬、食品、触媒など広い分野で利用できるものである。応用例としては医療用診断薬用途、特に自動測定器対応粒子に応用が可能である。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下、本発明の磁性粒子分散体について詳細に説明する。

【0011】

1. 磁性粒子分散体

本発明の磁性粒子分散体は、以下に説明する磁性粒子の分散体である。本発明の磁性粒子分散体においては、水系媒体中に磁性粒子が分散している。ここで、水系媒体としては特に限定されないが、例えば、水、水系溶剤を含む水が挙げられる。水系溶剤としては、例えば、アルコール類（例えば、エタノール、アルキレングリコール、モノアルキルエーテルなど）が挙げられる。本発明の磁性粒子分散体に磁力を付与することにより、磁性粒子を凝集させることができる。

20

【0012】

本発明の磁性粒子分散体は、平均粒径が小さいために単位重量当たりの表面積が大きく、かつ磁気分離性に優れた磁性粒子の分散体である。

【0013】

1.1. 磁性粒子

1.1.1. 磁性粒子の物性

本発明の磁性粒子分散体中の磁性粒子の数平均粒径 d は、 $0.01 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ であり、好ましくは $0.1 \mu\text{m} \sim 5 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $0.5 \mu\text{m} \sim 3 \mu\text{m}$ である。数平均粒径が $0.01 \mu\text{m}$ 未満であると磁気分離性に劣ることがあり、一方、 $10 \mu\text{m}$ を超えると単位重量あたりの表面積が小さくなる結果、診断薬用粒子として感度が劣ることがある。なお、本発明において、磁性粒子の数平均粒径は公知の方法にて測定が可能である。例えば、電子顕微鏡写真から磁性粒子の大きさを測定することにより、磁性粒子の数平均粒径を得ることができる。また、磁性粒子が非球状の場合、長径と短径の平均値を1粒子の粒径として数平均粒径を算出する。

30

【0014】

本発明の磁性粒子分散体中の磁性粒子においては、粒径が $2d$ 以上の粒子の体積分率が $2 \sim 70\%$ であり、好ましくは $5 \sim 60\%$ 、最も好ましくは $10 \sim 50\%$ である。粒径が $2d$ 以上の粒子の体積分率が 2% 未満であると磁気分離性に劣ることがあり、一方、 70% を超えると診断薬用粒子として感度に劣ることがある。

40

【0015】

本発明の磁性粒子分散体中の磁性粒子は、粒径が $0.5d$ より大きく $2d$ より小さい粒子の体積分率が $28 \sim 98\%$ であり、好ましくは $39 \sim 95\%$ 、最も好ましくは $50 \sim 90\%$ である。粒径が $0.5d$ より大きく $2d$ より小さい粒子の体積分率が 28% 未満であると診断薬用粒子として感度に劣ることがあり、一方、 98% を超えると磁気分離性に劣ることがある。

【0016】

また、本発明の磁性粒子分散体中の磁性粒子においては、粒径が $0.5d$ 以下の粒子の体積分率が 2% 以下であり、 1% 以下であることが好ましく、 0.5% 以下であることがさらに好ましい。粒径が $0.5d$ 以下の粒子の体積分率が 2% を超えると磁気分離性に劣

50

ることがある。

【0017】

ここで、本発明の磁性粒子分散体に含まれる粒径が所定の範囲にある磁性粒子の体積分率は公知の方法により算出することができる。例えば、電子顕微鏡写真から得られる個々の磁性粒子の大きさから個々の磁性粒子の体積を計算し、粒径が所定の範囲にある磁性粒子の体積を積算し、本発明の磁性粒子分散体に含まれる全磁性粒子の総体積で除することにより、粒径が所定の範囲にある磁性粒子の体積分率を得ることができる。

【0018】

本発明の磁性粒子分散体が磁気分離される様子を顕微鏡で観察すると、粒径が大きい磁性粒子と粒径が小さい磁性粒子とが混合して糸状に繋がって糸状集合体を構成しているのが確認できる。本発明の磁性粒子分散体によれば、この糸状集合体中において、磁気分離時間の短い粒径の大きな磁性粒子が糸状集合体の移動速度を速めていると考えられる。このため、本発明の磁性粒子分散体は磁気分離性に優れている。

10

【0019】

また、本発明の磁性粒子分散体は、磁性粒子の数平均粒径 d が $0.01 \sim 10 \mu\text{m}$ であり、前記磁気粒子のうち、粒径が $2d$ 以上の粒子の体積分率が $2 \sim 70\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ より大きく $2d$ より小さい粒子の体積分率が $28 \sim 98\%$ であり、かつ、粒径が $0.5d$ 以下の粒子の体積分率が 2% 以下である平均粒径を小さくすることができるため、単位重量当たりの表面積が大きくすることができる。よって、本発明の磁性粒子分散体によれば、平均粒径を小さくすることと優れた磁気分離性とを両立することができる。

20

【0020】

1.1.2. 磁性粒子の製造

本発明の磁性粒子分散体を得るには、例えば、数平均粒径 d の磁性粒子と数平均粒径 $2d$ 以上の磁性粒子とを別々に製造してから混合してもよいし、あるいは、一連の製造工程で数平均粒径の異なる2種以上の磁性粒子を生成させてもよい。

【0021】

1.1.3. 磁性粒子の内部組成および内部構造

1.1.3a. 磁性粒子の内部組成

本発明の磁性粒子分散体中の磁性粒子の組成は、一次粒径（単一粒子の粒径） 50 nm 以下の磁性体微粒子と、非磁性の有機物とを含むことが好ましく、一次粒径 30 nm 以下の磁性体微粒子と、非磁性の有機物とからなることがより好ましい。本発明の磁性粒子分散体中の磁性粒子の内部組成として、一次粒径が 50 nm を超える磁性体微粒子が含まれると、磁気分離後の再分散性に劣る場合がある。

30

【0022】

一次粒径 50 nm 以下の磁性体微粒子の組成としては、特に制限はないが、酸化鉄系の物質が代表的であり、 MFe_2O_4 ($\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Mg}, \text{Cu}, \text{Li}_{0.5}\text{Fe}_{0.5}$ 等) で表現されるフェライト、 Fe_3O_4 で表現されるマグネタイト、あるいは Fe_2O_3 が挙げられる。特に、飽和磁化が強く、かつ残留磁化が少ない磁気材料として Fe_2O_3 、 Fe_3O_4 が好ましい。このような一次粒径 50 nm 以下の磁性体微粒子は、磁性流体として工業的に入手することができる。

40

【0023】

非磁性の有機物としては、好ましくはポリマー（高分子化合物）であり、その内容は、特開平9-208788号公報、特開昭61-93603号公報、特開2004-205481号公報などで開示されている。いずれの製法においても、粒子表面はポリマーでコートされていることが好ましい。

【0024】

非磁性の有機物として使用可能なポリマーは、特に、ビニル系ポリマーが好ましく、その製造に使用するビニル系モノマーとしては、スチレン、 α -メチルスチレン、ハロゲン化スチレン、ジビニルベンゼンなどの芳香族ビニル単量体、酢酸ビニル、プロピオン酸ビ

50

ニルなどのビニルエステル類、アクリロニトリルなどの不飽和ニトリル、メチルアクリレート、エチルアクリレート、エチルメタクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、ラウリルアクリレート、ラウリルメタクリレート、エチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、シクロヘキシルアクリレート、シクロヘキシルメタクリレートなどのエチレン性不飽和カルボン酸アルキルエステルなどを例示することができる。上記ビニル系ポリマーは単独重合体であっても、あるいは上記ビニル系モノマーから選ばれた2種以上のモノマーからなる共重合体であってもよい。

【0025】

また、上記ビニル系モノマーとブタジエン、イソプレンなどの共役ジオレフィン、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、無類マレイン酸、クロトン酸などのモノまたはジカルボン酸化合物、アクリルアミド、メタクリルアミド、グリシジルアクリレート、グリシジルメタクリレート、N-メチロールアクリルアミド、N-メチロールメタクリルアミド、N-イソプロピルアクリルアミド、2-ヒドロキシエチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、グリセロールモノアクリレート、グリセロールモノメタクリレート、エチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、連鎖数2~40のポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールを側鎖とする(メタ)アクリレート、ジアリルフタレート、アリルアクリレート、アリルメタクリレート、トリメチロールプロパンリアクリレート、トリメチロールプロパンリアクリレート、スチレンスルホン酸およびそのナトリウム塩、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸およびそのナトリウム塩、イソプレンスルホン酸およびそのナトリウム塩などの共重合可能なモノマーとの共重合体も使用することができる。

【0026】

非磁性の有機物として使用可能なポリマーは、主原料としての共重合性モノマーと、副原料である重合開始剤、乳化剤、分散剤、界面活性剤、電解質、架橋剤、分子量調節剤などが必要に応じて添加され液体中で重合を行うことにより形成される。このようにポリマーを重合によって形成することにより、当該ポリマーの表面に所望の官能基を導入することができるなど、表面加工性にすぐれる。

【0027】

重合開始剤としては、水への溶解性の観点から分類すると、油溶性重合開始剤が好ましい。水溶性の重合開始剤を用いると複合粒子表面での重合でなく、磁性体被覆粒子を含まない疎水性重合モノマーのみが重合した新粒子が多量に生じる傾向がある。油溶性重合開始剤としては、ベンゾイルペルオキシド、ラウロイルペルオキシド、ターシャリーブチルペルオキシド、2-エチルヘキサネート、3,5,5-トリメチルヘキサノイルペルオキシド、アゾビスイソブチロニトリル等の過酸化化合物またはアゾ化合物などを挙げることができる。水溶性開始剤としては、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム、過硫酸ナトリウム等の過硫酸塩、過酸化水素、2,2-アゾビス(2-アミノプロパン)硫酸塩、アゾビスシアノ吉草酸およびそのアルカリ金属塩およびアンモニウム塩等があげられ、また、過硫酸塩、過酸化水素塩と重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、塩化第一鉄等を組み合わせたレドックス開始剤もあげられ、中でも過硫酸塩が好適に用いられる。これらの重合開始剤のモノマー全体に対する割合は0.01~8重量%の範囲が好適に用いられる。

【0028】

非磁性の有機物としては、他に、上記磁性体微粒子の表面処理剤として使用されるシランカップリング剤や界面活性剤も好ましく、具体的には、工業的に入手できる表面処理された磁性流体を乾燥し、所望の粒径に粉碎、分球することで、磁性粒子と非磁性の有機物(シランカップリング剤や界面活性剤)とが複合化した磁性粒子を得ることができる。

【0029】

シランカップリング剤や界面活性剤を用いて磁性体微粒子を表面処理することにより、

10

20

30

40

50

磁性体微粒子の表面を疎水化することができる。これにより、薬品耐性、特にアルカリ耐性に優れ、診断薬として使用中に磁性体微粒子が磁性粒子から剥離することにより生じる磁気性能の低下や、脱離した磁性体微粒子が診断薬反応液中に浮遊することにより生じる汚染物の混入を効果的に防止することができる。なお、本発明においては、疎水化された磁性体微粒子が、たとえばトルエンに良好に分散することができる場合に、十分に疎水化されているといえることができる。

【0030】

シランカップリング剤に代表されるシラン化合物としては、ビニルトリクロロシラン、ビニルトリメトキシシラン、ビニルトリス(-メトキシエトキシ)シラン、 - (3, 4 - エポキシクロヘキシル)エチルトリメトキシシラン、 - グリシドオキシプロピルトリメトキシシラン、 - メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、N - (アミノエチル) - - アミノプロピルメチルジメトキシシラン、N - (アミノエチル) - - アミノプロピルトリメトキシシラン、ドデシルトリメトキシシラン、ヘキシルトリメトキシシラン、メチルトリメトキシシラン、メチルトリエトキシシラン、フェニルトリメトキシシラン、ドデシルトリクロロシラン、ヘキシルトリクロロシラン、メチルトリクロロシラン、フェニルトリクロロシランなどがある。

10

【0031】

これらのシラン化合物を磁性体微粒子に結合させる方法としては、例えば、磁性体微粒子およびシラン化合物を水などの無機媒質またはアルコール、エーテル、ケトン、エステルなどの有機媒質中で混合し、攪拌しながら加熱した後、磁性体微粒子をデカンテーションなどにより分離して減圧乾燥により無機媒質または有機媒質を除去する手段を挙げることができる。また、磁性体微粒子およびシラン化合物を直接混合し加熱させて両者を結合させてもよい。これらの手段において、加熱温度は通常30 ~ 100 であり、加熱温度は0.5 ~ 2時間程度である。また、シラン化合物の使用量は、磁性体微粒子の表面積によって適宜定められているが、通常磁性体微粒子100重量部に対して1 ~ 50重量部、好ましくは2 ~ 30重量部である。

20

【0032】

界面活性剤としては、通常使用されているアニオン性界面活性剤またはノニオン性界面活性剤等を単独もしくは組み合わせて用いることができる。例えば、アニオン性界面活性剤としては、長鎖(C8 - 24)飽和炭化水素カルボン酸(塩)、長鎖(C8 - 24)不飽和炭化水素カルボン酸(塩)、高級アルコール硫酸エステルのアルカリ金属塩、アルキルベンゼンスルホン酸のアルカリ金属塩、コハク酸ジアルキルエステルスルホン酸のアルカリ金属塩、アルキルジフェニルエーテルジスルホン酸のアルカリ金属塩、ポリオキシエチレンアルキル(またはアルキルフェニル)エーテルの硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキル(またはアルキルフェニル)エーテルのリン酸エステル塩、ナフタレンスルホン酸ナトリウムのホルマリン縮合物などを挙げることができる。

30

【0033】

また、ノニオン性界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルなどを挙げることができる。

【0034】

非磁性の有機物として使用可能なポリマーの形成におけるモノマーの重合系への添加方法はとくに制限されず、一括方式、分割方式あるいは連続添加方式のいずれであっても良い。重合温度は重合開始剤によって異なるが、通常10 ~ 90 、好ましくは30 ~ 85 であり、重合に要する時間は通常1 ~ 30時間程度である。また、前記ポリマーの形成後、エチレン性不飽和カルボン酸アルキルエステルのアルカリ加水分解、ビニルエステルのアルカリけん化などの方法により官能基を改変することも可能である。

40

【0035】

1.1.3b. 磁性粒子の内部構造および製造

内部組成が不均質である磁気粒子の内部構造は特に限定されないが、例えば、磁性体微粒子が非磁性の有機物の連続相中に分散している構造、磁性体微粒子の2次凝集体をコア

50

とし、非磁性の有機物をシェルとする構造、ならびに非磁性の有機物をコアとし、磁性体微粒子の2次凝集体をシェルとする構造などが挙げられる。すなわち、本発明の磁気粒子分散体を構成する磁気粒子は、磁気粒子中の全部または一部に磁性体微粒子が分散して存在することができる。

【0036】

磁性体微粒子が非磁性の有機物の連続相中に分散している構造を有する磁性粒子の好ましい製造方法としては、例えば、特開平9-208788号公報で開示された方法が挙げられる。

【0037】

非磁性の有機物をコアとし、磁性体微粒子の2次凝集体をシェルとする構造を有する磁性粒子の好ましい製造方法としては、例えば、特開昭61-93603号公報や特開2004-205481号公報で開示された方法が挙げられる。より具体的には、例えば、まず、非磁性の有機物からなるコア(母粒子)と磁性体微粒子とを混合することにより、コアの表面に磁性体微粒子を物理的に吸着させる。なお、本発明において物理的吸着法とは、化学反応を伴わない吸着法を指す。

【0038】

母粒子の表面に磁性体微粒子を吸着させるには、物理的に強い力を外部から加えることにより複合化を実現させる方法も有効である。例えば乳鉢、自動乳鉢、ボールミル、プレート加圧式粉体圧縮法、メカノフュージョン法のようなメカノケミカル効果を利用するもの、あるいはジェットミル、ハイブリダイザーなど高速気流中衝撃法を利用するものが挙げられる。

【0039】

母粒子の表面に磁性体微粒子を効率よくかつ強固に吸着させるには、例えば、攪拌翼付き容器中で攪拌翼の周速度が好ましくは15m/秒以上、より好ましくは30m/秒以上、さらに好ましくは40~150m/秒で攪拌することにより、母粒子と磁性体微粒子とを混合することが挙げられる。攪拌翼の周速度が15m/秒より低いと、母粒子の表面に磁性体微粒子からなる層を形成するのに十分なエネルギーを得ることができないことがある。なお、攪拌翼の周速度の上限については、特に制限はないが、使用する装置、エネルギー効率などの点から自ずと決定される。

【0040】

磁性粒子の内部組成が一次粒径50nm以下の磁性体微粒子と非磁性の有機物とからなり、数平均粒径dが0.01~10 μ mであり、磁性粒子のうち、粒径が2d以上の粒子の体積分率が2~70%であり、かつ、粒径が0.5dより大きく2dより小さい粒子の体積分率が28~98%であり、かつ、粒径が0.5d以下の粒子の体積分率が2%以下である磁性粒子分散体は、数平均粒径が2倍以上異なる2種以上の磁性粒子を上述の方法により別々に製造してから混合する手法によっても得ることができる。

【0041】

別の手法として、一連の製造工程によって、数平均粒径が2倍以上異なる2種以上の磁性粒子を生成させてもよく、例えば、特開2004-205481号公報で開示された物理的に強い力を外部から加えることにより、磁性体微粒子とポリマー母粒子を複合化する手法、特に、ジェットミル、ハイブリダイザーなど高速気流中衝撃法を利用する手法によって、磁性体微粒子とポリマー母粒子とが複合化した磁性粒子とともに、副生成物として、2d以上の粒径を有する磁性粒子の2次凝集体を得ることができる。

【0042】

また、例えば、得られた磁気粒子分散体を所定時間静置させた後、デカンテーションで上層を取り出すことにより、粒径がより小さな磁気粒子分散体を得ることができる。あるいは、例えば、分散剤を含む水溶液中に、得られた磁気粒子分散体を分散させ、所定時間静置させた後沈殿層を取り出すことにより、粒径がより大きな磁気粒子分散体を得ることができる。上記方法により得られた、粒径がより小さな磁気粒子分散体と、粒径がより大きな磁気粒子分散体とを所定の割合で混合することにより、本発明の磁気粒子分散体を得

10

20

30

40

50

ることができる。

【0043】

1.2. 用途

本発明の磁気粒子分散体の主たる用途の一つは、診断薬用粒子である。当該用途では、平均粒径が小さく、かつ磁気分離時間が短いことが求められる。本発明の磁気粒子分散体は、このような要求に適合するので診断薬用粒子に好適である。

【0044】

診断薬用粒子として、例えば、本発明の磁気粒子分散体にタンパク質等の抗原あるいは抗体を結合して、測定対象である抗体あるいは抗原との抗原抗体反応に基づく受身凝集反応による溶液の濁度変化を利用した定量・定性検出用途、本発明の磁気粒子分散体に抗体を結合して、抗原であるウイルス・細菌・細胞・ホルモン・ダイオキシン類等の化学物質などを前記抗体に結合させて回収・濃縮する用途、本発明の磁気粒子分散体にDNAなどの核酸アナログを結合して、ハイブリダイゼーションを利用して該核酸アナログに核酸を結合させて回収・検出したり、核酸に結合するタンパク質や色素等の化学物質を前記核酸アナログに結合させて回収・検出したりする用途、本発明の磁気粒子分散体にアビジンまたはビオチンを結合し、前記アビジンまたはビオチンにビオチンあるいはアビジンを有する分子を結合させて回収して検出する用途、本発明の磁気粒子分散体に抗体や抗原を結合し、比色法や化学発光を利用した酵素免疫測定法用の担体として本発明の磁気粒子分散体を使用する用途などがあげられる。従来、96穴プレート等を担体として用いていた診断項目であれば、本発明の磁気粒子分散体を用いることによって、磁性を利用した自動分析機に置き換えて使用できる。診断の対象となる物質としては、生体由来のタンパク質、黄体形成ホルモン、甲状腺刺激ホルモン等のホルモン、各種ガン細胞や、前立腺特異マーカー、膀胱ガンマーカー等のガンのマーカーとなるタンパク質、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルスなどのウイルス、淋菌、MRSA等の細菌、カンジダ、クリプトコックス等の真菌、トキソプラズマ等の原虫・寄生虫、あるいはそれらウイルス・細菌・真菌・原虫・寄生虫などの構成要素であるタンパク質や核酸、ダイオキシン類等の環境汚染物質、抗生物質や抗てんかん剤など医薬品等の化学物質などがあげられる。

【0045】

なお、本発明の磁気粒子分散体は上記用途に限定されるわけではなく、例えば、塗料、紙、電子材料、電子写真、化粧品、医薬品、農薬、食品、触媒などの各分野で使用可能である。

【0046】

2. 実施例

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって制限されるものではない。なお、下記実施例および比較例で得られた磁性粒子分散体中の磁性粒子の粒径および磁気分離時間は以下の方法により測定された。

【0047】

2.1. 測定方法

2.1.1. 粒径の測定

透過型電子顕微鏡（日本電子（株）製100SX）を用いて、測定対象の磁気粒子分散体を撮影し、前記磁気粒子分散体を構成する300個の磁気粒子の粒径を定規で計測し、その平均を求めて数平均粒径 d とした。また、300個の磁気粒子のうち、粒径が $2d$ 以上である磁気粒子と、粒径が $0.5d$ より大きく $2d$ より小さい磁気粒子と、粒径が $2d$ 以下である磁気粒子との3群に分け、各群の磁性粒子の積算体積を計算し、各群の磁性粒子の積算体積をそれぞれ全磁気粒子の体積で除して、各群の磁性粒子の体積分率を求めた。

【0048】

2.1.2. 磁気分離時間の評価

得られた磁気粒子分散体を水で希釈して、磁気粒子分散体を0.01重量%含む試験液を調製した。この試験液をよく分散させて光路長1cmの角型光学セルに入れ、分光光度

計（日本分光（株）製，V-550型）にセットし、このセルホルダー横に表面磁力密度2900ガウスのネオジム磁石を置いた時刻を0として、550nmにおける吸光度が初期の50%に減衰するまでの時間を測定し、この時間を磁気分離時間とした。

【0049】

2.2. 比較例1

特開平07-238105号公報記載の重合方法を参考にして、スチレン/ジビニルベンゼン=80/20共重合体(平均粒径1.5 μ m)を重合し、遠心分離により3回水洗した。この含水スラリー100gを60 $^{\circ}$ Cの乾燥機で24時間乾燥して、ポリマー母粒子の粉体を得た。

【0050】

平均粒径が20nmの磁性体微粒子の分散体である油性磁性流体（商品名：「EXPシリーズ」，（株）フェロテック製）にアセトンを加えて粒子を析出沈殿させた後、これを乾燥することにより、疎水化処理された表面を有するフェライト系の磁性体微粒子粉体を得た。なお、この磁性体微粒子粉体は、シランカップリング剤および界面活性剤により疎水化処理された表面を有する。

【0051】

ポリマー母粒子の粉体15gと、上記疎水化処理された磁性体微粒子粉体15gとをミキサーでよく混合し、この混合物をハイブリダイゼーションシステムNHS-O型（奈良機械製作所（株）製）を使用して、羽根（攪拌翼）の周速度100m/秒（16200rpm）で5分間処理して、30gの磁性体被覆分子を得た。次いで、得られた磁性体被覆粒子30gと、分散剤としてノニオン性乳化剤（商品名：「エマルゲン150」，花王（株）製）0.5%およびアニオン性乳化剤（商品名：「エマル0」，花王（株）製）0.5%を含む水溶液750gとを1Lセパラブルフラスコに投入し、十分に分散させた。別の容器にノニオン性乳化剤（商品名：「エマルゲン150」，花王（株）製）0.5%およびアニオン性乳化剤（商品名：「エマル0」，花王（株）製）0.5%を含む水溶液150gを入れ、これにモノマーとしてシクロヘキシルメタクリレート15g、メタクリル酸4g、重合開始剤としてターシャリーブチルペルオキシ2-エチルヘキサネート（商品名：「パーブチル0」，日本油脂（株）製）0.5gを添加、混合して、モノマー乳化物を作製した。前記セパラブルフラスコ中の反応液を、イカリ型攪拌羽を用いて200rpmで攪拌し、N₂ガスでパージしながら60 $^{\circ}$ Cに昇温した後、前記モノマー乳化物を2時間かけて前記セパラブルフラスコに連続添加した。連続添加終了後、80 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌を続けて反応を完結させた。次いで、得られた重合体全量を磁気精製し、引き続き、固形分濃度5%に調製した分散体を25 $^{\circ}$ Cで18時間静置した後、デカンテーションで上層を取り出し、比較例1の磁気粒子分散体20gを得た。比較例1にて製造された磁気粒子分散体中の磁気粒子の数平均粒径dは2.1 μ mであり、かつ、磁気分離時間は20秒であった。また、本比較例にて製造された磁気粒子分散体には、4.2 μ m（2d）以上の粒径を有する磁気粒子が体積分率で0.0%含まれており、1.05 μ m（0.5d）より大きく4.2 μ m（2d）より小さい粒径を有する磁気粒子が体積分率で99.9%含まれており、かつ、1.05 μ m（0.5d）以下の粒径を有する磁気粒子が体積分率で0.1%含まれていた。

【0052】

2.3. 実施例1

比較例1の製造工程中に得られた疎水化処理された磁性体微粒子粉体15gを、ハイブリダイゼーションシステムNHS-O型（奈良機械製作所（株）製）を使用して、羽根（攪拌翼）の周速度100m/秒（16200rpm）で5分間処理して、磁性体微粒子粉体粉砕物を得た。次いで、得られた磁性体微粒子粉体粉砕物のうち10gと、分散剤としてノニオン性乳化剤（商品名：「エマルゲン120」，花王（株）製）を0.5%含む水溶液200gとをビーカーに投入し、十分に分散させ、磁気精製、さらに25 $^{\circ}$ Cで2時間静置した後、デカンテーションで沈殿層1gを取り出した。これを電子顕微鏡で観察したところ、平均粒径6 μ mの磁性粒子の2次凝集体であった。また、磁気分離時間は5秒で

10

20

30

40

50

あった。

【0053】

この磁性粒子の2次凝集体1gと比較例1で得られた磁気粒子分散体3g(固形分)とを混合し、本実施例に係る新たな磁気粒子分散体4gを得た。本実施例にて製造された磁気粒子分散体中の磁性粒子の数平均粒径dは2.1 μ mであり、磁気分離時間は16秒であった。また、本実施例にて製造された磁気粒子分散体には、4.2 μ m(2d)以上の粒径を有する磁気粒子が体積分率で24.3%含まれており、1.05 μ m(0.5d)より大きく4.2 μ m(2d)より小さい粒径を有する磁気粒子が体積分率で75.7%含まれており、かつ、1.05 μ m(0.5d)以下の粒径を有する磁気粒子が体積分率で0.1%含まれていた。

10

【0054】

以上により、本実施例にて製造された磁気粒子分散体は、平均粒径が十分小さく、かつ、優れた磁気分離性を有することが確認された。

【0055】

2.4. 実施例2

実施例1で、平均粒径6 μ mの磁性粒子の2次凝集体1gと比較例1で得られた磁気粒子分散体0.3g(固形分)とを混合し、本実施例に係る新たな磁気粒子分散体1.3gを得た。本実施例にて製造された磁気粒子分散体中の磁性粒子の数平均粒径dは2.3 μ mであり、磁気分離時間は10秒であった。また、本実施例にて製造された磁気粒子分散体には、4.6 μ m(2d)以上の粒径を有する磁気粒子が体積分率で62.9%含まれており、1.15 μ m(0.5d)より大きく4.6 μ m(2d)より小さい粒径を有する磁気粒子が体積分率で37.0%含まれており、かつ、1.15 μ m(0.5d)以下の粒径を有する磁気粒子が体積分率で0.1%含まれていた。本実施例の磁気粒子分散体は実施例1の磁気粒子分散体と比較して、静置による沈降が早かった。

20

【0056】

2.5. 比較例2

比較例1の製造工程中に得られた疎水化処理された磁性体微粒子粉体15gを、ハイブリダイゼーションシステムNHS-O型(奈良機械製作所(株)製)を使用して、羽根(攪拌翼)の周速度100m/秒(16200rpm)で5分間処理して、磁性体微粒子粉体粉砕物を得た。次いで、得られた磁性体微粒子粉体粉砕物のうち10gと、分散剤としてノニオン性乳化剤(商品名:「エマルゲン120」,花王(株)製)を0.5%含む水溶液200gとをビーカーに投入し、十分に分散させた。これを電子顕微鏡で観察したところ、主として平均粒径0.8 μ mの磁性粒子凝集体と少量の平均粒径6 μ mの磁性粒子凝集体との混合物であった。また、磁気分離時間は180秒であった。

30

【0057】

この磁性粒子の1gと比較例1で得られた磁気粒子分散体5g(固形分)とを混合し、本実施例に係る新たな磁気粒子分散体6gを得た。本実施例にて製造された磁気粒子分散体中の磁性粒子の数平均粒径dは1.3 μ mであり、磁気分離時間は120秒であった。また、本実施例にて製造された磁気粒子分散体には、2.6 μ m(2d)以上の粒径を有する磁気粒子が体積分率で17.5%含まれており、0.65 μ m(0.5d)より大きく2.6 μ m(2d)より小さい粒径を有する磁気粒子が体積分率で76.2%含まれており、かつ、0.65 μ m(0.5d)以下の粒径を有する磁気粒子が体積分率で6.3%含まれていた。

40

フロントページの続き

(72)発明者 上津原 朋広
東京都中央区築地五丁目6番10号 JSR株式会社内