

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 US、2007/7/11、11/822,958

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材：

須寄存生物材者：

國內生物材 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種磁性微粒，特別有關於一種具有專一性分離生物材料之磁性微粒及其製造方法。

【先前技術】

通常要將生物材料例如核酸從複雜的生物體中分離是很困難的，因為其濃度非常低，並且許多其他的固體或不可溶的物質也同時存在。

因此，有許多用來分離生物材料的方法及材料被提出，例如使用磁性微粒去吸附生物材料，並藉由施加磁場及進行清洗步驟使得生物材料從原始的樣品中分離出來。

目前有許多用以分離生物材料的磁性微粒，例如美國專利第 6133047 號中描述一種超順磁性單一分散型微粒，其包括第一高分子製成的核心，第二高分子製成的內層塗佈在核心上，其中具有磁性物質分佈，以及第三高分子製成的外層塗佈在內層上，其可以與生物分子作用。美國專利第 6274387 號中描述一種磁性載體，包括內含磁性物質的二氧化矽微粒，其表面上有聚丙烯醯胺 (polyacrylamide)，該內含磁性物質的二氧化矽微粒之表面以耦合試劑處理，且處理過的二氧化矽微粒與丙烯醯胺 (acrylamide) 以及/或聚丙烯醯胺反應。然而，這些磁性微粒的特性例如尺寸、磁性或分離效果等並無法充分地控制。

因此，亟需一種磁性微粒，其需具有可調控的尺寸、

粒徑分佈小、均勻度佳、高磁化量、良好儲存穩定性以及具有專一性分離功能之表面修飾。

【發明內容】

本發明所提供之磁性微粒，其可以有效地分離生物材料、純化生物材料、傳送藥品以及應用在環境分析上，該磁性微粒具有可調控的尺寸、粒徑分佈小、均勻度佳、高磁化量、良好儲存穩定性以及專一性的表面修飾以分離生物分子。

本發明提供一種磁性微粒，包括高分子核心，包覆高分子核心的磁性物質層，以及包覆磁性物質層的矽化物層。磁性微粒的直徑約為 0.1 至 5 μm ，此外，磁性微粒還包括在矽化物層上的耦合試劑，以及連接至耦合試劑的活性分子。

本發明提供一種磁性微粒的製造方法，包括以乳化聚合法將至少一種單體聚合形成高分子核心，以氧化還原反應形成磁性物質層包覆高分子核心，以及以聚合反應形成矽化物層包覆磁性物質層。該方法更包括以耦合試劑修飾矽化物層的表面，以及將活性分子連接至耦合試劑。

此外，本發明也提供一種在複雜的生物分子樣品中分離特定生物分子的方法，包括將本發明之磁性微粒與複雜的生物分子樣品混合形成混合物，施加磁場至混合物，藉此將帶有特定生物分子的磁性微粒與複雜的生物分子樣品分離。其中，矽化物層的表面以具有官能基連接至活性分子的耦合試劑修飾，因此可提高生物分子的分離效率。

為了讓本發明之上述目的、特徵、及優點能更明顯易懂，以下配合數個實施例與比較例，作詳細說明如下：

【實施方式】

本發明提供的磁性微粒適用於特定生物材料之分離以及環境分析，磁性微粒的表面係修飾成與特定的物質或生物分子連接。例如，磁性微粒可應用於從血液中分離生物材料，其修飾的表面可以與血液中特定的生物分子結合，並藉由磁力簡化複雜的分離步驟。此外，磁性微粒還可以應用在環境分析上，例如從水中分離出污染物。

第 1 圖為磁性微粒的剖面示意圖，其包括高分子核心 10，包覆高分子核心的磁性物質層 12，以及包覆磁性物質層的矽化物層 14。磁性微粒的直徑約為 0.1 至 5 μm 之間，高分子核心可為均聚合物 (homopolymer) 或共聚物 (copolymer)，其可由單體聚合而成，單體例如為苯乙烯 (styrene)、苯乙烯衍生物 (styrene derivative)、烷基丙烯酸酯 (alkylacrylate)、烷基丙烯酸甲酯 (alkylmethacrylate)、N-烷基丙烯醯胺 (N-alkylacrylamide) 或 N,N-二烷基丙烯醯胺 (N,N-dialkyl-acrylamide)，其中烷基為 C_{3-20} 之烷基，且其中較佳的單體為苯乙烯或苯乙烯衍生物。苯乙烯衍生物例如為甲基苯乙烯 (methyl styrene)、乙基苯乙烯 (ethyl styrene)、第三丁基苯乙烯 (tert-butyl styrene)、氯甲基苯乙烯 (chloromethylstyrene) 或二乙烯基苯 (di-vinyl benzene)。磁性物質層可以是順磁性 (paramagnetic)、超順磁性 (superparamagnetic)、鐵磁性 (ferromagnetic) 或鐵氧磁性

(ferritemagnetic)材料，適合的磁性物質包括鐵、鈦、鈷、鋅、銅、錳或鎳及其金屬氧化物、磁鐵礦(magnetite)、赤鐵礦(hematite)、鐵氧體(ferrite)例如錳、鎳或錳-鋅鐵氧體，或是鈷或鎳的合金。包覆磁性物質層的矽化物層可以使磁性物質固定在核心表面上，提高磁性微粒儲存的穩定性，同時易於進行表面修飾。矽化物層可以是矽氧烷(siloxane)、矽石玻璃(silica glass)、矽氧化物(silicon oxide)、矽酸鹽(silicate salt)或其他類似的材料。

如第 1 圖所示，磁性微粒還可包括在矽化物層上的耦合試劑 16，以及連接至耦合試劑之官能基的活性分子 18。耦合試劑可以是功能性矽烷(functional silane)，耦合試劑 16 的官能基包括胺基(amino)、硫醇基(thiol)、羥基(hydroxyl)、醛基(aldehyde)、羧基(carboxylic)、酯基(ester)或其他類似的官能基，其可以與活性分子 18 連接。活性分子 18 具有親和力以吸附特定物質、生物分子或細胞，活性分子可包含但不限定於抗體(antibody)、核酸(nucleic acid)、寡聚核苷酸(oligonucleotide)、蛋白質(protein)、醣類(sugar)或抗原(antigen)。

在本發明之磁性微粒的製造方法之一實施例中，高分子核心可由上述至少一種單體以乳化聚合法(emulsion polymerization)合成，例如可在水與乙醇的混合物中，使用苯乙烯單體與甲基丙烯酸(methylacrylic acid，簡稱 MAA)以乳化聚合法反應，合成出表面帶有羧酸基(carboxylic acid group)的聚苯乙烯核心，並且藉由調整水與乙醇的比

例及苯乙烯的含量，得到各種尺寸的高分子核心。高分子核心的直徑可約為 200 至 5000 nm 之間，並且其粒徑的分佈是均勻的。接著，藉由高分子核心上的官能基將磁性物質前驅物均勻地吸附在高分子核心表面上，高分子核心上的官能基可為胺基 (amino)、羥基 (hydroxyl)、羧基 (carboxylic) 或其他類似的官能基，然後，磁性物質前驅物藉由氧化還原反應轉換成磁性物質層覆蓋在高分子核心上。例如， Fe^{2+} 離子藉由高分子核心上的羧酸基均勻地吸附在每一個聚苯乙烯核心的表面上，然後將 Fe^{2+} 離子轉換成 Fe_3O_4 作為磁性物質層覆蓋在核心上，磁性物質層的厚度約在 15 至 30 nm 之間。接下來，形成矽化物層覆蓋磁性物質層，矽化物層的厚度約為 20 至 30 nm 之間，矽化物層可以是矽氧烷、矽石玻璃、矽氧化物或矽酸鹽，其可由含矽的前驅物形成，含矽的前驅物可以是矽烷氧化物 (silicon alkoxide)、矽酸鈉 (sodium silicate)、3-氨基丙炔基矽烷 (3-aminopropynyl silane)、乙烯基三氯矽烷 (vinyltrichlorosilane)、三甲氧基乙烯基矽烷 (trimethoxyvinylsilane)、乙烯基三乙氧基矽烷 (triethoxyvinylsilane)、乙烯基三(2-甲氧基乙氧基)矽烷 (tris(2-methoxyethoxy)vinylsilane)、3-縮水甘油醚氧基丙基三甲氧基矽烷 (3-glycidoxypropyltrimethoxysilane)、3-甲基丙烯醯氧基丙基三甲氧基矽烷 (3-methacryloxypropyltrimethoxysilane)、二乙氧基-3-縮水甘油醚氧基丙基甲基矽烷

(diethoxy-3-glycidoxypropylmethylsilane)或前述之組合，其中矽烷氧化物例如為 $\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$ 、 $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ 、 $\text{Si}(\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7)_4$ 、 $\text{Si}(\text{O}-i\text{-C}_3\text{H}_7)_4$ 、 $\text{Si}(\text{O}-n\text{-C}_4\text{H}_9)_4$ 或 $\text{Si}(\text{O}-i\text{-C}_4\text{H}_9)_4$ 。例如，可加入四乙基氧化矽 (tetraethyl orthosilicate, 簡稱 TEOS) $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ 作為矽化物層的前驅物，以覆蓋磁性物質層形成磁性微粒。

矽化物層的表面可用耦合試劑修飾，耦合試劑帶有官能基包括胺基、硫醇基、羥基、醛基、羧基、酯基或其他類似的官能基。活性分子可以連接至磁性微粒上的耦合試劑，以分離複雜的生物分子樣品中特定的生物分子，被分離的特定生物分子可以是抗體、核酸、寡聚核苷酸、蛋白質、醣類或抗原。例如，可使用耦合試劑(3-氨基丙基)三乙氧基矽烷((3-aminopropyl) triethoxysilane, 簡稱 APTES)修飾磁性微粒的矽化物層，然後將末端氨基轉換成羧酸基，並與活性分子例如抗體連接，以分離血液中的抗原。

本發明之磁性微粒可以從複雜的生物分子樣品中分離出特定的生物分子，首先，將含有活性分子在其上的磁性微粒與複雜的生物分子樣品混合，活性分子可以分離複雜的生物分子樣品中特定的生物分子，然後藉由施加磁場及進行清洗步驟使得特定的生物分子從複雜的生物分子樣品中分離出來。

本發明之磁性微粒的製造方法之實施例如下所述，然而其並非加以限定本發明之磁性微粒的製造方法。

【實施例 1】

高分子核心的製備

將 18 毫升的苯乙烯、1 毫升的甲基丙烯酸 (methacrylic acid)、0.1 克的過硫酸鉀 (potassium peroxodisulfate, $K_2S_2O_8$)、10 毫升的乙醇以及 60 毫升的去離子水置入反應器中，於氮氣下，將上述混合物在 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 攪拌反應 24 小時，然後冷卻至室溫，得到聚苯乙烯核心。接著，可使用掃描式電子顯微鏡 (SEM) 觀察並量測這些高分子核心的直徑，依據上述反應條件所得到的高分子核心之 SEM 照片如第 3 圖所示，其直徑約為 $921.6 \pm 75.3\text{ nm}$ ，且粒徑分佈小，均勻度高。

上述反應條件中水對乙醇的比例可調整為 7:0，並且可將混合物在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 攪拌反應 24 小時，其他反應條件保持不變，如此所得到的高分子均勻性高，核心之直徑約為 $220.4 \pm 6.5\text{ nm}$ ，其 SEM 照片如第 2 圖所示，並且其粒徑亦是均勻的。

【實施例 2】

在高分子核心上包覆磁性物質層

將 200 毫克實施例 1 之聚苯乙烯核心以及 30 毫升的乙二醇 (ethylene glycol) 以超音波震盪 10 分鐘，然後加入 120 毫升的去離子水。接著，將 2 克的六甲基四胺 (hexamethylenetetramine)、0.1 克的硝酸鉀 (potassium nitrate, KNO_3) 以及 1 克的氯化亞鐵 (Iron(II) chloride, $FeCl_2$) 加入上述混合物中，在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 反應 4 小時。反應完成後，用去離子水清洗產物，得到以聚苯乙烯為核心且表面包覆

氧化鐵磁性物質層的微粒。第 4 圖為直徑 $220.4 \pm 6.5\text{nm}$ 的高分子核心被磁性物質層包覆的 SEM 照片，第 4 圖中的微粒之總直徑約為 $250.4 \pm 7.2\text{ nm}$ ，其飽和磁化量為 61.3 emu/g 。第 5 圖為直徑 $921.6 \pm 75.3\text{ nm}$ 的高分子核心被磁性物質層包覆的 SEM 照片，其總直徑約為 $950 \pm 77.2\text{ nm}$ ，其飽和磁化量為 52.3 emu/g 。上述之磁性物質層的厚度約為 30 nm 。

【實施例 3】

在磁性物質層上包覆矽化物層

將 50 毫克實施例 2 之微粒、50 毫升去離子水以及 1.25 克聚乙炔吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone，簡稱 PVP-10)置入反應器中，以轉速 600 rpm 攪拌反應 24 小時。將得到的固體產物以離心力分離，並加入 50 毫升的乙醇與固體產物混合。接下來，將 2.42 毫升濃度為 4.2% 的氫氧化銨(ammonia water)溶於乙醇的溶液以及濃度為 10% 的四乙基氧化矽(tetraethyl orthosilicate, TEOS)溶於乙醇的溶液加入上述混合物中，攪拌反應 15 小時，得到表面包覆矽化物層的磁性微粒。第 6 和 7 圖為表面包覆矽化物層的磁性微粒之 SEM 照片，第 8 圖為實施例 3 之磁性微粒以能量分散 X 射線光譜儀(energy dispersive x-ray, EDX)作元素分析所得到的最終分析光譜圖，如第 8 圖所示，其顯示磁性微粒具有 Si、O 及 Fe 的波峰，這表示在磁性微粒上有矽化物層形成。

【實施例 4】

與耦合試劑連接

將實施例 3 之磁性微粒與濃度為 20% 的(3-氨基丙基)三乙氧基矽烷((3-aminopropyl) triethoxysilane, 簡稱 APTES) 溶於乙醇之溶液攪拌反應 15 小時, 待反應完成後, 將產物以乙醇及去離子水各清洗 3 次, 得到具有耦合試劑 APTES 在其上的磁性微粒, 然後將末端氨基轉換成羧酸基。

【實施例 5】

與活性分子連接

將 1 克實施例 4 具有羧酸基於其上的磁性微粒以 25mM、pH 5 的 2-(N-嗎啡啉)乙磺酸(2-(N-morpholino) ethanesulfonic acid)緩衝液(MES buffer)清洗, 攪拌 5 分鐘, 然後以磁性分離器將磁性微粒從溶液中分離。將上述步驟重複 2 次, 接著, 將清洗過的磁性微粒、50 μ l 的 50mg/ml *N*-乙基-*N'*-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺(*N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide, 簡稱 EDC)以及 50 μ l 的 50mg/ml 羥基-2,5-吡咯啉二酮-3-磺酸鈉(Hydroxy-2,5-dioxopyrrolidine-3-sulfonic acid sodium salt, 簡稱 sulfo-NHS)攪拌反應 30 分鐘, 然後以 25mM、pH 5 的 MES 緩衝液清洗 2 次。

將 100 μ l 的 900 μ g/ml C-反應蛋白(C-reactive protein, 簡稱 CRP)抗體溶液以及依上述方式處理過的磁性微粒攪拌反應 2 小時, 並將未反應的抗體溶液除去。接著, 加入 100 μ l 的 1M、pH 7.4 之三羥甲基氨基甲烷(Tris(hydroxymethyl) aminomethane) Tris 溶液反應 0.5 小時, 然

後以 0.01M、pH 7.4 的磷酸緩衝液 (phosphate buffer solution, 簡稱 PBS) 清洗, 得到 10 mg/ml 表面具有 CRP 抗體修飾的磁性微粒溶液, 每 1 毫克的磁性微粒表面可鍵結約 30 μ g 的活性 CRP 抗體。

【實施例 6】

生物分子分離測試

將 100 μ l 實施例 5 之表面具有 CRP 抗體修飾的磁性微粒溶液放置於磁性分離器中, 除去其中的緩衝液。接著, 以 0.01M、pH 7.4 的 PBS 緩衝液調配各種濃度的 CRP 溶液, 並與上述處理過的磁性微粒混合。在磁性微粒上的 CRP 抗體可以分離溶液中的 CRP, 於反應 1 小時之後, 將混合物放置於磁性分離器中分離, 收集未反應的 CRP 溶液, 測定其中 CRP 的量, 如此可估算被磁性微粒分離的 CRP 量。第 9 圖為被磁性微粒分離的 CRP 量對原始溶液中 CRP 濃度的結果, 由 CRP 分離測試的結果可得知, 表面具有 CRP 抗體修飾的磁性微粒, 其分離 CRP 的效率高於 95.4%。

雖然本發明已揭露較佳實施例如上, 然其並非用以限定本發明, 任何熟悉此項技藝者, 在不脫離本發明之精神和範圍內, 當可做些許更動與潤飾, 因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定為準。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為依據本發明之一實施例的磁性微粒之剖面示意圖。

第 2 圖為本發明實施例 1 之一高分子核心的 SEM 照片，其直徑為 220.4 ± 6.5 nm。

第 3 圖為本發明實施例 1 之另一高分子核心的 SEM 照片，其直徑為 921.6 ± 75.3 nm。

第 4 圖為依據本發明實施例 2，將第 2 圖的高分子核心包覆磁性物質層之 SEM 照片，其總直徑為 250.4 ± 7.2 nm。

第 5 圖為依據本發明實施例 2，將第 3 圖的高分子核心包覆磁性物質層之 SEM 照片，其總直徑為 950.0 ± 77.2 nm。

第 6 至 7 圖為依據本發明實施例 3，表面包覆矽化物層之磁性微粒的 TEM 照片。

第 8 圖為本發明實施例 3 之磁性微粒的 EDX 分析光譜圖。

第 9 圖為使用本發明之磁性微粒所分離的 CRP 量對原始溶液中 CRP 濃度的結果。

【主要元件符號說明】

10～高分子核心；

12～磁性物質層；

14～矽化物層；

16～耦合試劑；

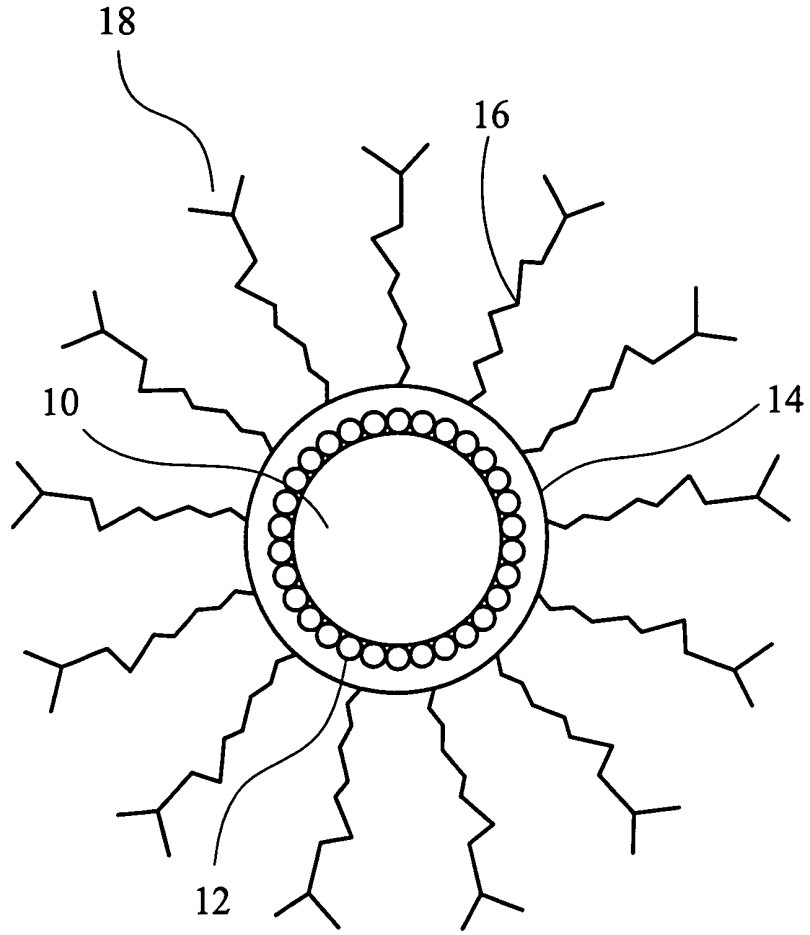
18～活性分子。

五、中文發明摘要：

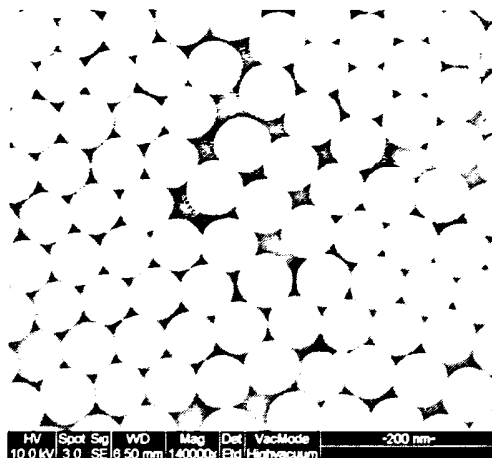
本發明係有關於一種磁性微粒及其製造方法，磁性微粒包括高分子核心，包覆高分子核心的磁性物質層，以及包覆磁性物質層的矽化物層。此外，磁性微粒還包括在矽化物層上的耦合試劑，以及連接至耦合試劑的活性分子。本發明之磁性微粒的粒子尺寸具有可調性、粒徑分佈小、均勻度佳，且其具有高磁化量、良好儲存穩定性以及專一性表面修飾，可應用在生物材料的分離和環境分析。

六、英文發明摘要：

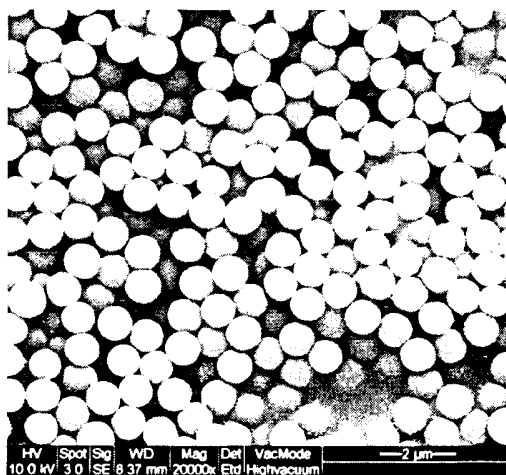
A magnetic particle and fabrication method thereof. The magnetic particle comprises a polymer core, a magnetic material layer covering the polymer core, and a silicon containing layer covering the magnetic material layer. In addition, the magnetic particle may further comprise a coupling agent on the silicon containing layer, and an active molecule connected to the coupling agent. The magnetic particles provide controllable size, uniform diameter distribution, high magnetization, improved storage stability, and modified surface for targeting biomolecules for biomaterial separation and environmental analysis.



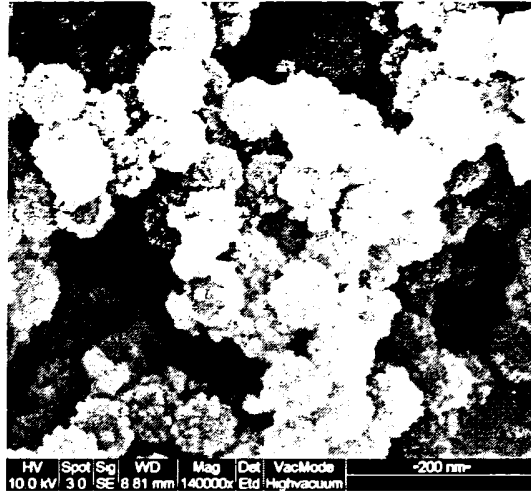
第 1 圖



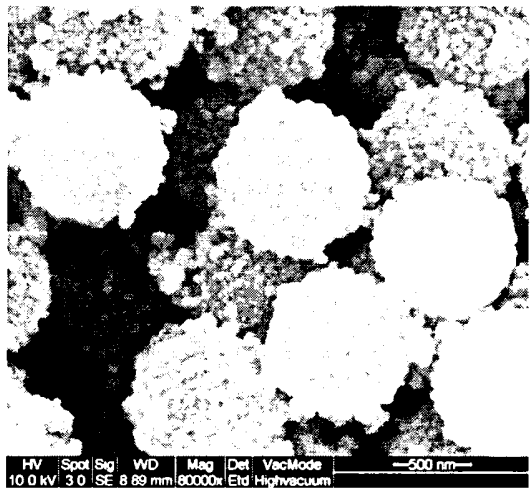
第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖



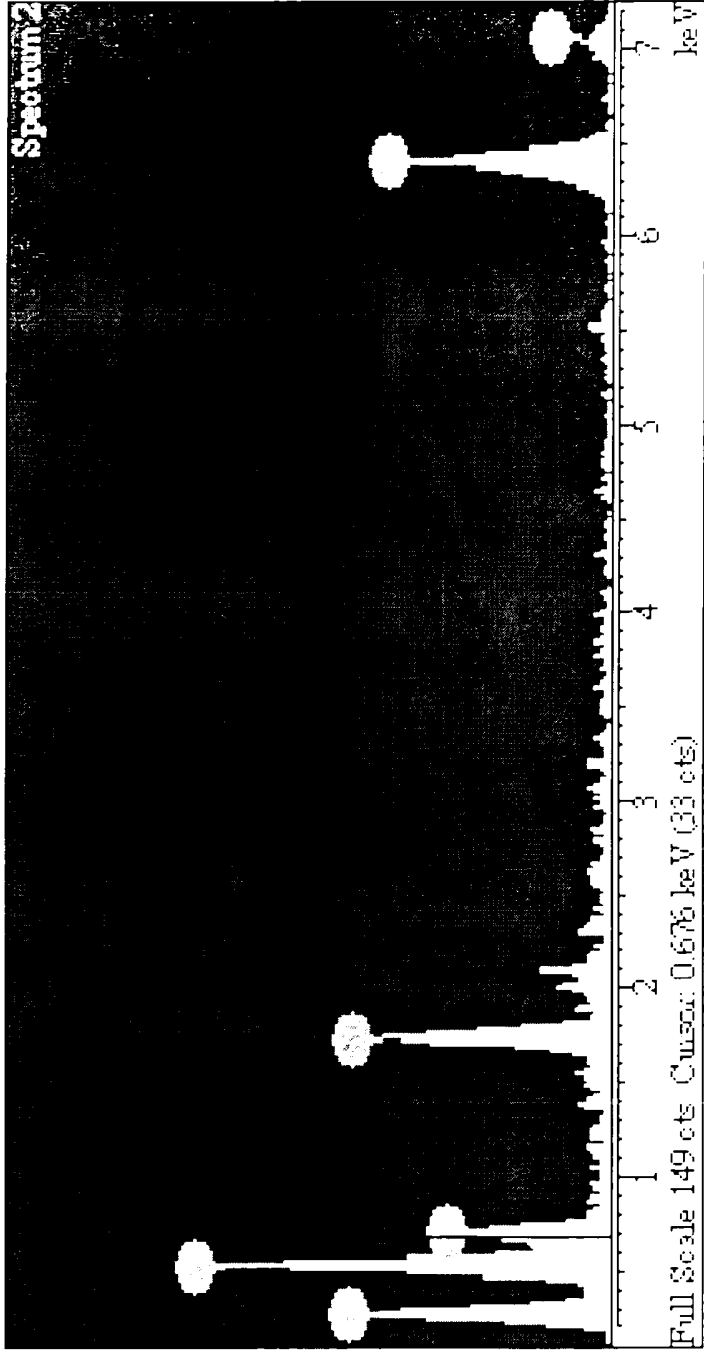
第 5 圖



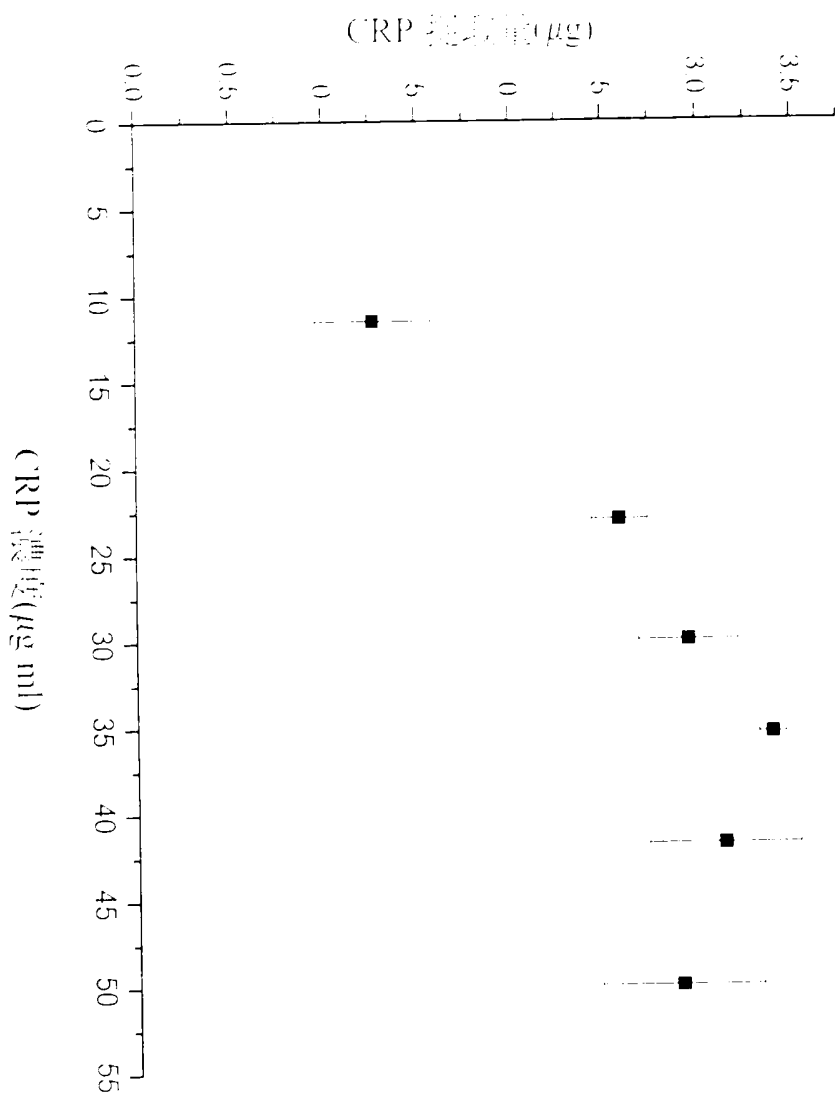
第 6 圖



第 7 圖



第 8 圖



第 9 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10～高分子核心；

12～磁性物質層；

14～矽化物層；

16～耦合試劑；

18～活性分子。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96151431

※ 申請日期： 96.12.31

※IPC 分類： H01F 1/00

G01N 1/28

一、發明名稱：(中文/英文)

磁性微粒及其製造方法

Magnetic particles and fabrication method thereof

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

財團法人工業技術研究院

INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE

代表人：(中文/英文) 蔡清彥/Ching-Yen Tsay

住居所或營業所地址：(中文/英文)

新竹縣竹東鎮中興路 4 段 195 號

No. 195, Sec. 4, Chung Hsing Rd., Chutung, Hsinchu
Taiwan, R. O. C.

國 籍：(中文/英文) 中華民國 TW

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 巫昆展/ WU KUN CHAN

2. 卓慧如/ Hui-Ju CHO

3. 江佩馨/ Pei-Shin JIANG

4. 黃湘瑗/ Hsiang Yuan HUANG

5. 郭文旬/ Wen-Hsun KUO

6. 趙啟民/ CHAU, CHI-MIN

7. 蘇志賢/ SU CHIH HSIEN

8. 李昆峰/ Kun Feng LEE

國 籍：(中文/英文)

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 中華民國 TW

十、申請專利範圍：

1. 一種磁性微粒，包括：

一高分子核心，由苯乙烯單體與甲基丙烯酸以聚合反應合成，其中該高分子核心具有一官能基以吸附一磁性物質前驅物；

一磁性物質層，覆蓋該高分子核心；以及

一矽化物層，覆蓋該磁性物質層。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之磁性微粒，其中該官能基包括羧酸基。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之磁性微粒，其中該磁性物質前驅物包括 Fe^{2+} 離子。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之磁性微粒，其直徑介於 0.1 至 5 μm 之間。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之磁性微粒，其中該高分子核心的直徑介於 200 至 5000 nm 之間。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之磁性微粒，其中該磁性物質層的厚度至少為 15 nm。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之磁性微粒，其中該矽化物層的厚度至少為 20 nm。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之磁性微粒，其中該磁性物質層包括順磁性 (paramagnetic)、超順磁性 (superparamagnetic)、鐵磁性 (ferromagnetic) 或鐵氧磁性 (ferritemagnetic) 材料。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之磁性微粒，其中該矽

化物層包括矽氧烷(siloxane)、矽石玻璃(silica glass)、矽氧化物(silicon oxide)或矽酸鹽(silicate salt)。

10.如申請專利範圍第 1 項所述之磁性微粒，更包括一耦合試劑在該矽化物層上。

11.如申請專利範圍第 10 項所述之磁性微粒，更包括一活性分子連接至該耦合試劑。

12.如申請專利範圍第 10 項所述之磁性微粒，其中該耦合試劑包括功能性矽烷(functional silane)。

13.如申請專利範圍第 10 項所述之磁性微粒，其中該耦合試劑含有一官能基，包括胺基(amino)、硫醇基(thiol)、羥基(hydroxyl)、醛基(aldehyde)、羧基(carboxylic)或酯基(ester)。

14.如申請專利範圍第 11 項所述之磁性微粒，其中該活性分子包括抗體、核酸、寡聚核苷酸(oligonucleotide)、蛋白質、醣類或抗原。

15.一種磁性微粒的製造方法，包括：

以乳化聚合法將苯乙烯單體與甲基丙烯酸聚合形成一具有一官能基之高分子核心；

以該具有官能基之高分子核心吸附一磁性物質前驅物，形成一磁性物質層覆蓋該高分子核心；以及

形成一矽化物層覆蓋該磁性物質層。

16.如申請專利範圍第 15 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該官能基包括羧酸基。

17.如申請專利範圍第 15 項所述之磁性微粒的製造方

法，其中該磁性物質前驅物包括 Fe^{2+} 離子。

18.如申請專利範圍第 15 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該磁性微粒的直徑介於 0.1 至 5 μm 之間。

19.如申請專利範圍第 15 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該高分子核心的直徑以水對乙醇之溶劑比例控制在 200 至 5000 nm 之間。

20.如申請專利範圍第 15 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該磁性物質層的厚度至少為 15 nm。

21.如申請專利範圍第 15 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該矽化物層的厚度至少為 20 nm。

22.如申請專利範圍第 15 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該磁性物質層包括順磁性(paramagnetic)、超順磁性(superparamagnetic)、鐵磁性(ferromagnetic)或鐵氧磁性(ferritemagnetic)材料。

23.如申請專利範圍第 15 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該矽化物層包括矽氧烷(siloxane)、矽石玻璃(silica glass)、矽氧化物(silicon oxide)或矽酸鹽(silicate salt)。

24.如申請專利範圍第 23 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該矽化物層由一含矽前驅物形成。

25.如申請專利範圍第 24 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該含矽前驅物包括矽烷氧化物(silicon alkoxide)、矽酸鈉(sodium silicate)、3-氨基丙炔基矽烷(3-aminopropinyl silane)、乙烯基三氯矽烷(vinyltrichlorosilane)、三甲氧乙炔基矽烷

(trimethoxyvinylsilane)、乙烯基三乙氧基矽烷 (triethoxyvinylsilane)、乙烯基三(2-甲氧基乙氧基)矽烷 (tris(2-methoxyethoxy)vinylsilane)、3-縮水甘油醚氧基丙基三甲氧基矽烷(3-glycidoxypropyltrimethoxysilane)、3-甲基丙烯醯氧基丙基三甲氧基矽烷 (3-methacryloxypropyltrimethoxysilane)、二乙氧基-3-縮水甘油醚氧基丙基甲基矽烷 (diethoxy-3-glycidoxypropylmethylsilane)或前述之組合。

26.如申請專利範圍第 25 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該矽烷氧化物包括 $\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$ 、 $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ 、 $\text{Si}(\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7)_4$ 、 $\text{Si}(\text{O}-i\text{-C}_3\text{H}_7)_4$ 、 $\text{Si}(\text{O}-n\text{-C}_4\text{H}_9)_4$ 或 $\text{Si}(\text{O}-i\text{-C}_4\text{H}_9)_4$ 。

27.如申請專利範圍第 15 項所述之磁性微粒的製造方法，更包括以一耦合試劑修飾該矽化物層的表面，以及將一活性分子連接至該耦合試劑。

28.如申請專利範圍第 27 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該耦合試劑包括功能性矽烷(functional silane)。

29.如申請專利範圍第 27 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該耦合試劑含有一官能基，包括胺基(amino)、硫醇基(thiol)、羥基(hydroxyl)、醛基(aldehyde)、羧基(carboxylic)或酯基(ester)。

30.如申請專利範圍第 27 項所述之磁性微粒的製造方法，其中該活性分子包括抗體、核酸、寡聚核苷酸(oligonucleotide)、蛋白質、醣類或抗原。

31. 一種在一含生物分子的樣品中分離一生物分子的方法，包括：

將如申請專利範圍第 11 項所述之磁性微粒與該含生物分子的樣品混合，形成一混合物；

施加一磁場至該混合物；以及

將該磁性微粒與該含生物分子的樣品分離。

32. 如申請專利範圍第 31 項所述之方法，其中該生物分子包括蛋白質、抗體、核酸、寡聚核苷酸 (oligonucleotide)、醣類或抗原。