



등록특허 10-2131575



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년07월08일  
(11) 등록번호 10-2131575  
(24) 등록일자 2020년07월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/08* (2006.01) *A01N 55/02* (2006.01)  
*A61K 33/24* (2019.01) *A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 9/14* (2006.01) *B22F 1/00* (2006.01)  
*B22F 9/00* (2006.01) *B82B 3/00* (2017.01)  
*C30B 29/60* (2006.01) *C30B 7/12* (2006.01)  
*B82Y 30/00* (2017.01)

## (52) CPC특허분류

*A61K 9/08* (2013.01)  
*A61K 33/24* (2019.01)

(21) 출원번호 10-2019-7034776(분할)

(22) 출원일자(국제) 2010년07월08일

심사청구일자 2019년12월04일

(85) 번역문제출일자 2019년11월25일

(65) 공개번호 10-2019-0133298

(43) 공개일자 2019년12월02일

(62) 원출원 특허 10-2018-7036075

원출원일자(국제) 2010년07월08일

심사청구일자 2019년01월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/041427

(87) 국제공개번호 WO 2011/006007

국제공개일자 2011년01월13일

## (30) 우선권주장

61/223,944 2009년07월08일 미국(US)

(뒷면에 계속)

## (56) 선행기술조사문헌

KR1020060024343 A\*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 조혜진

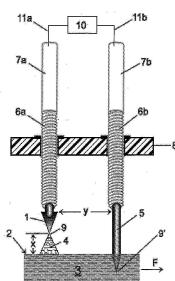
(54) 발명의 명칭 의학적 치료를 위한 신규한 금계 나노결정 및 이를 위한 전기화학 제조 방법

**(57) 요 약**

본 발명은 유기 불순물 또는 필름이 실질적으로 있는 표면을 갖는 신규한 금 나노결정 및 나노결정 형상 분포에 관한 것이다. 구체적으로, 그 표면은 용액 중의 금 이온으로부터 금 나노입자를 성장시키는데 유기 환원제 및/또는 계면활성제를 필요로 하는 화학적 환원 공정을 사용하여 생성된 금 나노입자의 표면에 비하여 "깨끗하다". 본

(뒷면에 계속)

**대 표 도** - 도1a



발명은 금계 나노결정을 생성하기 위한 신규한 전기화학 제조 장치 및 기술에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 금 요법이 이미 공지된 질환 또는 병태, 보다 구체적으로는 병리학적 세포성 활성화, 예컨대 염증성(만성 염증성 포함) 병태, 자가면역 병태, 과민성 반응 및/또는 암성 질환 또는 병태로부터 발생하는 병태의 치료 또는 예방을 위한 금 나노결정 또는 이의 혼탁액 또는 콜로이드의 약학적 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 병태는 MIF(대식세포 유주 억제 인자)에 의하여 매개된다.

## (52) CPC특허분류

*A61K 47/02* (2013.01)  
*A61K 9/14* (2013.01)  
*B22F 1/0022* (2013.01)  
*B22F 9/00* (2013.01)  
*B82B 3/00* (2013.01)  
*C30B 29/60* (2013.01)  
*C30B 7/12* (2013.01)  
*B22F 2001/0037* (2013.01)  
*B82Y 30/00* (2013.01)

## (72) 발명자

**브리스 레이비드**

미국 21921 메릴랜드주 엘크톤 메도우 크릭 래인  
206 아파트먼트 # 지

**도르프만 아담**

미국 21230 메릴랜드주 볼티모어 마샬 스트리트  
1442

**월콕스 리드**

미국 80127 콜로라도주 리틀頓 블랙 베어 래인 6

**록케트 안토니**

영국 엘에스16 5제이이 리즈 아른클리프 로드 칼푼  
트 코트 1

**메르즐리아코브 미카일**

미국 21234 메릴랜드주 파크빌 올드 핫포드 로드  
9311

## (56) 선행기술조사문헌

US20060068026 A1\*  
WO2009009143 A1\*  
US20070140956 A1  
US20060207388 A1

## (30) 우선권주장

61/226,153	2009년07월16일	미국(US)
61/228,250	2009년07월24일	미국(US)
61/235,574	2009년08월20일	미국(US)
61/249,804	2009년10월08일	미국(US)
61/263,648	2009년11월23일	미국(US)
61/294,690	2010년01월13일	미국(US)

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- a) 물,
- b) 하나 이상의 프로세싱 인핸서(processing enhancer), 및
- c) 상기 물 중에 혼탁되어 혼탁액을 형성하는 금 나노결정(gold nanocrystal)

을 포함하는 조성물로서, 상기 금 나노결정은

- i) 상기 물 또는 프로세싱 인핸서 이외에는, 표면에 상기 나노결정의 작용성을 변경하는 화학적 성분이 접착 또는 부착되어 있지 않고 깨끗한 표면을 갖고,
- ii) 100 nm 미만의 모드 입자 크기를 가지며,
- d) 상기 혼탁액은 4.0 내지 9.5의 pH 및 적어도 -20 mV의 제타 전위를 갖는 것인 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 프로세싱 인핸서는 중탄산나트륨을 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 혼탁액은 적어도 -30 mV의 제타 전위를 갖는 것인 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 혼탁액은 적어도 -40 mV의 제타 전위를 갖는 것인 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 나노결정은 50 nm 미만의 모드 입자 크기를 가지며, {111}, {110} 및 {100} 및 이들의 등가물로 구성되는 군으로부터 선택된 1종 이상의 공간 확장된 저 지수 결정 면(spatially extended low index crystal plane)을 함유하는 것인 조성물.

#### 청구항 6

- a) 하나 이상의 프로세싱 인핸서를 함유하고 5 내지 9.5의 pH를 갖는 물,

- b) 조성물을 형성하는 상기 물 중의 형상화된 금 나노결정

을 포함하는, 병태를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 적어도 -30 mV의 제타 전위를 가지며, 상기 금 나노결정은

- i) 상기 물 또는 프로세싱 인핸서 이외에는, 표면에 상기 나노결정의 작용성을 변경하는 화학적 성분이 접착 또는 부착되어 있지 않고 깨끗한 표면을 가지며,

- ii) 50 nm 미만의 모드 입자 크기를 갖고,

- iii) 15% 내지 50%의 범위로 오각형 쌍뿔(pentagonal bipyramid) 및 사면체를 포함하는 형상을 가지며,

- c) 상기 병태는 크론병, 자가면역 질환, 염증성 병태, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 궤양성 결장염, 다발성 경화증, 건선, 습진, 포도막염, 당뇨병, 사구체신염, 죽상경화 혈관 질환, 경색증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, HIV 감염성 질환, HBV 감염성 질환, HCV 감염성 질환, 결핵, 말라리아, 및 암으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 형상화된 금 나노결정은 {111}, {110} 및 {100} 및 이들의 등가물로 구성되는 군으로부터 선택된 1종 이상의 공간 확장된 저 지수 결정 면을 함유하는 것인 조성물.

#### 청구항 8

a) 하나 이상의 프로세싱 인핸서를 함유하고 5 내지 9.5의 pH를 갖는 물,

b) 조성물을 형성하는 상기 물 중의 금 나노결정

을 포함하는 조성물로서, 상기 조성물은 적어도 -20 mV의 제타 전위를 가지며, 상기 금 나노결정은

i) 상기 물 또는 프로세싱 인핸서 이외에는, 표면에 상기 나노결정의 작용성을 변경하는 화학적 성분이 접착 또는 부착되어 있지 않고 깨끗한 표면을 가지며,

ii) 50 nm 미만의 모드 입자 크기를 갖고,

iii) {111}, {110} 및 {100} 및 이들의 등가물로 구성되는 군으로부터 선택된 1종 이상의 공간 확장된 저 지수 결정 면을 함유하는 것인 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 -40 mV의 제타 전위를 갖는 것인 조성물.

#### 청구항 10

제1항의 조성물을 포함하는, 관절염 병태를 치료하기 위한 약제.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 관절염 병태가 류마티스성 관절염인 약제.

#### 청구항 12

제1항의 조성물을 포함하는, 병태를 치료하기 위한 약제로서, 상기 병태가 크론병, 자가면역 질환, 염증성 병태, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 궤양성 결장염, 다발성 경화증, 건선, 습진, 포도막염, 당뇨병, 사구체신염, 죽상경화 혈관 질환, 경색증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, HIV 감염성 질환, HBV 감염성 질환, HCV 감염성 질환, 결핵, 말라리아, 및 암으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약제.

#### 청구항 13

제11항에 있어서, 조성물은 경구 투여되는 것인 약제.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 출원은 1) 2009년 7월 8일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제61/223,944호; 2) 2009년 7월 16일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제61/226,153호; 3) 2009년 7월 24일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제61/228,250호; 4) 2009년 8월 20일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제61/235,574호; 5) 2009년 10월 8일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제61/249,804호; 6) 2009년 11월 23일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제61/263,648호; 및 7) 2010년 1월 13일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제61/294,690호를 우선권 주장으로 한다.

[0002]

본 출원은 유기물 또는 기타의 불순물 또는 필름이 실질적으로 없는 표면을 갖는 신규한 금 나노결정 및 나노결정 형상 분포에 관한 것이다. 구체적으로, 표면은 용액 중의 금 이온으로부터 금 나노입자가 성장하도록 유기 환원제 및/또는 계면활성제를 필요로 하는 화학적 환원 공정을 이용하여 생성된 금 나노입자의 표면에 비하여 "깨끗하다".

[0003]

본 발명은 금계 나노결정을 생성하기 위한 신규한 전기화학 제조 장치 및 기법을 포함한다. 본 발명은 금 요법이 이미 공지되어 있는 질환 또는 병태, 보다 일반적으로 병리학적 세포성 활성화로부터의 병태, 예컨대 염증성 (만성 염증성 포함) 병태, 자가면역 병태, 과민성 반응 및/또는 암성 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 금 나노결정 또는 이의 혼탁액 또는 콜로이드의 이의 약학적 조성물 및 용도를 포함한다. 한 실시양태에서, 병

태는 MIF(대식세포 유주 억제 인자: macrophage migration inhibiting factor)에 의하여 막개된다.

## 배경기술

### 금 염(gold salt)

[0004] [0005] 로버트 코(Robert Koch)는 결핵균에 대한 시안화금(gold cyanide)의 정균 작용을 발견하여 명성을 얻었다. 그후, 결핵 환자는 종종 질환에 소정의 금 염 주사시 특정한 염증 상태의 감소의 도움을 얻는다는 것을 관찰하였다. 이와 같이 관찰된 염증의 감소는 류마티스성 관절염의 치료(Panyaala, 2009)(Abraham, 1997)로서 1927년 포리스티어(Forestier)가 사용하였던 티올산금염(aurothiolate)을 결과로 생성하였다. 초기 금계 제품은 통상적으로 근육내 또는 피하 방식으로 (차후에는 동맥내 방식으로) 주사하고, 일부에서는 류마티스성 관절염을 치료하기 위하여 여전히 오늘날까지 사용되고/되거나, 여전히 사용되고 있다.

[0006] 구체적으로, 특정한 금 화합물은 항염증 활성을 갖는 것으로 수년간 공지되어 왔었다. 예를 들면, (i) 마이오크리신(Myocrisin) 및 관련 화합물 버전으로 시판되며, 마이오크리신(Myochrisine) 및 마이오크리시스(Myochrisis)로 시판되는 티오말산금나트륨(sodium gold thiomlate)(또한 "티오말산나트륨금(gold sodium thiomalte)"으로 지칭함); (ii) 솔가놀(Solganol)로 시판되는 나트륨 금 티오글루코스(또한 "금 나트륨 티오글루코스"로 지칭함); (iii) 사노크리신(Sanocrysin) 및 관련 화합물 버전으로 시판되며, 크리살빈(Crisalbine), 아우로티온(Aurothion) 및 사노크리시스(Sanocrysiss)로서 시판되는 티오황산금나트륨(sodium gold thiosulfate); 및 (iv) 알로크리신(Allocrysine)으로 시판되는 티오프로판올셀폰산금나트륨(sodium gold thiopropanosulfonate)은 류마티스성 관절염의 치료에 사용되어 왔다(Sadler, 1976; Shaw, 1999; Eisler, p.133, 2004). 1가 금 염만이 류마티스성 관절염의 치료에 대한 치료적 효능을 나타내는 것으로 알려졌다. 1961년, 영국 류마티즘 위원회(Empire Rheumatism Council)에서는 주사 가능한 금 염이 효능을 나타내며, 금 염은 널리 사용되는 진행성 류마티스성 관절염 치료 방법이 여전히 남아 있다는 것을 확인하였다(Ueda, 1998).

[0007] 다양한 금 염을 사용한 치료도 또한 천식, HIV, 말라리아 및 암을 비롯한 다양한 기타의 질환에서 효과적인 것으로 제안되거나 또는 일화에 근거하여 관찰되어 왔다. 상당한 증거의 실체는 인간 및 동물 모델 모두에서 이들 질환에 존재하는데, 이는 금이 이들 충족되지 않은 의학적 수요 분야에 대한 실행 가능한 치료 선택이 될 수 있다는 것을 시사한다(Dabrowiak, 2009).

### 경구용 금(oral gold)

[0008] [0009] 최근, 전세계 여러 곳에서 아우라노핀(Auranofin)<sup>®</sup> 또는 리다우라(Ridaura)<sup>®</sup>로 시판되는 경구용 금 제품, 2,3,4,6-테트라-아세틸 I-티오 B-D-글루코파라노사토-S-(트리에틸-포스핀)이 시판되고 있다[Ho & Tiekkink, 2005, Dabrowiak, 2009]. 아우라노핀<sup>®</sup>은 1980년대 중반까지 FDA가 인간에게의 사용을 승인하였으며; 아우라노핀<sup>®</sup>은 경구 흡수되는 잇점을 갖지만, 주사 가능한 티올산금(gold thiolate)보다는 효능이 떨어지는 것으로 간주하였다(Sadler, 1976; Shaw 1999).

### 금 염 및 경구용 금의 독성

[0010] [0011] 역사적으로, 모든 주사 가능한 그리고 경구용 금계 요법의 사용은 독성으로 인하여 제한되어 왔었으며, 곳곳에서 환자의 30 내지 50%가 바람직하지 않거나 또는 견딜 수 없는 부작용으로 인하여 다양한 금계(gold-based) 치료법을 중지하였다. 다수의 통상적인 금 요법(gold therapy)의 부작용으로는 발진 또는 점막 피부 효과(예, 가려움, 피부염 및 구내염); 혈액 변화(예, 저혈소판증); 소변 중의 단백질(단백뇨); 입의 염증; 순환증인 백혈구 수의 감소; 감소된 혈소판 수; 기관 손상으로 인한 재생불량 빈혈; 폐 이상; 유해한 면역 반응, 예컨대 호산구 증가증, 림프절병증, 고감마글로불린혈증; 극심한 저혈압, 협심증, 심근 경색, 신독성 및 신증후군; 간염; 결장 염; 및 각막, 수정체 및 피부의 금피증(chrysiasis)(색소침착)을 들 수 있다(Eisler, p.133-134, 2004). 금 요법의 가장 흔한 부작용은 모든 유해한 반응, 특히 태선성 발진 및 비-특이성 피부염의 60%까지 해당하는 피부 독성이 있다(Eisler, p.133-134, 2004). 이러한 부작용은 금 그 자체보다는 사용된 제제(예, 담체 분자, 화합물 내 금의 산화 상태 등)와 관련되어 있는 것으로 밝혀졌다(Ho & Tiekkink, 2005).

[0012] 1978년 페인(Payne)과 아리나(Arena)는 주사한 금 대조군에 비하여 래트에서 아우라노핀<sup>®</sup>을 비롯한 수개의 경구 용 금 화합물의 아급성 및 만성 독성을 보고한 바 있다. 스프라그 돌리 래트는 6주, 6개월 및 1년간 투약하였다. 추적 실험에서, 순차적인 죽음 및 변형된 투약 요법을 사용하여 1년간의 조사를 반복하였다.

[0013]

본 실험에 의하여 확인된 타겟 기관은 위와 신장이었다. 위의 변화는 점막층 두께의 1/3까지 그리고 그 표면적의 5%까지 확장되어 있는 점막의 표면 미란으로 이루어졌다. 이러한 변화는 투약량과 관련되어 있으며, 체중 감소와 연관되어 있다. 치료 병변이 또한 뚜렷하였다. 6 개월간 SK&F 36914을 투여한 래트의 신장에서는 피질 세뇨관 상피 세포의 비대(거대세포)가 존재하였다. 또한, 다형태 및 다핵거세포의 증거와 함께 투약량과 관련된 핵의 비대(거대 세포 핵)가 있었다. 1년간의 실험에서 유사한 변화가 나타났으나, 그 외에 신피질 세포 선종이 투약 관련 발병에서 나타났다(대조군, 낮은, 중간 및 높은 투약량의 경우에서 각각 0/38, 3/39, 6/37 및 8/37). 반복된 1년간의 실험에서는 예상밖으로 높은 사망 발병률이 나타났다. 이는 다수의 경우에서 장관 벽을 관통하는 것으로 보이는 궤양으로 진행된 회맹 병변에 기인한다. 아마도, 금성 감염성 복막염으로 인하여 사망에 이르렀다. 주사한 대조군에서는 티오말산금나트륨을 근육내 주사로 1년간 주1회로 투여하였으며, 제2의 실험에서는 46주간 주 1회로, 그후 330일간 매일 투여하였다. 1년간의 실험에서, 신세뇨관 세포 거대세포가 관찰하였으며, 신세포 선종이 암컷의 1/16에서 나타났으나, 수컷에서는 나타나지 않았다. 21개월의 실험에서는 모든 생존 래트가 신피질 세뇨관 상피의 거대세포가 나타났으며, 낭성 세뇨관이 종종 관찰하였다. 신 선종은 때때로 복수로 21개월간 생존한 8/8 암컷 및 3/7 수컷에서 나타났다(Payne & Arena, 1978). 개에서도 유사한 결과가 나타났다(Payne & Arena, The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs, 1978).

[0014]

문현[Szabo et al., 1978a]에서는 임신한 래트 및 태아에서 아우라노핀<sup>®</sup>을 비롯한 금 함유 화합물의 효능이 보고하였다. 모체 및 태아 독성 및 초기형성에 대한 티오말산금나트륨 및 경구용 금 화합물인 아우라노핀<sup>®</sup>의 효과를 연구하였다. 경구용 금은 임신의 6일차 내지 15일차에 삽관에 의하여 투여하였으며, 티오말산금나트륨은 6일차 내지 15일차에 피하 주사로 투여하였다. 이는 이와 같은 연구에서는 표준 노출 기간이며, 이러한 노출은 인간 임신의 최초 3분기에 해당하는 것으로 간주된다. 표준의 절차를 사용하여 태아를 조사하였으며, 군의 크기는 실험에 적절하였다. 모체 및 태아 독성은 명백하며, 티오말산금나트륨을 투약한 동물의 태아는 투약 관련 기형의 패턴이 나타났다. 사용한 투약은 소정 비율의 댐(dam)의 사망을 초래하며, 체중에 뚜렷한 효과를 나타내며(투약 개시시의 실제 체중 손실 포함), 사료 소비가 감소되었다. 기형은 골격 이상, 외부 기형 및 수두증 정도 및 눈 장애를 포함한다. SK&F D-39162는 사료 섭취 또는 체중 증가에 영향을 미치지 않았으나, 또한 대조군에 비하여 태아 체중의 감소와 관련되어 있다. SK&F D-39162 치료를 사용하여 발견된 유일한 최대 장애는 부종이다. 티오말산금나트륨-처치한 동물에서의 이식, 재흡수, 태아 수 또는 태아 체중에 대한 티오말산금나트륨의 효과에 대한 증거는 존재하지 않는다. 이 저자들은 태아에 대한 효과는 간접적인 것이며, 내장 난황낭 상피의 리소좀에서 금의 축적에 기인하며, 태아 영양과 관련된 생체 효소의 억제에 기인하는 것으로 결론내렸다. 이와 같은 가설은 기타의 화합물의 초기형성을 설명하며, 꽤 설득력이 있다(Szabo, Guerriero, & Kang, The effects of gold containing compounds on pregnant rats and their fetuses, 1978).

[0015]

문현[Szabo et al., 1978b]에서는 임신한 토끼 및 태아에 대한 금 함유 화합물의 효과를 보고하였다. 이러한 실험에서, 임신한 토끼에게 임신 6일차 내지 18일차에 투약하였다. 티오말산금나트륨을 피하 주사로 투여하고, 경구 화합물은 삽관에 의하여 투여하였다. 두가지 투여 경로 모두 모체 사망을 초래하며, 살아 있는 동물에게서는 유산이 관찰되었다. 실질적인 체중 감소를 초래하게 되는 모체 사료 소비의 투약 관련 감소는 주사 및 경구용 금 모두의 더 높은 투약량에서 관찰되었다. 또한, 새끼의 크기, 재흡수의 수 및 평균 태아 체중에 대한 효과가 명백하다. 태아 이상 및 기형도 또한 주로 복부에서 관찰되며(복벽파열증 및 배꼽 탈장), 뇌, 심장, 폐 및 골격에 영향을 미치는 이상 발생율은 낮다. 이 저자는 이들의 과거 대조군 전체를 초과하는 복강 이상의 발병률이 금의 효과에 대한 토끼에서의 특정한 감소를 나타낸다고 결론내렸다(Szabo, DiFebbo, & Phelan, 1978).

[0016]

이러한 연구에 기초하여, 금 함유 화합물의 비교적 높은 투약량의 경구 투여는 위 점막 미란의 투약 관련 발병과 관련되어 있으며, 더 긴 시간의 실험에서는 다수의 동물의 사망을 야기하는 상당한 회맹부 병변(궤양 포함)과 관련되어 있다. 제시된 데이터의 조사에 의하면, 위 병변은 점막에 대한 뚜렷한 직접적인 국소 효과의 전형이라는 것을 시사한다. 신 피질 세뇨관 상피는 아마도 소변의 농축증에 높은 국소 농축의 형성에 의한 또 다른 타겟 표적이 된다. 피질 세뇨관 상피 병변은 상당수의 동물에서 거대세포로부터 선종 형성으로 진행된다. 이는 양성 종양이기는 하지만, 위험도 평가면에서 무시할 수는 없다. 그러나, 설치류 신장의 병변은 특히 수컷에서는 비교적 흔한 것이 특징이지만, 이러한 연구에서는 수컷보다는 암컷에서 비교적 더 많이 영향을 받는 것으로 나타났다.

[0017]

위 병변은 비교적 다량의 금 용액의 투여후 발생한다. 또한, 이러한 실험에서 중요한 독성제는 이온성 금(예, Au(III) 또는 Au<sup>3+</sup>)이라는 것을 시사한다. 이러한 유형의 병변은 또한 다양한 형태의 관절염의 치료에 사용되는 다수의 NSAID 제제에 의하여 생성되며, 일반적으로 바람직하지 않은 부작용에도 불구하고 통제될 수 있는 것으로

로 간주한다. 따라서, 이와 같은 부작용의 부재는 기준의 금계 요법에 비하여 잇점을 이룬다.

[0018] 1996년 체리아순담(Cheriat hundam) 및 알바레스(Alvares)는 스프라그 돌리 래트 및 3종의 마우스 균주(스위스-웹스터, C3H/HeJ 및 DBA/2J)에서의 간 및 신장 마커 및 메탈로티오닌 레벨에 대한 티올산금나트륨 및 아우라노핀®의 효과를 평가하였다. 래트에서, 티올산금나트륨은 간 메탈로티오닌 레벨에서는 7배 증가된 반면, 마우스에서는 균주 메탈로티오닌 레벨이 스위스-웹스터에서는 2배 증가하였으며, 근친교계에서는 약 5배 증가하였다. 티올산금나트륨은 마우스 균주에서 메탈로티오닌 레벨의 변화가 최소이었다. 간 마커 혈청 ALAT는 테스트한 임의의 종 또는 균주에서의 티올산금나트륨에 의하여 변형되지는 않았다. 신장 기능의 지시제인 BUN은 래트에서는 3배 상승하였으나, 임의의 마우스 균주에서는 상승하지 않았다. 이러한 데이터는 티올산금나트륨이 래트 및 인간에서는 신독성이 있다는 관찰과 일치하지만, 마우스에서는 신독성의 증거가 없다는 점이 흥미롭다 (Cheriat hundam & Alvares, 1996).

[0019] 2 종의 임신한 동물의 처치후 배아 독성 및 태아 장애의 관찰은 이미 사용되고 있는 형태의 전부는 아니나 다수가 발달 위험을 나타낸다는 것을 시사한다. 이는 예를 들면 메토트렉세이트가 태아에 대한 잠재적인 유해한 효과와 관련하여 표지 경고를 하여야 하는 다수의 기타 통용되는 RA 요법과 유사하다.

[0020] 임상적 효능 및 유해한 반응 모두에 기여하는 여러가지 가능한 약리학적 작용이 경구용 금에 대하여 확인되었다. 예를 들면, 월츠(Walz) 외 다수는 아우라노핀®이 약 10 µg/ml의 혈청 금 레벨 및 최대 투약량으로 86%의 최대 억제율로 40, 20 및 10 mg/kg의 농도로 투약 관련 방식으로 래트에서의 카라기난-유도된 부종을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 아우라노핀®의 2가지의 기본 리간드, 즉 트리에틸포스핀 옥시드 및 2,3,4,6-테트라-o-아세틸-1-티오-β-D 글루코파리노스는 임의의 상당한 생물학적 활성을 나타내지 않으며, 티오말산금나트륨, 금 티오글루코스 및 티오말산은 래트 발 부종에 상당한 영향을 미치지 않는다. 아우라노핀®은 보조 관절염을 상당히 억제하는 것으로 나타난 반면, 리간드는 어떠한 효과도 없었다. 아우라노핀®은 완전 용해에 의존하는 항체를 억제한다. 아우라노핀®은 자극된 다형태로부터 β-글루쿠로니다제 및 리소자임과 같은 리소좀 효소의 방출을 억제하는 것으로 나타났다. 아우라노핀®은 보조 관절염이 있는 래트로부터 다형태에 의하여 나타나는 세포성 세포독성에 의존하는 항체의 유효한 억제제이다. 아우라노핀®은 과산화물 생성의 억제제로서 티오말산금나트륨보다는 훨씬 더 유효하다. 면역 포식작용 분석에서, 티오말산금나트륨은 뚜렷한 억제를 야기하는 아우라노핀® 농도의 40배에서 억제 활성을 나타내지 않는다(Walz, DiMartino, Intocca, & Flanagan, 1983).

[0021] 월츠(Walz) 외 다수는 또한 아우라노핀®이 말초 혈액 단핵구에 의한 피하 이동, 화학주성 및 식세포작용의 억제제로서 티오말산금나트륨보다 더 유효하다고 명시하였다. 립스키(Lipsky) 외 다수는 티오말산금나트륨과 같은 아우라노핀®이 단핵 포식세포의 직접적인 억제에 의하여 시험관내 임파구증식을 억제한다는 것을 밝혀냈다. 그러나, 아우라노핀®은 또한 티오말산금나트륨을 사용하여서는 관찰되지 않았던 림프구 작용에 대한 억제 효과를 갖는다. 단핵구의 억제는 티오말산금나트륨의 농도보다 10 내지 20배 더 낮은 아우라노핀®의 농도로 달성되었다 (Walz, DiMartino, Intocca, & Flanagan, 1983).

[0022] 일반적으로, 활성의 류마티스성 질환을 앓고 있는 환자는 미토겐-자극된 림프구증식 또는 혼합된 림프구 반응에 의하여 야기되는 림프구증식에 대한 용량이 감소되었다. 티오말산금나트륨을 사용하여 초기에 치료된 환자는 미토겐-자극된 림프구 증식의 일부 억제를 최초로 나타내기는 하였으나, 궁극적으로 약물에 대하여 반응한 환자는 시험관내 정상의 림프구 반응을 나타냈다. 반대로, 아우라노핀®을 투여한 환자는 수주 이내에 림프구 반응이 크게 억제된다. 그래서, 아우라노핀®은 대부분 주사 가능한 금-티올 화합물에 대한 경구 화합물의 약리학적 성질에서의 주요한 차이로 인하여 주사 가능한 금 화합물보다 낮은 정도로 시험관내의 강력한 면역억제 효과를 나타낸다(Dabrowiak, 2009).

[0023] 유해한 반응은 치료받은 환자의 약 30 내지 50%가 특정 형태의 독성을 생성하는, 아우라노핀®과 같은 경구용 금 화합물의 사용에 대한 주요한 제한 인자가 된다(Dabrowiak, 2009) (Kean & Anastassiades, 1979) (Kean & Kean, The clinical Pharmacology of Gold, 2008).

[0024] 피부 발진은 가장 흔한 음성의 부작용이며, 환자의 약 30%에서 특정 형태의 발진이 발생한다. 대부분의 병변이

손, 팔뚝, 몸통 및 정강이에서 발생하지만, 때때로 얼굴에서도 발생하며, 지루성 발진과 유사한 1-10 cm의 크기의 비늘 패치를 동반한 약간의 홍반이다. 동전 습진 형태의 피부 발진, 전체 탈락 및 강력한 가려움증의 심각한 문제점이 드물게 기록되기도 하였다.

[0025] 아프타 궤양과 유사한 구강 궤양(통증성 및 무통증)은 주사 가능한 금 요법을 치료받은 환자의 약 20%에게서 발생하였다. 구내염의 발생은 금 요법의 지속에 대한 명백한 증기가 되는데, 이는 구강 궤양이 유사천포창-유사물집 피부 병변을 알리는 것으로 공지되어 있기 때문이다.

[0026] 실험에서 크게 변경된(0-40%) 단백뇨의 빈도수는 키(Kean) 및 아나스타시아데스(Anastassiades)에 의하여 보고되었는데, 단백뇨를 구성하는 것에 관한 다양한 정의를 반영할 것으로 보인다. 이러한 실험에서는, 금 요법으로 인한 임의의 장기간의 심각하거나 또는 영구적인 신 손상의 원인인 것으로 밝혀지지는 않았으나, 미세 혈뇨는 단속적인 경구용 금 처치에 대한 원인이 된다(Kean & Anastassiades, 1979).

[0027] 금 화합물로 인한 저혈소판증은 2가지의 뚜렷한 유형으로 발생하며, 가장 흔한 것은 혈소판 표면 IgG 항체와 관련되어 있으며, 나머지 덜 흔한 것은 골수 억제에 대하여 2차적인 것이다. 유전적 마커 HLA DR3은 혈소판 표면 항체와 관련된 저혈소판증이 형성된 환자의 증가된 위험성을 나타낼 수 있다.

[0028] 담즙율체성 황달 또는 급성 소장결장염 형태의 특발성 독성은 또한 주사 가능한 금 화합물, 특히 티오말산금나트륨과 관련되어 있으나, 경구용 금의 경우에는 보고되지 않았다.

[0029] 눈의 수정체 및 각막에서의 원소 금의 침착이 보고되었으나, 이는 시력에 대한 임의의 특정한 손상을 초래하는 것으로 보이지는 않는다.

[0030] 경구용 금 요법에 대한 특이성은 일반적으로 요법의 최초 달에 둑고 부드러운 변이 생성된다. 이후의 치료 달에는 낮은 발생률의 변형된 변이 설사를 쉽게 일으키는 환자의 초기 탈락과 관련이 있을 수 있다. 명백하게 둑은 설사의 형성은 환자의 2 내지 5%에서 발생하며, 투약과 관련있는 것으로 보인다.

[0031] 일반적으로, 유해한 상황의 발생은 주사 가능한 금보다 경구용 금의 경우 더 낮지만, 여전히 상당할 수 있다.

[0032] 이용 가능한 금계 치료 사용의 제2의 주요한 단점은 효능의 매우 느린 개시이다. 환자는 종종 예를 들면 임의의 상당한 잊음을 겪기 이전에 3 내지 6 개월 동안 금 염을 사용한 치료를 지속하여야만 한다. 임의의 관찰된 잊음에 대한 긴 기다림이 환자의 순응에 대한 주요한 저해 요인이 되며, 그리하여 사용시 효능에 불리하게 영향을 미친다.

[0033] 금의 약물동력학적 프로파일에 관한 지식은 대개 원소 Au의 측정에 집중되어 있으나, 금이 다양한 조직 또는 기관에 존재할 때의 금의 구조(예, 이의 화학적 또는 물리적 또는 결정질 구조)에 대하여서는 그리 많이 알려져 있지 않다.

[0034] 경구 섭취후, 경구용 금 칙제는 빠르게 그러나 불완전하게 흡수된다. 주사 가능한 금계 칙제의 금계 부분은 근육내 주사후 순환으로 빠르게 흡수되는 것으로 보인다. 혈액 순환에서, 아우라노핀<sup>®</sup>(또는 이의 리간드)은 주로 알부민에 결합되는 것으로 보인다. 구체적으로, 인간 지원자에게 방사선표지된 아우라노핀<sup>®</sup>의 경구 투여후, 투여된 투약량의 약 25%가 혈청중에서 검출되었으며, 6-9 µg/100 mL의 피크 농도가 1 내지 2 시간 이내에 달성되었다. 혈장 반감기는 55 내지 80 일후 거의 전체의 체내 제거로 15 내지 25 일 정도이었다. 약 1%의 방사선표지된 Au만이 180일후 검출 가능한 반면, 티오말산금나트륨으로부터의 30% 미만의 금이 이때 검출되었다. 금은 간, 골수, 림프절, 비장 및 또한 활액막의 망상내피계, 특히 포식세포를 통하여 널리 분포된다. 피부에서의 침착이 발생하였으며, 진피에서의 금의 양 및 주어진 금의 총 투여량 사이의 정량적 상관 관계가 존재할 수 있는 것으로 관찰되었다. 금의 전자 농축 침착도 또한 신장의 세뇨관 세포에서 관찰되었으며, 또 다른 부위에서는 설프히드릴 함유 효소가 농축되었으나, 사구체와 관련된 금의 존재는 흔한 것으로 나타나지는 않았다(Walz, DiMartino, Intocca, & Flanagan, 1983) (Dabrowiak, 2009).

### 금 나노입자

[0035] 금의 기타의 제형이 존재하여 왔으며 그리고 지속적으로 개발하고자 하였으며, 이의 대부분은 각종 화학적 환원 기법에 의하여 생성된 금 나노입자를 사용하며, 이들의 일부는 수중 플라즈마 아크 처리 기법을 사용하며, 대부분은 각종 안정하거나 또는 부분적으로 안정한 금 콜로이드 또는 금 나노입자 혼탁액을 생성한다.

### 화학적 환원에 의한 콜로이드성 금 나노입자

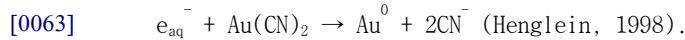
- [0038] 마이클 패러데이(Michael Faraday)는 1850년경 화학적 환원 방법에 의하여 최초의 콜로이드성 금 혼탁액을 생성하였다(Faraday, 1857). 패러데이는 환원제로서 에테르(예,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ )에 분산된 인 또는 이황화탄소(즉,  $\text{CS}_2$ )를 사용하여 수성 금 염, 클로로금산염(chloroaurate)(즉, 금(III) 염)을 화학적으로 환원시키는 환원 화학 기법을 사용하였다.
- [0039] 오늘날, 대부분의 콜로이드성 금 제제는 구연산나트륨과 같은 환원제를 사용한 염소산(테트라클로로금산수소)의 환원에 의하여 생성되어 "틴들(Tyndall) 퍼플"을 생성하였다. 이제, 콜로이드성 금을 형성하기 위하여 사용된 다양한 "통상의" 환원 화학 방법이 있다. 구체적으로, 여러 유형의 합성 경로가 존재하며, 이들 각각은 이에 의하여 생성된 최종 생성물(예, 콜로이드성 금 나노입자)에서의 각종 특징을 나타낸다. 사용된 환원제의 강도, 양 및 유형 이외에, 안정화제(예, 용액 상 합성 프로세스에서 사용된 화합물)의 작용이 중요한 것에 유의한다(Kimling, 2006).
- [0040] 패러데이가 콜로이드성 금 용액을 도입하였으나, 투르케비치(Turkevich) 및 프렌즈(Frens)의 균질한 결정화 방법(및 이의 변형예)이 오늘날 가장 흔하게 사용되며, 통상적으로는 소정 범위의 입자 크기에 대하여 대부분 구체 형상의 입자를 생성한다(Kimling, 2006). 구체적으로, 가장 통상적인 방법은 테트라클로로금산수소(또는 염소산)과 같은 금(III) 착체를 출발 물질로 사용하여, 첨가된 화학적 종 환원제, 예컨대 티오시안화Na, 백린,  $\text{Na}_3$  시트레이트 & 탄닌산,  $\text{NaBH}_4$ , 구연산, 에탄올, 아스코르브산Na,  $\text{Na}_3$  시트레이트, 헥사데실아닐린 등을 사용하여 금 착체에서의 금을 금 금속(즉, 금(0) 또는 금속 금)으로 환원시킨다(Brown, 2008). 그러나, 또 다른 화학적 환원 기법은  $\text{AuP}(\text{Ph}_3)$ 에 대한 화학적 종 환원제로서 붕수소화나트륨을 사용한다(Brown, 2008). 이들 화학적 환원 공정에 사용된 특정한 프로세싱 조건에 의존하여, 형성된 이들 대부분의 구체인 나노입자의 크기는 직경이 약 1 nm 내지 약 64 nm이다(Brown, 2008). 추가로, 김링(Kimling)이 사용한 특정한 열 시트레이트 환원 방법으로 구체 형상의 입자 이외에, 작은 분율의 삼각형 형상의 입자가 생성되었으며, 삼각형 형상의 종은 약 5% 이하이다(Kimling 2006).
- [0041] 추가의 연구는 콜로이드성 금속 나노입자의 형상 조절에 집중되었다. 생물학자 및 생화학자는 단백질 작용과 관련하여 "구조가 작용을 지시한다"는 것으로 이해하였다. 상이한 형상의 금 나노입자는 또한 상이한 성질(예, 광학적, 촉매적, 생물학적 등)을 갖는다. 나노입자 형상을 조절하는 것은 나노입자를 광학 조절하는 효과적인 접근법을 제공한다. 모든 금 나노입자가 면심 입방형인 격자를 포함하며, 특정한 프로세싱 조건에 의하여 야기되거나 또는 허용되는 경우 금 나노입자는 결함이 있는 표면(예, 단계)을 갖는 불규칙한 타원면으로부터 비교적 제한된 표면 결함을 갖는 다면체까지 다양한 결정질 형상을 채택할 수 있다. 상이한 결정질 모폴로지는 상이한 결정 면(또는 결정 면의 세트)과 관련되어 있다. 그러나, 가장 통상적인 금 나노입자 모폴로지의 일부는 단일 도메일로 이루어지지는 않았으나, 쌍을 이루는 면으로 이루어졌다(Tao, 2008).
- [0042] 유안 외 다수(Yuan, et al.)는 비-구체 형상의 금 나노입자가 금 염(즉  $\text{HAuCl}_4$  또는 금산)의 붕수소화물 환원으로부터 시드 결정을 제공하여 대부분 용이하게 달성될 수 있는 것으로 인지하였다. 그후, 시드 결정은 환원제 및/또는 계면활성제(예, 캡핑제)로서 첨가되는 화학종  $\text{NH}_2\text{OH}$ , CTAB 및 구연산나트륨을 갖는 용액 중의 동일한 금 염과 접촉된다. 몇몇의 상이한 결정질 형상은 삼각형, 절두 삼각형, 육각형 층 및 유사 오각형을 비롯한 이러한 접근법에 의하여 형성된다. 유안은 상이한 화학적 환원 기법을 사용한 프로세싱에서의 변이가 생성된 입자의 물리적 및 화학적 성질에 영향을 미칠 수 있다는 결론내렸다. 연구자들은 캡핑제의 선택이 나노입자의 성장(및 형상)을 조절하는데 있어서의 핵심 요인인 것을 지적하였다(Yuan, 2003).
- [0043] 유안의 문헌에 기재되고 이 문헌에서 사용한 프로세스는 시드 입자가 별도의 합성 단계에서 생성되는 "불균질 핵형성"으로 공지되어 있다. 그래서, 이러한 형상 조절의 유형은 과정장 프로세스로 간주할 수 있다(Tao, 2008). 다수의 화학적 환원 기법은 다소 복잡한 2-단계 불균질 핵형성 및 성장 프로세스를 사용한다. 그러나, 기타는 단일의 단계 불균질 핵형성을 사용하며, 그리하여 시드 결정이 우선 핵형성되고, 나노입자가 핵형성된 시드 결정으로부터 형성된다. 통상적으로, 일련의 화학적 반응은 균질한 핵형성에서 동시에 발생한다. 균질한 핵형성에서의 주요한 목적은 결정 성장 속도에 대한 핵형성 속도의 균형을 맞추며, 입자 크기를 조절하고자 하는 것인데, 이는 동일한 화학적 프로세스에 의하여 핵형성 및 성장이 진행되기 때문이다(Tao, 2008).
- [0044] 용액(들) 중의 금속 나노입자 합성은 통상적으로 안정화제 및/또는 캡핑제로서 표면활성제(계면활성제) 및/또는 양쪽성 중합체의 사용을 필요로 한다. 계면활성제 및/또는 양쪽성 중합체는 분산된 입자의 크기, 형상 및 안정성을 조절하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다(Sakai, 2008).

- [0045] 결정질 금 나노입자에서(예를 들면 불균질 핵형성 프로세스에서) 관찰된 가장 통상적인 결정 모풀로지의 일부는 단일의 결정 또는 단일 도메인으로 이루어지지는 않지만, 종종 쌍을 이루는 면에 의하여 둘러싸인 복수의 결정 도메인을 포함하는 입자로 이루어진다. 규칙 10면체(또한 오각형 쌍뿔로서 지칭함)는 삼각형(III) 면에 의하여 완전히 둘러싸인 평형 형상이며, 5배의 축을 따라 공통의 모서리를 공유하는 5개의 사면체인 것으로 판단될 수 있다. 이러한 구조는 고체 기재상에서의 금속 중발 및 시드 처리된 불균질 핵형성 환원 화학적 접근법에 의하여 합성되는 나노결정질 입자에 대하여 통상적으로 관찰된다(Tao, 2008). 그러나, 투르케비치 및 프렌즈의 방법에 의하여 합성된 나노입자의 경우, 10면체는 나노와이어 및 나노로드의 성장을 위한 바람직한 시드로서 작용하기 때문에 이를 관찰하기는 어렵다(Tao, 2008). 그래서, 다양한 형상을 투르케비치 및 프렌즈에 기인한 환원 화학적 접근법중에 첨가 및 사용되는 계면활성제 및 캡핑제의 양 및 유형과 함께, 프로세싱 조건을 조절하여 달성될 수 있다.
- [0046] 환원 화학적 접근법에 의하여 생성된 각각의 콜로이드성 금 조성물에서, 환원제 및/또는 계면활성제 또는 캡핑제의 1종 이상의 엘리먼트를 포함하는 표면 코팅은 혼탁된 금 나노입자의 적어도 일부분 상에(또는 그 내부에) 존재하게 됨이 명백하다. 환원제(즉, 환원 제제)의 사용은 통상적으로 액체(예, 물)중에 나노입자를 혼탁시키는 것을 돋는다. 그러나, 환원제 코팅 또는 표면 불순물은 계면활성제 코팅 또는 캡핑제에 때때로 첨가되거나 또는 심지어 이에 의하여 대체된다. 이러한 환원제/계면활성제 코팅 또는 필름은 금속계 나노입자 상에 및/또는 그 내부에 위치하는 불순물로서 보여지며, 금 나노입자 그 자체보다 보호 코팅 또는 필름의 다수의 성질을 실질적으로 갖는 콜로이드 또는 줄을 생성할 수 있다(Weiser, p.42, 1933).
- [0047] 예를 들면, 계면활성제 및 양쪽성 중합체는 나노입자의 형성에 크게 관여할 뿐 아니라(그리하여 크기 및 형상에 영향을 미침), 나노입자 그 자체에 영향을 미치게 된다. 나노입자의 표면 성질은 환원제 코팅 및/또는 환원제 분자 코팅에 의하여 변형된다(Sperling, 2008).
- [0048] 핵형성된 입자의 표면 상에서 소수성 꼬리, 친수성 헤드 기 및 특정한 반대 이온(적어도 이온성 계면활성제의 사용의 경우에서)의 흡수뿐 아니라, 금속 이온과 계면활성제 및/또는 양쪽성 중합체와 형성된 입자의 착체 형성 모두는 나노입자의 형상, 나노입자의 표면에 영향을 미칠 수 있고/있거나, 나노입자의 기능을 변경시킬 수 있다 (Sakai, 2008).
- [0049] 상이한 표면 화학 또는 표면 필름(예, 환원제 부산물의 두께(예, 필름) 및/또는 환원제 부산물 조성물의 존재)은 예를 들면 유기체내에서의 다양한 단백질과 금 나노입자의 상이한 상호작용을 초래할 수 있다. 단백질에 대한 나노입자의 생체물리적 결합력(예, 정전, 소수성, 수소 결합, 반데르 벌스)은 나노입자의 크기, 형상 및 조성뿐 아니라, 나노입자 상에서의 표면 불순물 또는 코팅(들)의 두께 및/또는 유형의 기능을 갖는다. 금 나노입자를 생성하기 위한 투르케비치 및 프렌즈 방법(및 이의 변형)은 가장 널리 이해되며 그리고 사용되는 화학적 환원 방법이다. 구연산 또는 구연산나트륨의 사용은 금 나노입자의 표면 상에서 구연산염계 화학(즉, 구연산염 안정화된 것으로 지칭함)을 초래한다(Lacerda, 2010).
- [0050] 추가로, 다니엘 외 다수(Daniel et al.)는 (1) 금 나노입자에 부착된 "[구연산염계] 리간드의 다소 느슨한 외피를 생성하는 구연산염 환원; (2) (크기 조절을 위한) 구연산염 및 양쪽성 계면활성제를 사용하는 구연산염 환원 방법의 변형; (3) "금을 강하게 결합시키는" 티올 또는 티올레이트 리간드를 생성하는 "브루스트-쉬프린(Brust-Schiffelin)" 방법; (4) 크산테이트, 디설파이드, 디티올, 트리티올 및 레소르시나렌 테트라티올을 비롯한 황 함유 리간드를 생성하는 방법 및 (5) (구연산염 코팅을 대체할 수 있는) 포스핀, 포스핀 옥시드, 아민, 카르복실레이트, 아릴 이소시아네이드 및 요오드화물에 관한 기타의 리간드를 비롯한 화학적 합성 및 조립 방법을 비롯한 주요한 금 나노입자 형성 기술을 검토하였다. 저자는 형성된 금 나노입자에 기인하는 설명을 되풀이하였다: "생성된 물리적 성질은 벌크 금속의 성질도 문자 화합물의 성질도 아니지만, 이들은 나노입자의 형상 및 보호 유기 외피의 성질, 입자간 거리, 입자 크기에 크게 의존한다"(Daniel, 2004).
- [0051] 금 나노입자 상에 존재하는 유기 리간드(예, 구연산염계 리간드 또는 코팅 또는 필름)는 액체중에 금 나노입자를 안정화시키는 것을 도와서 나노입자가 예를 들면 다른 나노입자에 결합되는 것을 방지하며 그리고 예를 들면 중력에 의하여 혼탁액으로부터 침강 및/또는 응집되는 것을 방지하여 이를 유기계 리간드(예, 유기 외피)가 불순물(즉 그 아래의 금 나노입자에 대한)이 되며, 생명계에서의 단백질과 금 나노입자의 상호작용에 기여한다. 이와 같은 코팅(들) 또는 필름(들)은 강한 생물학적 영향을 가질 수 있다(Lacerda, 2010).
- [0052] 추가로, 왕 외 다수(Wang et al.)는 통상적으로 사용되는 구연산염-환원된 금 나노입자가 환원제 및 안정화제가 없는 콜로이드성 용액에 대한 금 나노입자의 섭취를 방해하는 것으로 결론내렸다(Wang, 2007).

- [0053] 마찬가지로, 라세르다 외 다수(Lacerda, et al.)는 나노입자의 생물학적 효과에 대한 더 나은 이해가 나노입자와 그 자체가 결합하는 생체내 단백질의 결합 성질의 이해를 필요로 한다는 것을 명시하였다. 나노입자상의 단백질 흡수(또는 단백질 코로나)는 나노입자 크기 및 표면 층 조성 및 두께에 따라 변경될 수 있다. 라세르다는 나노입자를 "드레스 처리하는" 단백질 층이 나노입자를 응집시키는 경향을 조절하며, 생물학적 물질과의 상호작용에 강하게 영향을 미친다는 결론내렸다(Lacerda, 2010).
- [0054] 화학적 환원 기법에 의하여 생성된 콜로이드성 금 나노입자의 세정
- [0055] 일부의 경우에서, 환원제 표면 코팅 또는 필름은 나노입자의 표면 상에서 불순물로서 잔존하게 되지만, 기타의 경우에는 다양한 다소 복잡하며 비용이 많이 드는 기법에 의하여 제거하고자 하였다. 코팅이 제거되면, 통상적으로 수화시 혼탁액중에 나노입자가 체류하도록 하는 대안의 조성 또는 코팅에 의하여 대체된다. 나노입자의 화학 및 성질에 대한 순도의 영향은 종종 간파되고 있으나, 결과에 의하면 정제의 정도는 상당한 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다(Sweeney, 2006). 이들 연구자들은 제조 그 자체가 일반적으로 지루하며 시간이 소요되며 폐기물이 발생하는 절차, 예컨대 방대한 용매 세정 및 분별 결정화를 포함하여 나노입자의 충분한 정제가 상당한 과제가 될 수 있다고 보고하였다. 이와 같은 정제의 부재시, 화학적으로 환원된 나노입자의 표면상에서의 표면 화학 관련된 오염물의 변수는 기본적인 구조-작용 관계를 이해/조절하는 능력에 영향을 미친다(Sweeney, 2006).
- [0056] 차후의 프로세싱 기법은 또한 세정 단계, 특정한 농축 또는 원심 분리 단계 및/또는 차후의 화학적 반응 코팅 단계의 세트를 필요로 할 수 있으며, 이들 모두는 나노입자 및 나노입자 혼탁액에 대한 바람직한 결과 및 특정한 성능 특징(예, 리간드 교환에 의한 안정화, 효능 등)을 달성하는데 필요하다(Sperling, 2008). 기타의 경우에서, 강력한 스트리핑 방법을 사용하여 매우 깨끗한 나노입자 표면을 형성한다(Panyala, 2009).
- [0057] 그래서, 질병의 관리, 치료 및/또는 예방에서의 금 나노입자의 개발은 금 나노입자의 통상의 제조 방법이 화학적 환원 프로세스에 의하여 그리고 이에 기초한다는 사실에 의하여 방해가 된다고 결론내렸다. 구체적으로, 1996년에 (로빈 와이먼(Robyn Whyman)은 다양한 환원 화학 기법에 의하여 생성된 콜로이드성 금의 진행에서의 주요한 방해요인중 하나가 임의의 "비교적 단순하며, 재현 가능하며 그리고 일반적으로 적용 가능한 합성 절차"의 결여라는 것을 인지하였다(Whyman 1996). 각종 상이한 물리적 성질을 갖는 콜로이드성 금(예, 단독으로 또는 혼탁액 중에) 그리고 환원성 코팅을 각각 생성할 수 있으며, 이들 모두는 살아있는 세포내에서 또는 세포와 함께 사용될 때 상이한 효능/독성 프로파일을 초래할 수 있는, 패러데이가 교시한 초기의 환원 화학 기법의 다수의 변형이 존재한다. 이들 기법은 어느 것도 와이먼의 기준에 충족하지 못하였다. 따라서, 금 나노결정을 제조하기 위한 비교적 단순하며, 재현 가능하며 그리고 일반적으로 적용 가능한 제조 접근법이 호평받고 있다. 추가로, 이러한 제조 접근법이 FDA cGMP 요건에 부합하도록 하는 능력이 훨씬 더 중요하다.
- [0058] 기타의 저자들은 이를 제조하는데 사용되는 화학적 형성(즉, 화학적 환원) 방법으로부터 형성된 나노입자의 완전 유해한 물리적/생물학적 성능을 구별하지 못하는 능력을 인지하기 시작하였다. 이와 관련하여, 다소 복잡하며, 비용이 많이 들며, 비-친환경적이기는 할지언정, 세척 또는 세정 프로세스를 사용하여 환원 화학에 의하여 생성된 나노입자의 표면을 변경 또는 세정할 수 있으며, 화학적 프로세스의 엘리먼트는 나노입자의 표면에 잔존하며 그리고 이에 영향을 미칠 수 있다(그리하여 그의 기능에도 영향을 미칠 수 있음). 게다가, 나노입자 형성 프로세스중에 특정 화합물의 존재는 형성되는 나노입자의 모폴로지(즉, 크기 및/또는 형상)에 영향을 미치게 된다. 금계 결정질 시스템에 존재하는 것으로 알려진 특정한 가능한 바람직한 모폴로지는 이러한 환원 화학 기법에 의하여 생성되는 다수의 생성물에서 용이하게 관찰되지는 않는다.
- [0059] 콜로이드성 금의 제조를 위한 기타의 기법
- [0060] 무-환원제 및 계면활성제를 얻는 것(예, 금 이온 종의 환원을 달성하기 위하여 첨가된 안정화, 캡핑 또는 환원제제가 없음)은 환원 화학 접근법으로부터 존재하는 환원제/계면활성제 코팅의 일부 유해한 결과를 표면적으로 이해하고 있는 일부 연구자들의 목표가 되고 있다. 예를 들면 초음파 기법을 사용함으로써 950kHz 주파수를 테트라클로로금산수소 수용액에 적용한다. 20 내지 60 nm 범위내인 구체 금 나노입자는 50°C 이상의 온도에서 생성비교적 더 커다란 삼각형 판 및 일부 육각형 구체는 혼합물을 50°C 미만으로 처리할 때 공존한다(Sakai, 2008).
- [0061] HAuCl<sub>4</sub>의 X선 조사는 생물의학적 적용예에서의 생체적 합성 문제를 "흔란스럽게"하지 않도록 무-안정화제 및 환원제 금 나노입자를 얻도록 개발되었다. 저자들은 수소-자유 라디칼 전자 공여체를 생성하기 위하여 "강력한" X선

비임을 사용하여 Au<sup>+</sup>의 화학적 환원에 필요한 전자를 생성하는 것을 고려하였다(Wang, 2007).

[0062] 환원제의 필요성을 최소화 또는 배제하고/하거나 환원제의 바람직하지 않은 산화 생성물을 최소화하기 위한 또 다른 더 오래되고 그리고 더 복잡한 기법은 <sup>60</sup>Co 공급원으로부터  $1.8 \times 10^4$  rad/h의 선량률로  $\gamma$ -조사를 이용한다. 이러한 경우에서, 하기와 같이 Au(CN)<sub>2</sub>는 우선 물의 방사선분해로부터 수화된 전자를 생성하고 그리고 수화된 전자를 사용하여 금 이온을 환원시킨다:



[0064] 금 나노입자의 표면은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 화합물 종 또는 기타의 특이적인 리간드를 첨가하여 추가로 처리할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이와 관련하여, PEG-코팅된 금 나노입자가 암 또는 종양 부위로 이동시키기 위한 다양한 기법에 의하여 유도되며, 그후 예를 들면 암 세포를 가열 및 분해시키기 위하여 적외선 또는 전자파로 조사하는 암의 치료법에서 방대한 작업이 실시되었다(Panyala, 2009). 표면 PEG화는 또한 나노입자의 혈액 반감기를 증가시키는 것으로 알려졌으며; 폴리소르베이트-80은 나노입자의 혈액-뇌-차단체 수송을 개선시킬 수 있다(Teixido & Giralt, 2008).

#### 수중 아크 처리에 의한 콜로이드성 금

[0066] 또한, 수중 아크 처리 방법에 의한 금 나노입자의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이러한 방법은 우선 1800년대 후반에 브레딕(Bredig)이 처음 개척하였다. 브레딕은 2개의 와이어 사이의 수중 아크를 생성하기 위하여 직류를 사용하였다. 브레딕은 5-10 amp의 전류 및 30-110 볼트의 전압을 사용하였다. 일부의 경우에는, 브레딕은 또한 순수한 물 대신에 0.001N 수산화나트륨을 사용하였다. 브레딕은 이러한 프로세스를 금속 전극을 분쇄하는 것으로 판단하였다. 브레딕은 이러한 방식으로 금의 히드로졸을 얻었다(Weiser, pp.9-17, 45-46, 1933).

[0067] 스베드베르그(Svedberg)는 후에 브레딕의 직류 아크 대신에 고주파 아크를 사용하여 브레딕의 방법을 개선시켰다. 스베드베르그는 아크가 금속 기체의 형성을 허용하며, 차후에 콜로이드성 치수를 갖는 입자로 응축된다는 것을 지적하였다. 이와 같은 방법의 정확한 메카니즘에 대하여서는 수많은 논란이 있었으나, 금속의 기화는 중요한 것으로 판단된다(Weiser, pp.9-17, 45-46, 1933).

[0068] 콜로이드 용액을 형성하기 위하여 전기 분쇄를 조절하는데 있어서의 스베드베르그에 중요한 변수는 a) 분쇄 속도, b) 분산된 전체 금속에 대한 침전물의 비, c) 매질의 분해 정도 및 d) 전류 특성에 대한 (a)-(c)의 의존성을 들 수 있다. 브레딕 및 스베드베르그 방법에 의하여 달성된 침전물의 양은 다양한 프로세싱 조건하에서 약 30% 내지 약 50% 범위내가 되었다(Kraemer, 1924).

[0069] 브레딕 방법을 사용한 팔라듐상에서의 보다 최근의 연구는 무칼로 외 다수(Mucalo, et al.)에 의하여 실시되었다. 이들 연구자들은 브레딕의 졸에서 금속 입자가 전해질의 공존하는 전해질 분해로부터의 불순물로 인하여 "불순한" 지의 여부를 테스트하였으며, 산화된 물질은 아크 처리중에 형성되는 것으로 생각하였다(Mucalo, 2001). 이러한 연구자들은 pH에 대한 표면 종 분화에서의 차이점을 측정하기 위하여 근대 표면 분석 기법(즉, XPS 또는 "X선 광전자 분광학")을 사용하였다. 더 낮은 pH에서는 희색-흑색의 불안정한 물질이 생성되었다. 더 높은 pH에서는 졸이 더욱 안정하지만, 여전히 1 내지 2주 이내에 완전히 응집되었다. 나노입자는 불규칙한 형상의 구체로 이루어진다. 더 높은 pH 및 더 낮은 pH에서 생성된 물질은 그 성질이 대부분 금속성이기는 하나, 이들 불안정한 콜로이드의 표면 특성은 상이하다. 더 높은 pH의 브레딕 졸은 불안정한 나노입자상에서 더 두꺼운 외부 산화물층을 생성한다(Mucalo, 2001).

[0070] 브레딕 및 스베드베르그의 방법은 후에 다른 연구자에 의하여 개선되어 다양한 수중 아크에 기초한 방법을 생성하였다. 그러나, 이러한 각각의 수중 아크 처리 방법에 대한 공통점은 다소 불규칙한 형상의 금속계 구체가 생성된다는 점이다. 이와 관련하여, 브레딕 또는 스베드베르그 방법에 의하여 생성된 나노입자는 금속계 기화에 이어서 신속한 급냉 방법을 나타내는 비-특이성, 구체 형상을 지니며, 나노입자는 다양한 양의 상이한 산화물계 물질로 코팅된다(코팅되고/되거나 이를 포함한다).

#### 콜로이드성 금 나노입자의 독성

[0072] 금 나노입자의 독성에 대한 보고는 존스톤 외 다수[Johnston, et al.]가 수행하였으며, 2010년에 보고되었다. 마우스와 래트 모두에 대하여 요약된 4종의 정맥내 노출 경로 및 래트에 대한 기관삽관 접근법이 있다. 요약된 4회의 정맥내 실험에 관하여, 존스톤 외 다수는 양적인 순서로 축적의 조직 부위가 4회의 테스트중 3회가 간-비장이며, 4회의 테스트중에서 1회가 간-폐이었다(즉, 최고의 금 나노입자 축적은 간이었다). 구체적으로, 존스톤

외 다수가 보고한 4회의 정맥내 테스트를 하기에 요약한다(Johnston, 2010).

[0073] 각종 경로를 통한 노출후 금속 입자의 조직 분포(Johnston, et al., 2010).

논문	NP	크기 (nm)	노출 경로	축적의 조직 부위 (양적인 순서)	결론
Cho, et al., 2009	콜드 (PEG 코팅)	13	정맥내(마우스)	간, 비장, 신장, 폐, 뇌	축적의 주요 부위는 간 및 비장이며, NP는 포식세포내에 축적됨
De Jong, et al., 2008	콜드	10, 50, 100, 250	정맥내(래트)	간, 비장, 폐, 신장, 신장, 뇌, 흉선, 고환	더 작은 입자의 경우 더 넓은 기관 분포인 반면, 더 큰 입자는 간 및 비장으로 제한됨
Semmler-Behnke, et al., 2008	콜드	4 및 18	정맥내(래트)	간, 비장, 신장, 폐부, GIT, 신장	작은 입자는 더 크게 분포된 축적/분포를 나타냄
Sonavane, et al., 2008b	콜드	15, 50, 100, 200	정맥내(마우스)	간, 폐, 신장, 비장, 뇌	더 작은 입자의 경우 더 넓은 조직 분포 - 15~50 nm NP가 내에 축적됨

[0074]

[0075] 존스톤 외 다수는 유일한 입자 크기에 대한 함수로서 독성에 관한 특정한 결론(다른 저자가 작성함)이 정확하지 않다는 것을 비롯한 다수의 보고된 독성 실험에 투입된 다양한 불활실성에 대하여 비판적이었다. 구체적으로, 존스톤 외 다수는 1.4 nm 금 나노입자가 1.2 nm 직경의 금 나노입자를 비롯한 다양한 나노입자 크기중에서 독성이 가장 큰 금 나노입자라고 했던(Pan et al.)(2007년)가 결론내린 것으로 보고하였다. 했던 외 다수는 크기에 대한 함수로서 독성 프로파일에 차이가 존재하는 것으로 믿었으나, 존스톤 외 다수는 1.4 nm 입자가 연구자 자신에 의하여 생성되었으며, 1.2 nm 입자는 회사밖에서 입수한 것으로 보고하였다(그래서, 두 나노입자의 표면 특징은 상이하다는 것을 시사함). 존스톤 외 다수는 "응집 상태 또는 표면 화학"이 상이한 성능에 대한 이유가 되며, 이 둘은 "입자 양상 및 독성을 변경시키는 것으로 알려져 있다"는 결론을 내렸다(Johnston, 2010).

[0076]

존스톤 외 다수는 또한 실험 셋업이 독성 결과에 영향을 미치며, 유기체내에서의 금 나노입자의 조직 분포는 노출 경로뿐 아니라, 나노입자의 크기, 형상 및 표면 화학의 함수가 된다고 결론을 내렸다. 또한, 이들은 간이 주요한 축적 부위인 것으로 보인다고 관찰하였으며, 이러한 결과는 간에서의 포식세포의 존재로 인한 것으로 추측하였다. 이들은 또한 나노입자 섭취가 아마도 나노입자의 크기, 형상 및 표면 코팅의 함수인 나노입자(예, 단백질 코로나)의 표면상에서 발생하는 단백질 결합의 정도 및 유형의 결과인 것으로 보고하였다. 특히, 이들은 예를 들면 다양한 세포 유형의 세포내이입에 의하여 나노입자를 내재화하는 능력을 보고하였다. 이러한 세포내이입 기전은 입자 형상뿐 아니라, 입자 표면 특징, 예컨대 이의 표면상에서의 단백질 흡수의 함수인 것으로 보인다. 환언하면, 생물학적 섭취는 형상, 크기 및 하전의 함수이며, 또한 혈청 의존성이 크다(Johnston, 2010).

[0077]

### 콜로이드성 금의 효능

[0078]

에이브러햄(Abraham) 및 힘멜(Himmel)의 연구(1997년 보고됨)는 이전에 다양한 기타의 금계 치료에 반응하지 않았던 10명의 환자의 치료에서 콜로이드성 금의 사용을 개시하였다. 이러한 연구에 사용된 콜로이드성 금은 맥라간(MacLagan) 및 프렌즈의 "수개의 독점 변형"을 사용한 표준 "구연산 방법"의 변형에 의하여 생성되었다. 말토덱스트린(식품 등급)을 2.5% 농도로 사용하여 금 입자의 자동응집을 방지하였다(Abraham, 2008). 생성된 콜로이드성 입자의 크기는 20 nm 필터(즉, 왓맨(Whatman Anotop)이 제조함)를 통한 콜로이드성 혼탁액의 통과 방법에 의하여 확인한 바와 같이 20 nm 미만인 것으로 보고되었다. 차후의 TEM 연구는 에이브러햄으로 하여금 생성된 입자의 99%가 10 nm 미만이라는 결론을 도출하게 하였다. 나트륨 벤조에이트(benzoate)도 또한 첨가하였다(Abraham, 2008).

[0079]

콜로이드성 금 혼탁액은 1,000 mg/l(즉, 1,000 pm) 농도를 산출하였다. 각각의 환자에게 제공된 투약량 레벨은 30 mg/일 내지 60 mg/일 범위내이며, 대부분의 투약량은 24 주 동안 30 mg/일이다. 이러한 투약량은 경구 투여되었다. 표 1에는 환자의 성별, 연령 및 이전의 상태 및/또는 치료가 제시되어 있다. 이 논문에서는 10명의 환자중 9명이 "24주간의 인터벤션에 의하여 크게 개선되었다"라는 결론을 내렸다(Abraham & Himmel, 1997). 에이브러햄은 또한 IL-6 및 TNF를 비롯한 특정한 시토킨 농도의 감소를 보고하였다(Abraham, 2008).

[0080]

사이(Tsai)에 의한 래트에서의 콜라겐 유도된 관절염에 대한 연구에서는 나노입자 금이 단백질 VEGF에 결합되었으며, 이러한 결합이 콜로이드성 금이 관절내 주사된 래트의 개선된 임상적 성능에 대한 이유가 된다는 결론을 내렸다. 이러한 경우에서, 주사된 콜로이드성 금은 구연산나트륨을 사용하여 환원된 금 클로로아우레이트를 사용하는 표준 화학적 환원 방법에 의하여 생성된다. 사이 외 다수는 금 나노입자가 투과 전자 현미경에 의하여 측정한 바와 같은 대략적 직경이 13 nm인 구체라는 것을 보고하였다. 관절내 용액의 농도는 180 µg/ml(즉, 180

ppm)이었다. 관절내 주사는 CIA의 유도후 7일차 또는 10일차에 1회 실시하였다(Tsai, 2007).

[0081] 브라운 외 다수(Brown, et al.)는 표준 콜로이드성 금 제제(틴들 퍼플로 지칭함)가 표준의 화학적 환원 방법, 이른바 구연산나트륨을 사용한 클로로금산의 환원에 의하여 생성되는 것으로 개시하였다. 생성된 금 나노입자의 평균 입자 크기는  $27 \pm 3 \text{ nm}$ 이었다. 이러한 콜로이드성 금은 등장성 소르비탈에 분산시키고, 실험으로 유도된 관절염을 앓고 있는 래트에게 비경구 및 피하 접근법에 의하여 주사하였다. 주사한 투약량은  $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  농도이다. 브라운 외 다수는 또한 피하 투여시 콜로이드성 금이 비교용 아우로티오말산나트륨에 비하여 약 1,000배 더 효과적인 것으로 개시하였다. 브라운 외 다수는 또한 콜로이드성 금을 경구 투여시 효과가 없으며, 이와 같이 효과가 없는 것은 위액 및 염화나트륨의 존재하에서 금 나노입자의 응고로 인한 것으로 개시하였다(Brown, 2007).

[0082] 브라운 외 다수는 다양한 크기 및 형상을 갖는 콜로이드성 금에 대한 대안의 제조 방법을 보고하였다(Brown, 2008). 브라운 외 다수는 표 2에서 "나노-금 히드로졸"과 관련된 다양한 성질을 개시하였다. 저자는 이에 의하여 실시한(및 이에 의하여 보고한) 실험이 "금 나노입자(Au0)계 약물이 포식세포의 조절을 목표로 하는 미래의 임상 요법에서 역할을 할 수 있다는 것을 시사한다"고 결론내렸다(Brown, 2008).

[0083] "배경 기술" 부분을 통하여 인용한 문헌을 하기에 상세히 제시한다.

Abraham, G.E. & Himmel, P.B. (1997). Management of rheumatoid arthritis: rationale for the use of colloidal metallic gold. *J. Nutr. Environ Med.*, 7, 295-305.

Abraham, G.E. (2008). Clinical Applications of Gold and Silver Nanocolloids. *Original Internist*, 132-157.

Agata, N., et al. (2000). Suppression of type II collagen-induced arthritis by a new Isocoumarin, NM-3. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.*, 108 (5-6), 297-309.

Brown, C.L., Whitehouse, M.W., Tiekkink, E.R.T., & Bushell G.R. (2008). Colloidal metallic gold is not bio-inert. *Inflammopharmacology*, 16, 133-137.

Brown, C.L., et al. (2007). Nanogold-pharmaceutics (i) The use of colloidal gold to treat experimentally-induced arthritis in rat models; (ii)Characterization of the gold in *Swarna bhasma*, a microparticulate used in traditional Indian medicine. *Gold Bulletin*, 2007, 40 (3), 245-250.

Cherianthundam, E., & Alvares, A. (1996). Species differences in the renal toxicity of the antiarthritic drug, gold sodium thiomolate. *J Biochem Tox*, 11(4), 175-81.

Dabrowsiak, J. (2009). Gold Complexes for Treating Arthritis Cancer and Other Diseases. In J. Dabrowsiak, *Metals in Medicine* (pp. 191-217). Chichester UK: John Wiley and Sons.

Daniel, M.C. & Astruc, D. (2004). Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size-Related Properties, and Applications toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology. *Chem. Rev.*, 104, 293-346.

Eisler, Ronald. *Biochemical, Health, and Ecotoxicological Perspectives on Gold and Gold Mining*. Boca Raton: CRC Press, 2004.

Faraday, M. (1857). The Bakerian lecture: Experimental relations of gold (and other metals) to light. *Philosoph. Trans. R. Soc. London*, 147, 145-181.

Henglein, A. & Meisel, D. (1998). Radiolytic Control of the Size of Colloidal Gold Nanoparticles. *Langmuir*, 14, 7392-7396.

Ho, S., & Tiekkink, E. (2005). Gold based metalotherapeutics; Use and Potential. In M. Gielen, & E. Tiekkink, *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents* (pp. 507-527). Chichester: JH Wiley and Sons.

Johnston, H.J., Hutchinson, G., Christensen, F.M., Peters, S., Hankin, S. & Stone, V. (2010). A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: Particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity. *Critical Reviews in Toxicology*, 40 (4), 328-346.

Kean, W., & Anastassiades, T. (1979). Long term chrysotherapy: incidence of toxicity and efficacy during sequential time periods. *Arthritis Rheum*, 22(5), 495-501.

Kean, W., & Kean, I. (2008). The clinical Pharmacology of Gold. *Immunopharmacology*, 16(3), 112-25.

Kimling, J., Maier, M., Okenve, B., Kotaidis, V., Ballot, H. & Plech, A. (2006). Turkevich Method for Gold Nanoparticle Synthesis Revisited. *J. Phys. Chem. B*, 110, 15700-15707.

Kraemer, E.O. & Svedberg, T. (1924). Formation of Colloid Solutions by Electrical Pulverization in the High-Frequency Alternating Current Arc. *Journal of the American Chemical Society*, 46 (9), 1980-1991.

Leonard, T.B., Graichen, M.E., Dahm, L.J., & Dent, J.G. (1986). Effects of the Chrysotherapeutic Agents Auranofin and Gold Sodium Thiomolate on Hepatic and Renal Drug Metabolism and Heme Metabolism. *Biochemical Pharmacology*, 35, (18), 3057-3063.

Mucalo, M.R. & Bullen, C.R. (2001). Electric arc generated (Bredig) palladium nanoparticles: Surface analysis by X-ray photoelectron spectroscopy for samples prepared at different pH. *Journal of Materials Science Letters*, 20, 1853-1856.

Panyala, N.G., Pena-Mendez, E.M., & Havel, J. (2009). Gold and nano-gold in medicine: overview, toxicology and perspectives. *Journal of Applied Biomedicine*, 7, 75-91.

Payne, B., & Arena, E. (1978). The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs. *Vet Path*, Suppl 5, 9-12.

Payne, B., & Arena, E. (1978). The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914, SK&F D-39162 and gold sodium thiomolate in rats. *Vet Path Suppl*, 15(5), 13-22.

Sadler, P.J. (1976). The biological chemistry of gold: a metallo-drug and heavy-atom label with variable valency. *Structure Bonding*, 29, 171-215.

[0085]

- Shaw, C.F., III. (1999a). Gold complexes with anti-arthritis, anti-tumour and anti-HIV activity, in *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, N.C. Farrell, (Ed.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 26-57.
- Shaw, C.F., III. (1999b). The biochemistry of gold, in *Gold: Progress in Chemistry, Biochemistry and Technology*, H. Schmidbaur, (Ed.), John Wiley & Sons, New York, 260-308.
- Sakai, T., Enomoto, H., Torigoe, K., Kakai, H. & Abe, M. (2008). Surfactant-and reducer-free synthesis of gold nanoparticles in aqueous solutions. *Colloids and Surface A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 18-26.
- Sperling, R.A., Gil, P.R., Zhang, F., Zanella, M., & Parak, W.J. (2008). Biological applications of gold nanoparticles. *Chem. Soc. Rev.*, 37, 1896-1908.
- Sweeney, S.F., Woehrle, G.H. & Hutchison, J.E. (2006). Rapid Purification and Size Separation of Gold Nanoparticles via Diafiltration. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 3190-3197.
- Szabo, K., DiFebbo, M., & Phelan, D. (1978). The effects of gold-containing compounds on pregnant rabbits and their fetuses. *Vet Path.*, Suppl 5, 95-105.
- Szabo, K., Guerriero, F., & Kang, Y. (1978). The effects of gold containing compounds on pregnant rats and their fetuses. *Vet Path.*, 5, 89-86.
- Tao, A.R., Habas, S. & Yang Peidong. (2008). Shape Control of Colloid Metal Nanocrystals. *Small*, 4 (3), 310-325.
- Teixido, M. & Giralt, E. (2008). The role of peptides in blood-brain barrier nanotechnology. *J. Pept. Sci.*, 14, 163-173.
- Tsai, C., Shiao, A., Chen, S., Chen, Y., Cheng, P., Chang, M., et al. (2007). Amelioration of collagen-induced arthritis in rats by nanogold. *Arthritis Rheum.*, 56(2), 544-54.
- Ueda, S. (1998). Nephrotoxicity of gold salts, D-penicillamine, and allopurinol, in *Clinical Nephrotoxins: Renal Injury from Drugs and Chemicals*, M.E. De Broe, G.A. Porter, W.M. Bennett, and G.A. Verpoorten, (eds.), Kluwer Dordrecht, 223-238.
- USFDA (2005). Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. *Pharmacology and Toxicology*.
- Walz, D., DiMartino, M., Intoccia, A., & Flanagan, T. (1983). Biologic actions and pharmacokinetic studies of Uraonofin®. *Am J Med.*, 75(6A).
- Wang, C.H., et al. (2007). Aqueous gold nanosols stabilized by electrostatic protection generated by X-ray irradiation assisted radical reduction. *Materials Chemistry and Physics*, 106, 323-329.
- Weiser, H.B. *Inorganic Colloid Chemistry - Volume I: The Colloidal Elements*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1933.
- Whyman, R. (1996). Gold Nanoparticles A Renaissance in Gold Chemistry. *Gold Bulletin*, 29(1), 11-15.
- Yuan, H., Cai, R.X. & Pang, D.W. (2003). A Simple Approach to Control the Growth of Non-spherical Gold Nanoparticles. *Chinese Chemical Letters*, 14 (11), 1163-1166.

### 발명의 내용

[0086]

유기 또는 기타의 불순물 또는 필름이 실질적으로 없는(본 명세서에서 정의된 바와 같음) 나노결정질 표면을 갖는 신규한 금 나노결정이 제공된다. 구체적으로, 표면은 용액중에서 금 이온으로부터 금 나노입자가 성장하도록 화학적 환원제 및/또는 계면활성제를 필요로 하는 화학적 환원 공정을 사용하여 생성되는 것에 비하여 "깨끗하다". 대다수의 성장한 금 나노결정은 독특하며 식별가능한 표면 성질, 예컨대 공간 확장된 저 지수 결정 면 {111}, {110} 및/또는 {100} 및 이러한 표면의 군(및 이의 등가물)을 갖는다. 생성된 금 나노결정질 혼탁액 또는 콜로이드는 바람직한 pH 범위가 예컨대 4.0 내지 9.5, 보다 통상적으로는 5.0 내지 9.5이며, 제타 전위값은 해당 pH 범위에 대하여 -20 mV 이상, 보다 통상적으로는 -40 mV 이상, 더욱더 통상적으로는 -50 mV 이상이다.

[0088]

하기 기재된 제조 방법에 의하여 생성된 이들 금 나노결정의 형상 및 형상 분포로는 삼각형(예, 4면체), 오각형(예, 오각쌍뿔 또는 10면체), 6각형(예, 육각쌍뿔, 20면체, 8면체), 마름모꼴(예, 8면체, 각종 연장된 쌍뿔, 융합된 4면체, 쌍뿔의 측면) 및 "기타"를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 전술한 공간 확장된 저 지수 결정 면(전술한 형상을 형성하는)을 포함하며 그리고 "깨끗한" 표면을 갖는 나노결정(예, 본 명세서에 기재된 다양한 실시양태에 의하여 성장된)의 형상 분포(들)는 독특하다. 추가로, 나노결정질 혼탁액중에 형성된 4면체 및/또는 오각쌍뿔의 비율도 또한 독특하다.

[0089]

100 nm 미만의 금 나노결정의 임의의 소정의 평균 크기가 제공될 수 있다. 가장 바람직한 결정질 크기 범위는 평균 결정 크기 또는 "모드(mode)"(본 명세서에 구체적으로 개시된 특정 기술에 의하여 측정 및 결정되고 그리고 "TEM 평균 직경"으로 보고된 된 바와 같음)는 주로 100 nm 미만, 보다 통상적으로는 50 nm 미만, 더욱 통상적으로는 30 nm 미만이며, 본 명세서에 개시된 다수의 바람직한 실시양태에서, 나노결정 크기 분포에 대한 모드는 21 nm 미만이며, 더욱더 바람직하게는 8 내지 18 nm이다.

[0090]

임의의 농도의 금 나노입자는 본 발명에 의하여 제공될 수 있다. 예를 들면, 이들 금 나노결정의 농도는 수 ppm(예,  $\mu\text{g}/\text{mL}$  또는  $\text{mg}/\ell$ ) 내지 수백 ppm, 통상적으로 2 내지 200 ppm(예, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 흔하게는 2 내지 50 ppm(예, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 5 내지 20 ppm(예, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 10 내지 50 ppm(예, 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 20 내지 100 ppm(예, 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 50 내지 200 ppm(예, 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 100 내지 500 ppm(예, 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 200 내지 1000 ppm(예, 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 500 내지 2000 ppm(예, 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 2000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 1000 내지 5000 ppm(예, 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 5000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 2000 내지 10000 ppm(예, 2000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 10000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 5000 내지 20000 ppm(예, 5000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 20000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 10000 내지 50000 ppm(예, 10000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 20000 내지 100000 ppm(예, 20000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 100000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 50000 내지 200000 ppm(예, 50000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 100000 내지 500000 ppm(예, 100000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 500000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 200000 내지 1000000 ppm(예, 200000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 1000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 500000 내지 2000000 ppm(예, 500000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 2000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 1000000 내지 5000000 ppm(예, 1000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 5000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 2000000 내지 10000000 ppm(예, 2000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 10000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 5000000 내지 20000000 ppm(예, 5000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 20000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 10000000 내지 50000000 ppm(예, 10000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 20000000 내지 100000000 ppm(예, 20000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 100000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 50000000 내지 200000000 ppm(예, 50000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 100000000 내지 500000000 ppm(예, 100000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 500000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 200000000 내지 1000000000 ppm(예, 200000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 1000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 500000000 내지 2000000000 ppm(예, 500000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 2000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 1000000000 내지 5000000000 ppm(예, 1000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 5000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 2000000000 내지 10000000000 ppm(예, 2000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 10000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 5000000000 내지 20000000000 ppm(예, 5000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 20000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 10000000000 내지 50000000000 ppm(예, 10000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 20000000000 내지 100000000000 ppm(예, 20000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 100000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 50000000000 내지 200000000000 ppm(예, 50000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 100000000000 내지 500000000000 ppm(예, 100000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 500000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 200000000000 내지 1000000000000 ppm(예, 200000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 1000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 500000000000 내지 2000000000000 ppm(예, 500000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 2000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 1000000000000 내지 5000000000000 ppm(예, 1000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 5000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 2000000000000 내지 10000000000000 ppm(예, 2000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 10000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 5000000000000 내지 20000000000000 ppm(예, 5000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 20000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 10000000000000 내지 50000000000000 ppm(예, 10000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 20000000000000 내지 100000000000000 ppm(예, 20000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 100000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 50000000000000 내지 200000000000000 ppm(예, 50000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 100000000000000 내지 500000000000000 ppm(예, 100000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 500000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 200000000000000 내지 1000000000000000 ppm(예, 200000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 1000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 500000000000000 내지 2000000000000000 ppm(예, 500000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 2000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 1000000000000000 내지 5000000000000000 ppm(예, 1000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 5000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 2000000000000000 내지 10000000000000000 ppm(예, 2000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 10000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 5000000000000000 내지 20000000000000000 ppm(예, 5000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 20000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 10000000000000000 내지 50000000000000000 ppm(예, 10000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 20000000000000000 내지 100000000000000000 ppm(예, 20000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 100000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 50000000000000000 내지 200000000000000000 ppm(예, 50000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 100000000000000000 내지 500000000000000000 ppm(예, 100000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 500000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 200000000000000000 내지 1000000000000000000 ppm(예, 200000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 1000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 500000000000000000 내지 2000000000000000000 ppm(예, 500000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 2000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 1000000000000000000 내지 5000000000000000000 ppm(예, 1000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 5000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 2000000000000000000 내지 10000000000000000000 ppm(예, 2000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 10000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 5000000000000000000 내지 20000000000000000000 ppm(예, 5000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 20000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 10000000000000000000 내지 50000000000000000000 ppm(예, 10000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 20000000000000000000 내지 100000000000000000000 ppm(예, 20000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 100000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 50000000000000000000 내지 200000000000000000000 ppm(예, 50000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 100000000000000000000 내지 500000000000000000000 ppm(예, 100000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 500000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 200000000000000000000 내지 1000000000000000000000 ppm(예, 200000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 1000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 500000000000000000000 내지 2000000000000000000000 ppm(예, 500000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 2000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 1000000000000000000000 내지 5000000000000000000000 ppm(예, 1000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 5000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 2000000000000000000000 내지 10000000000000000000000 ppm(예, 2000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 10000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 5000000000000000000000 내지 20000000000000000000000 ppm(예, 5000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 20000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 10000000000000000000000 내지 50000000000000000000000 ppm(예, 10000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 20000000000000000000000 내지 100000000000000000000000 ppm(예, 20000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 100000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 50000000000000000000000 내지 200000000000000000000000 ppm(예, 50000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 100000000000000000000000 내지 500000000000000000000000 ppm(예, 100000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 500000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 200000000000000000000000 내지 1000000000000000000000000 ppm(예, 200000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 1000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 500000000000000000000000 내지 2000000000000000000000000 ppm(예, 500000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 2000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 1000000000000000000000000 내지 5000000000000000000000000 ppm(예, 1000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 5000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 2000000000000000000000000 내지 10000000000000000000000000 ppm(예, 2000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 10000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 5000000000000000000000000 내지 20000000000000000000000000 ppm(예, 5000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 20000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 10000000000000000000000000 내지 50000000000000000000000000 ppm(예, 10000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 20000000000000000000000000 내지 100000000000000000000000000 ppm(예, 20000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 100000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 50000000000000000000000000 내지 200000000000000000000000000 ppm(예, 50000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 100000000000000000000000000 내지 500000000000000000000000000 ppm(예, 100000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 500000000000000000000000000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 통상적으로 200000000000000000000000000 내지 10

ml 내지 20 µg/ml) 범위내일 수 있다.

[0091] 이를 독특한 금 나노결정을 제공하기 위한 신규한 방법이 제공된다. 이러한 방법은 수 종의 금 나노결정의 생성을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 물은 형성된 나노결정에 상당하게 결합되지 않으나 전기화학-자극된 성장 프로세스중에 핵형성/결정 성장을 촉진하는 부가된 "프로세스 인핸서"를 포함한다. 프로세스 인핸서는 결정이 성장되도록 하는 전기화학 용액 중의 하전된 이온을 제공하는 것을 포함하는 과정에서 중요한 역할을 한다. 이러한 신규한 전기화학 방법은 회분식, 반연속식 또는 연속식 공정에서 발생될 수 있다. 이러한 공정은 조절된 금 나노결정질 농도, 조절된 나노결정 크기 및 조절된 나노결정 크기 범위뿐 아니라, 조절된 나노결정 형상 및 조절된 나노결정 형상 분포를 생성한다. 신규한 제조 어셈블리는 이를 금 나노결정을 생성하도록 제공된다.

[0092] 의학적 병태를 치료하기 위하여 이들 금 나노결정의 유효량을 포함하는 약학적 조성물도 또한 제공된다. 약학적 조성물은 비제한적인 예로서 0.1 mg/kg/일 이하 또는 0.05 mg/kg/일 이하 또는 더더욱 통상적으로 0.025 mg/kg/일 이하, 가장 통상적으로 0.001 mg/kg/일 이하의 임의의 소정의 전신 투약량을 제공할 수 있다.

[0093] 이러한 금 나노결정은 종래의 입수 가능한 금 나노입자보다 실질적으로 더 깨끗한 표면을 갖고 그리고 바람직하게는 신규한 결정 형상 및/또는 결정 형상 분포를 형성하는 공간 확장된 저 지수 결정 면을 포함할 수 있어서 나노결정은 구체-형상의 나노입자뿐 아니라, 통상의 화학적 환원 과정으로부터 생성되는 표면 오염물, 예컨대 화학적 환원제 및/또는 계면활성제를 포함하는 나노입자(또는 나노결정)보다 생물학적 활성이 더 큰 (그리고 독성은 더 적은) 것으로 나타났다. 그러므로, 의학적 처치는 더 적은 투약량의 금으로 실시할 수 있다.

[0094] 본 발명의 상세한 설명에서 추가로 기재된 바와 같은 경구, 정맥내, 피하, 동맥내, 협측, 흡입, 에어로졸, 추진체 또는 기타의 적절한 액체를 비롯한 전신 또는 국소 용도에 적절한 약학적 조성물이 제공된다.

[0095] 이들 실질적으로 표면-깨끗하거나 또는 표면-순수한 결정을 사용하여 광범위한 염증성 및 자가면역 질환뿐 아니라, 특정한 감염성 질환(예, HIV, AIDS 말라리아 및 샤가스 질환) 및 암을 비롯한 금 요법이 공지된 임의의 질환을 치료할 수 있다. 다수의 이들의 용도에 관한 기재는 상기 발명의 배경에 제시되어 있다.

[0096] 이제, 놀랍게도 본 발명의 일부로서 금 나노결정이 포식세포 유주 억제 인자("MIF")를 억제한다는 것을 발견하였다. 이는 금 나노결정(또는 나노입자)의 활성의 첫번째 개시이며, 오늘날까지 금 나노결정에 대한 의학적 용도의 범위를 이해하기 위한 과학적 토대를 제공할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 금 나노결정은 대식세포 유주 억제 인자에 의하여 매개되는 기타의 질환에 대하여서도 효과적이다. 또한, 이들 금 나노결정은 IL-10이 아니라 IL-6을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, MIF 및/또는 IL-6은 다양한 형태 및/또는 생물학적 신호전달 경로로 나타나며, 이러한 발견은 신규한 금 나노결정이 병리학적 세포성 활성화, 예컨대 염증성(만성 염증성 포함) 병태, 자가면역 병태, 과민성 반응 및/또는 암성 질환 또는 병태로부터 발생하는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 효과적이라는 것을 확인하였다.

[0097] 추가로, 본 발명의 전기화학 제조 방법을 실시하여, 금 "코팅"이 다른 금속(또는 기타의 비금속 종, 예컨대 SiO<sub>2</sub>)상에 발생될 수 있거나 또는 대안으로 금계 나노결정이 기타의 금속에 의하여 코팅될 수 있도록 이들 금계 금속 나노결정을 액체중의 다른 금속으로 합금 또는 조합시킬 수 있다. 이러한 경우에서, 금계 복합체 또는 합금은 콜로이드 또는 혼탁액중에서 생성될 수 있다. 추가로, 금 및 기타의 금속 모두를 포함하는 특정한 복합체도 또한 형성될 수 있다.

[0098] 여전히 추가로, 본 발명의 금계 금속 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드는 기타의 금속계 용액 또는 콜로이드와 혼합 또는 조합되어 신규한 용액 또는 콜로이드 혼합물을 형성할 수 있다(예, 이 경우에는 뚜렷한 금속 종을 확인할 수 있음).

### 도면의 간단한 설명

[0099] 도 1a, 도 1b 및 도 1c는 본 발명에 의한 수동 전극 어셈블리의 단면도를 도시한다.

도 2a 및 도 2b는 본 발명에 의한 자동 전극 조절 어셈블리의 단면도를 도시한다.

도 3a 내지 도 3d는 자동 장치(20)에 의하여 조절된 전극(1) 및 전극(5)에 대한 4종의 대안의 전극 조절 구성을 도시한다.

도 4a 내지 도 4d는 수동 조절되는 전극(1) 및 전극(5)에 대한 4종의 대안의 전극 구성을 도시한다.

도 5a 내지 도 5e는 전극(1)에 대한 구성의 5종의 각종 대표적인 실시양태를 도시한다.

도 6은 도 5e에 해당하는 전극(1)의 한 구체적인 구성을 사용하여 생성된 플라즈마의 단면도를 도시한다.

도 7a 및 도 7b는 사용 가능한 2종의 전극 어셈블리의 단면도를 도시한다.

도 8a 내지 도 8d는 흐름 방향 F에 평행한 면에 정렬된 4종의 상이한 전극 어셈블리의 개략도를 도시한다.

도 9a 내지 도 9d는 흐름 방향 F에 수직인 면에 정렬된 4종의 상이한 전극 어셈블리의 개략도를 도시한다.

도 10a 내지 도 10e는 각종 트로프 부재(30)의 다양한 단면도를 도시한다.

도 11a 내지 도 11h는 각종 트로프 부재(30)의 개략도를 도시하며, 도 11c 및 도 11d는 대기 제어 장치(35')를 도시하며, 도 11d는 지지 장치(34)를 도시한다.

도 12a 및 도 12b는 전극 세트(들)(1 및/또는 5) 주위의 대기를 국소 조절하기 위한 각종 대기 제어 장치(35)를 도시한다.

도 13은 실질적으로 전체 트로프 부재(30) 주위의 대기를 조절하기 위한 대기 제어 장치(38)를 도시한다.

도 14는 액체(3)가 이를 통하여 저장 용기(41)로 흐르는 트로프 부재(30)상에 위치하는 제어 장치(20) 세트의 단면도를 도시한다.

도 15a 및 도 15b는 트로프 부재(30)에 대한 다양한 각도  $\Theta_1$  및  $\Theta_2$ 의 단면도를 도시한다.

도 16a, 도 16b 및 도 16c는 트로프 부재(30)의 상부에 배치된 전극 어셈블리 (1) 및/또는 (5)의 다양한 제어 장치(20)의 개략도를 도시한다.

도 16d, 도 16e 및 도 16f 본 발명의 각종 실시태양을 사용하기 위한 AC 변압기 전기 배선도를 도시한다.

도 16g는 변압기(60)의 개략도를 도시하며, 도 16h 및 도 16i는 각각 2개의 사인파 동상 및 이상의 개략도를 도시한다.

도 16j, 도 16k 및 도 16l은 각각 8개의 전극 세트를 사용한 8종의 전기 배선도의 개략도를 각각 도시한다.

도 17a는 실시예 8, 9 및 10과 관련하여 도 22a의 트로프 섹션(30b)에 사용된 금 와이어(5a 및 5b)의 개략도를 도시한다.

도 17b는 실시예 5, 6 및 7과 관련하여 도 21a의 트로프 섹션(30b)에 사용된 금 와이어(5a 및 5b)의 개략도를 도시한다.

도 17c는 실시예 16에서 샘플 GB-118을 생성하는데 사용된 전극 구성을 도시한다.

도 17d 내지 도 17f는 실시예 16에서 샘플 GB-139, GB-141 및 GB-144를 생성하고 그리고 혼탁액 GT032, GT031, GT019 및 GT033에 대한 실시예 1-4에 사용한 장치(20)를 도시한다.

도 17g, 도 17h, 도 17i 및 도 7k는 실시예 1-4 및 16에 사용된 장치(20)를 제어하는데 사용된 배선도를 도시한다.

도 17j 및 도 17l은 전원 장치(20)에 사용된 배선도를 도시한다.

도 17m 내지 도 17n은 장치(20)에 대한 대안의 설계를 도시한다. 도 17n에서의 장치(20)는 실시예 18에 사용된다.

도 18a 및 도 18b는 1차 트로프 부재(30a)를 도시하며, 여기서 1 이상의 플라즈마(4)가 생성된다. 1차 트로프 부재(30a)의 배출은 도 19a 및 도 19b에 도시한 바와 같이 2차 트로프 부재(30b)로 흐른다.

도 19a 및 도 19b는 2종의 상이한 전극(5)이 하나의 변압기를 사용하여(실시예 8-10) 그리고 2개의 변압기를 사용하여(실시예 5-7) 전선 배치된 2종의 트로프 부재(30a 및 30b)의 개략도를 도시한다.

도 20a 내지 도 20h는 도 19a 및 도 19b에 도시한 장치의 대안이며(상이한 전극(5) 전선 배치 및/또는 상이한 수의 전극을 가짐), 여기서 트로프 부재(30a' 및 30b')는 인접되어 있다.

도 21a 내지 도 21g는 도 20a 내지 도 20h 및 다양한 실시예와 관련한 각종 트로프 부재(30b)를 도시한다.

도 22a 및 도 22b는 도 19a, 도 19b 및 도 20 및 다양한 실시예와 관련한 트로프 부재(30b)를 도시한다.

도 23a 내지 도 23d는 실시예 19에 사용된 대체의 트로프 실시양태의 다양한 개략도 및 투시도를 도시한다.

도 24a는 회분식 방법에 사용되는 장치의 개략도를 도시하며, 1차 단계에서 플라즈마(4)를 생성하여 유체(3)를 상태조절한다.

도 24b 및 도 24c는 도 24a에 도시된 장치와 관련하여 그리고 실시예에서 논의한 바와 같은 혼탁액(예, 콜로이드) 중의 나노결정을 생성하기 위하여 와이어(5a 및 5b)를 사용한 회분식 방법에 사용된 장치의 개략도를 도시한다.

도 25a는 실시예 5에 의하여 생성한 건조된 혼탁액 GD-007로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 25b는 실시예 5에 의하여 생성된 혼탁액 GD-007의 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 25c는 실시예 5에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 26a는 실시예 6에 의하여 생성된 건조된 용액 GD-016으로부터 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 26b는 실시예 6에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터 입자 크기 분포를 도시한다.

도 26c는 실시예 6에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 27a는 실시예 7에 의하여 생성된 건조된 용액 GD-015로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 27b는 실시예 7에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 27c는 실시예 7에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 28a는 실시예 8에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-018으로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 28b는 실시예 8에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 28c는 실시예 8에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 29a는 실시예 9에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-019로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 29b는 실시예 9에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 29c는 실시예 9에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 30a는 실시예 10에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-020으로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 30b는 실시예 10에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 30c는 실시예 10에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 31a는 실시예 11에 의하여 생성된 건조된 용액 1AC-202-7로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진

을 도시한다.

도 31b는 실시예 11에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 31c는 실시예 11에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 32a는 실시예 4에 의하여 생성된 건조된 용액 GT-033로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 32b는 실시예 4에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 33a는 실시예 12에 의하여 생성된 건조된 용액 IAC-261로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 33b는 실시예 12에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 34a는 실시예 13에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-154(20Hz 사인파)로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 34b는 실시예 13에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 35a는 실시예 13에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-157(40Hz 사인파)로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 35b는 실시예 GB-157에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 36a는 실시예 13에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-159(60Hz 사인파)로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 36b는 실시예 GB-159에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 37a는 실시예 13에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-161(80Hz 사인파)로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 37b는 실시예 GB-161에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 38a는 실시예 13에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-173(100Hz 사인파)으로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 38b는 실시예 GB-173에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 39a는 실시예 13에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-156(300Hz 사인파)으로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 39b는 실시예 GB-156에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 40은 용액 GB-166, GB-165, GB-162, GB-163 및 GB-164 중의 나노결정을 생성하기 위하여 사용한 전기 장치의 개략도를 도시한다.

도 41은 용액 GB-166, GB-165 및 GB-162에 사용된 전기파의 개략도를 도시한다.

도 42a는 실시예 14에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-166(60Hz 사인파)으로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 42b는 실시예 GB-166에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 43a는 실시예 14에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-165(60Hz 네모파)로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 43b는 실시예 GB-165에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 44a는 실시예 14에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-162(60Hz 삼각파)로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 44b는 실시예 GB-162에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 45는 GB-163 및 GB-164에 의하여 샘플을 생성하는데 사용한 삼각형-형상의 전기파 형태의 개략도를 도시한다.

도 46a는 실시예 15에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-163(최대 듀티 사이클 삼각파)으로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 46b는 실시예 GB-163에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 47a는 실시예 15에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-164(최소 듀티 사이클 삼각파)로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 47b는 실시예 GB-164에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 48a1은 실시예 16에 의하여 생성된 건조된 혼탁액 GB-134로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 48a2는 실시예 16에 의하여 생성된 건조된 혼탁액 GB-134로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 48b는 실시예 16에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 48c는 실시예 16에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 49a 내지 도 61a는 실시예 16에 의하여 생성된 건조된 샘플 GB-098, GB-113, GB-118, GB-120, GB-123, GB-139, GB-141, GB-144, GB-079, GB-089, GB-062, GB-076 및 GB-077 각각의 2종의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 49b 내지 도 61b는 실시예 16에 의하여 생성된 건조된 샘플 GB-098, GB-113, GB-118, GB-120, GB-123, GB-139, GB-141, GB-144, GB-079, GB-089, GB-062, GB-076 및 GB-077 각각에 해당하는 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 49c 내지 도 61c는 실시예 16에 의하여 생성된 샘플 GB-098, GB-113, GB-118, GB-120, GB-123, GB-139, GB-141, GB-144, GB-079, GB-089, GB-062, GB-076 및 GB-077 각각에 해당하는 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 54d는 실시예 16에 의하여 생성한 GB-139의 시간에 대한 전류를 도시한다.

도 54d, 도 55d 및 도 56d는 실시예 16에 의하여 생성된 샘플 GB-139, GB-141 및 GB-144에 대한 프로세스 시간에 대한 측정된 전류(암페어 단위)를 도시한다.

도 61d는 약 250 nm-750 nm의 인테로게이션(interrogation) 파장 범위에 걸쳐 실시예 16에 의하여 생성된 14 종의 혼탁액/콜로이드(예, GB-098, GB-113 및 GB-118); (GB-120 및 GB-123); (GB-139); (GB-141 및 GB-144);

(GB-079, GB-089 및 GB-062); 및 (GB-076 및 GB-077) 각각의 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시한다.

도 61e는 약 435 nm~635 nm의 인테로케이션 과장 범위에 걸쳐 14종의 혼탁액 각각의 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시한다.

도 62a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-151으로부터 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 62b는 실시예 GB-151에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 63a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-188로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 63b는 실시예 GB-188에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 64a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-175로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 64b는 실시예 GB-175에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 65a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-177로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 65b는 실시예 GB-177에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 66a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-176로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 66b는 실시예 GB-176에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 67a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-189로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 67b는 실시예 GB-189에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 68a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-194로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 68b는 실시예 GB-194에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 69a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-195로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 69b는 실시예 GB-195에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 70a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-196로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 70b는 실시예 GB-196에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 71a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-198로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 71b는 실시예 GB-198에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도

시한다.

도 72a는 실시예 18에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-199로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 72b는 실시예 GB-199에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 72c는 약 250 nm-750 nm의 인테로게이션 파장 범위에 걸쳐 실시예 18에 의하여 생성된 11종의 혼탁액/콜로이드(예, GB-151, GB-188, GB-175, GB-177, GB-176, GB-189, GB-194, GB-195, GB-196, GB-198 및 GB-199) 각각의 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시한다.

도 72d는 약 435 nm-635 nm의 인테로게이션 파장 범위에 걸쳐 11종의 혼탁액 각각에 대한 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시한다.

도 73a1 및 도 73a2는 샘플 오로라-020에 대한 2종의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 73b는 건조된 샘플 오로라-020에 해당하는 나노입자에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 73c는 샘플 오로라-020에 해당하는 금 나노입자에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 74a1, 도 74a2 내지 도 80a1, 도 80a2는 건조된 샘플 GA-002, GA-003, GA-004, GA-005, GA-009, GA-011 및 GA-013 각각에 대한 2종의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 74b 내지 도 80b는 건조된 샘플 GA-002, GA-003, GA-004, GA-005, GA-009, GA-011 및 GA-013에 해당하는 나노결정 각각에 대한 TEM 측정으로부터 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 74c 내지 도 80c는 샘플 GA-002, GA-003, GA-004, GA-005, GA-009, GA-011 및 GA-013에 해당하는 금 나노결정 각각에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 81a는 대표적인/비교용 금 나노입자를 생성하는데 사용된 비교용 브레딕-아크 장치의 투시도를 도시한다.

도 81b는 대표적인/비교용 금 나노입자를 생성하는데 사용된 비교용 브레딕-아크 장치의 단면도를 도시한다.

도 82a는 실시예 21에 의하여 생성된 건조된 용액 ARCG-05로부터의 금 나노입자의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 82b는 ARCG-05에 의하여 생성된 나노입자에 대한 TEM 측정으로부터 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 83a 내지 도 90a는 실시예 22에 논의된 8종의 비교용 시판중인 콜로이드성 금 생성물에 대한 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 83b 내지 도 90b는 실시예 22에 논의된 8종의 비교용 시판중인 콜로이드성 금 생성물에 해당하는 나노입자에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 90c는 약 250 nm-750 nm의 인테로게이션 파장 범위에 걸쳐 도 22a에서 논의된 8종의 시판중인 금 나노입자 혼탁액(유토피아 골드, SNG911219, 나노파츠, 나노콤포식스 15 nm, 나노콤포식스 10 nm, 하모닉 골드 및 메소골드) 중 7개 각각의 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시한다.

도 90d는 약 435 nm-635 nm의 인테로게이션 파장 범위에 걸쳐 도 22a에서 논의된 8종의 시판중인 금 나노입자 혼탁액(유토피아 골드, SNG911219, 나노파츠, 나노콤포식스 15 nm, 나노콤포식스 10 nm, 하모닉 골드 및 메소골드) 중 7개 각각의 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시한다.

도 91은 제타 전위를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 92는 전도율을 도시하는 그래프를 도시한다.

도 93은 실시예 23a에 의하여 생성된 나노결정 혼탁액 GD-006에 대한 동적 광 산란 데이터(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 94a 내지 도 94d는 상이한 양의 GB-079의 존재하에서 LPS에 의하여 길항시 인간 PBMC에 의하여 생성된 4종의

상이한 시토킨의 양의 그래프를 도시한다.

도 95는 측정한 실험 결과를 통상의 스테로이드 모델(예, 이 모델에서 측정하지 않음)로부터의 결과와 대조한, 대조용 물, 2종의 실험 혼합물(예, GT-033 및 GD-007)을 나타내는 마우스에서의 콜라겐-유도된 관절염("CIA") 모델로부터의 결과를 도시한다.

도 96a 내지 도 96d는 관절염의 다양한 단계에서 마우스 발 관절 단면의 대표적인 현미경 사진을 도시한다.

도 97a 내지 도 97e는 관절염의 다양한 단계에서 마우스 발 관절 단면의 대표적인 현미경 사진을 도시한다.

도 98은 대조군 1 대 GB-056 처치군 2의 물중에서 증상이 진행되는 동물의 비율을 나타내는 바이오치(Biozzi) 마우스에서의 실험 자가면역 뇌염("EAE") 모델로부터의 결과를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 99는 대조군 1 대 GB-056 처치군 2의 물에 대한 평균 임상 질환 점수를 나타내는 바이오치 마우스에서의 실험 자가면역 뇌염("EAE") 모델로부터의 결과를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 100a 내지 도 100e는 실시예 17에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-056으로부터의 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 101a는 실시예 17에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 101b는 실시예 17에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이타(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 102a 내지 도 102d는 실시예 26의 EAE 테스트에서 24 시간 동안 테스트 화합물로서 작용한 후 실시예 17에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-056으로부터 동일한 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 103a는 실시예 26의 EAE 테스트에서 24 시간 동안 테스트 화합물로서 작용한 후 실시예 17에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 103b는 실시예 26의 EAE 테스트에서 24 시간 동안 테스트 화합물로서 작용한 후 실시예 17에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이타(예, 유체동력학 반경)를 도시한다.

도 104a 내지 도 104c는 실시예 26의 EAE 테스트에서 24 시간 동안 테스트 화합물로서 작용한 후 실시예 17에 의하여 생성된 건조된 용액 GB-056으로부터의 동일한 금 나노입자에 대한 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

도 105a는 실시예 26의 EAE 테스트에서 24 시간 동안 테스트 화합물로서 작용한 후 실시예 17에 의하여 생성된 나노결정에 대한 TEM 측정으로부터 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

도 106은 실시예 27에 의한 장시간 실험에 걸친 모든 마우스의 평균 체중 증가를 도시한다.

도 107은 실시예 27에 의한 장시간 실험에 걸친 모든 마우스에 대하여 소비된 처치 및 대조 액체의 평균 양을 도시한다.

도 108은 실시예 28에 의한 35 일간에 걸친 모든 마우스의 평균 체중 증가를 도시한다.

도 109는 실시예 28에 의한 35 일간에 걸친 모든 마우스에 소비된 처치 및 대조 액체의 평균 양을 도시한다.

도 110은 실시예 28에 의한 마우스의 대변에 존재하는 금의 양을 도시한다.

도 111은 실시예 28에 의한 마우스의 소변에서 존재하는 금의 양을 도시한다.

도 112는 실시예 28에 의한 마우스의 장기 및 혈액중에 존재하는 금의 양을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### I. 신규한 금 나노결정

유기 또는 기타의 불순물 또는 필름이 실질적으로 없는 나노결정질 표면을 갖는 신규한 금 나노결정이 제공된다. 구체적으로, 표면은 금 나노입자를 용액 중의 금 이온으로부터 형성하기 위하여 화학적 환원제 및/또는 계면활성제를 필요로 하는 화학적 환원 공정을 사용하여 생성되는 것에 비하여 "깨끗하다". 신규한 금 나노결정은 본 명세서에서 상세하게 기재된 신규한 제조 절차에 의하여 생성된다. 신규한 제조 절차는 첨가된 화학

적 환원제 및/또는 계면활성제(예, 유기 화합물) 또는, 통상적으로 입자내에 또는 입자상에 수반되거나 또는 화학적 환원된 입자의 표면상에 코팅된 기타의 제제의 종래의 사용을 배제하거나 또는 환원제를 그 자체가 입자에 영향을 미치는 바람직하지 못한 공정을 사용하여 스트리핑 또는 제거한다.

[0102]

바람직한 실시양태에서, 방법은 형성된 나노결정에 상당히 결합되지 않지만 그보다는 전기화학-자극된 성장 과정중에 핵형성/성장을 촉진하는 "프로세스 인핸서" 또는 "프로세싱 인핸서"(통상적으로 무기 물질 또는 탄산염 또는 등등)를 포함하는 수 중의 금 나노결정의 핵형성 및 성장을 포함한다. 프로세스 인핸서는 결정이 성장되도록 하는 전기화학 용액 중의 하전된 이온을 제공하는 것을 포함하는 방법에서 중요한 역할을 한다. 프로세스 인핸서는 임계적으로 용액중에 잔존하고/하거나 코팅(예, 유기 코팅)을 형성하지 않고/않거나 형성된 나노결정 또는 형성된 혼탁액(들)에 불리한 영향을 미치지 않고/않거나 전기화학 과정중에 분해, 증발 또는 손실되지 않는 화합물(들)이다. 바람직한 프로세스 인핸서는 중탄산나트륨이다. 기타의 프로세스 인핸서의 예로는 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 인산3나트륨, 인산2나트륨, 인산모노나트륨, 인산칼륨 또는 카본산의 기타의 염 등을 들 수 있다. 추가의 프로세스 인핸서로는 중아황산염 또는 아황산염의 나트륨 또는 칼륨을 비롯한 염을 들 수 있다. 특정한 조건하에서 의학적 적용예를 위하여 금 나노결정을 생성하기 위한 여전히 기타의 프로세스 인핸서는 나트륨 또는 칼륨을 비롯한 기타의 염이 될 수 있으며, 이는 금 나노결정의 표면으로 또는 표면상에 실질적으로 투입되지 않으며, 나노결정 또는 나노결정을 포함하는 혼탁액에 대하여 독성을 부여하지 않는다.

[0103]

프로세싱 인핸서에 대한 바람직한 농도 범위는 통상적으로 0.01 내지 20 그램/갤런(0.0026 내지 2.1730 mg/ml), 보다 통상적으로 0.1 내지 7.5 그램/갤런 (0.0264 내지 1.9813 mg/ml), 가장 통상적으로 0.5 내지 2.0 그램/갤런(0.13210 내지 0.5283 mg/ml)이다.

[0104]

성장한 금 나노결정이 금 금속의 "나(bare)" 또는 "깨끗한" 표면을 갖기 때문에(예, 0의 산화 상태에서), 표면은 반응성이 높거나 또는 생체촉매성이 크다(또한 생체이용율도 높다). 나노결정은 실질적으로 물 자켓으로 둘러싸여 있다. 이러한 특징은 예를 들면 환원 화학 과정으로부터 존재하는 유기 물질을 포함하는 나노입자 표면에 대한 증가된 생체내 효율을 제공한다. "깨끗한" 표면은 또한 코팅된 또는 "드레스 처리한" 표면을 포함하는 나노입자에 대하여 나노결정의 독성이 감소될 수 있다. 이와 같은 "깨끗한" 금 나노결정의 증가된 효율은 치료 효과를 달성하기 위하여 더 낮은 투약량으로 증가된 치료 지수를 제공할 수 있다. 본 명세서에서 비교용 마우스 모델 예(실시예 25)는 본 발명의 금 나노결정 혼탁액을 시판중이며 FDA-승인된 금 약물인 아우라노핀과 비교한다. 이러한 실시예는 이들 신규한 금 나노결정이 마우스에서 류마티스성 관절염에서의 염증을 갖는 잘 용인된 콜라겐 유도된 관절염 모델에서의 아우라노핀보다 활성이 5배 이상 더 크다는 것을 나타낸다.

[0105]

구체적으로, 비교용 마우스 모델(실시예 25)은 본 발명의 결정 혼탁액을 사용한 효능을 나타내는 투약 레벨을 시판중이며 FDA-승인된 금계 약물인 아우라노핀을 사용한 효능을 나타내는 투약 레벨과 비교한다. 실시예 25는 이러한 신규한 금 나노결정이 마우스에서의 염증의 잘 용인된 콜라겐 유도된 관절염 모델에서의 아우라노핀의 유효 투약 레벨보다 17 배 이상 더 낮으며 그리고, 아우라노핀의 유효 투약 레벨에 포함된 금 함유량보다 5배 더 낮은 투약 레벨에서의 효능을 달성한다는 것을 나타낸다. 그래서, 신규한 금 나노결정의 상대적 효능 레벨을 금계 약물 아우라노핀 및 아우라노핀의 금 함유량 단독과 비교하면, 신규한 금 나노결정의 비교 효능은 아우라노핀에 포함된 금보다 5배 더 크며 아우라노핀보다 17배 더 크다.

[0106]

이와 같은 효능 잇점은 치료 효능이 훨씬 더 낮은 투약(아우라노핀보다 17배 더 낮은 투약, 아우라노핀에 포함된 금보다 5배 더 낮은 투약)에서 달성될 수 있거나 또는 대안으로 잠재적으로 훨씬 더 큰 효능이 동등한 투약 레벨에서 달성될 수 있다는 것을 의미한다.

[0107]

2가지 기타의 차원, 즉 잇점의 개시의 상대적 속도 및 상대적 독성에서 신규한 나노결정의 기타의 중요한 잇점이 존재한다. 관찰된 상대적 독성 및 관찰된 잇점의 개시의 상대적 속도 모두에 관하여, 동물 모델에서 신규한 금 나노결정은 상당히 상이하며, 종래 기술에서 유일하게 경구 투여되며 FDA-승인된 금계 약학적 제품인 아우라노핀을 상당히 능가한다.

[0108]

바람직한 실시양태에서, 나노결정은 사용전 건조되지 않으나, 그 대신 이들이 형성되는(예, 혼탁액을 형성하는) 액체 또는 농축액 또는 이의 재구성된 농축액에 사용된다. 이의 혼탁액으로부터 이들 결정을 완전 제거(예, 완전 건조)시키는 것은 특정한 경우에서 결정의 표면 성질에 영향을 미칠 수 있고/있거나(예, 부분 산화가 발생할 수 있음) 예를 들면 초기에 형성된 물 자켓을 변경시켜 결정을 재수화시키는 능력에 영향을 미칠 수 있는 것으로 보인다. 이는 제조 방법에서 무균 약학적 등급의 물(예, USP) 및 전술한 프로세스 인핸서를 사용하는 것이 최적일 수 있다는 것을 시사한다.

- [0109] 본 발명에 의하여 생성된 금 나노결정은 금 반응성이 중요하지만(예, 촉매 및/또는 전기화학 방법), 약학적 등급 제품은 필요하지 않은 공업용 적용예에 또한 사용될 수 있다. 비-약학적 용도를 위하여 생성될 경우, 금 나노결정은 적용예에 의존하여 다양한 용매중에서 그리고 더 다양한 프로세스 인핸서를 사용하여 생성될 수 있다. 본 발명의 방법에 의하면, 금 나노결정은 독특하며 식별 가능한 표면 특징, 예컨대 공간 확장된 저 지수 결정면 {111}, {110} 및/또는 {100} 및 상기 면(및 이의 등가물)의 군을 제공하는 방식으로 성장될 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법에 의하여 생성된 금 나노결정의 형상의 비제한적인 예로는 삼각형(예, 4면체), 오각형(예, 오각쌍뿔 또는 10면체), 6각형(예, 육각쌍뿔, 20면체, 8면체), 마름모꼴(예, 8면체, 다양한 연장된 쌍뿔, 융합된 4면체, 쌍뿔의 측면) 및 "기타"를 들 수 있다. 전술한 공간 확장된 저 지수 결정면을 갖고 그리고 "깨끗한" 표면을 갖는 (예, 본 명세서에 설명한 각종 실시양태에 의하여 성장된) 나노결정의 비율은 본 발명의 또다른 신규한 특징이 된다. 또한, 나노결정질 혼탁액중에 형성되거나 또는 이에 존재하는 4면체 및/또는 오각쌍뿔의 비율도 또한 독특하다.
- [0110] 바람직한 실시양태에서, 오각쌍뿔의 비율은 적어도 약 5%이거나 또는 약 5% 내지 35% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 10%이거나 또는 약 10% 내지 35% 범위내, 더더욱 통상적으로 적어도 약 15%이거나 또는 약 15% 내지 35% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 25%, 일부의 경우에는 적어도 약 30%이다.
- [0111] 또다른 바람직한 실시양태에서, 4면체의 비율은 적어도 5%이거나 또는 약 5% 내지 35% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 10%이거나 또는 약 10% 내지 35% 범위내, 더더욱 통상적으로 적어도 약 15%이거나 또는 약 15% 내지 35% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 25% 및 일부 경우에서 적어도 약 30%이다.
- [0112] 추가로, 오각쌍뿔 및 4면체의 조합은 적어도 약 15%이거나 또는 약 15% 내지 50% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 20%이거나 또는 약 20% 내지 50% 범위내, 더더욱 통상적으로 적어도 약 30%이거나 또는 약 30% 내지 50% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 35% 및 일부 경우에서 적어도 약 45%이다.
- [0113] 추가로, 오각쌍뿔, 4면체, 8면체 및 6각형의 조합은 적어도 약 50%이거나, 또는 약 50% 내지 85% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 60%이거나 또는 약 60% 내지 85% 범위내, 더더욱 통상적으로 적어도 약 70%이거나 또는 약 70% 내지 85% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 70%이고, 일부 경우에는 적어도 약 80%이다.
- [0114] 100 nm 미만의 금 나노결정의 임의의 소정의 평균 크기가 제공될 수 있다. 가장 바람직한 결정질 크기 범위는 평균 결정 크기 또는 "모드"(본 명세서에서 상세하게 개시된 특정한 기법에 의하여 측정 및 결정되며 그리고 "TEM 평균 직경"으로서 보고함)가 주로 100 nm 미만, 더욱 통상적으로 50 nm 미만, 보다 통상적으로 30 nm 미만인 것을 포함하며, 본 명세서에 개시된 다수의 바람직한 실시양태에서, 나노결정 크기 분포에 대한 모드는 21 nm 미만이며, 훨씬 더 바람직한 범위는 8 내지 18 nm이다.
- [0115] 생성된 금 나노결정질 혼탁액 또는 콜로이드는 목적하는 pH 범위를 얻어야만 하거나 또는 얻도록 조절하여야 한다. 예를 들면 중탄산나트륨 프로세스 인핸서를 본 명세서에서 상세하게 개시된 양으로 사용하여 생성할 경우, pH 범위는 통상적으로 8 내지 9이며, 이는 원하는 바에 따라 조절될 수 있다.
- [0116] 형성된 나노입자 또는 나노결정상에서의 표면 하전(예, 양의 또는 음의)의 성질 및/또는 양은 나노입자/혼탁액 또는 콜로이드의 양상 및/또는 효과에 커다란 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 단백질 코로나, 예컨대 생체내 형성된 일부민 코로나는 나노입자의 표면 하전 또는 표면 성질에 의하여 영향을 받을 수 있다. 이와 같은 표면 하전은 통상적으로 "제타 전위"로 지칭된다. 제타 전위(양의 또는 음의)가 클수록, 용액 중의 나노입자의 안정성이 더 크다(예, 혼탁액이 더 안정하다)는 것은 공지되어 있다. 형성된 나노입자 또는 나노결정의 표면 하전의 성질 및/또는 양을 조절하여 상기 나노입자 혼탁액의 성능을 조절할 수 있다.
- [0117] 제타 전위는 콜로이드성 시스템에서의 전기동역학적 전위의 측정으로서 알려져 있으며, 또한 입자상의 표면 하전으로서 지칭된다. 제타 전위는 입자가 분산되어 있는 유체 및 유체의 정지층 사이에 존재하는 전위차이다. 제타 전위는 종종 밀리볼트(예, mV)로 측정된다. 약 20~25mV의 제타 전위 값은 분산된 입자가 분산 매질중에서 안정한지의 여부를 결정하기 위하여 선택되는 임의의 값이다. 그래서, 본 명세서에서 "제타 전위"를 지칭할 경우, 지칭되는 제타 전위는 이중층에 존재하는 전기 전하의 양의 정량화 또는 설명인 것으로 이해하여야 한다.
- [0118] 제타 전위는 하기 헨리 방정식에 의하여 전기이동 이동성으로부터 계산된다:
- [0119] 
$$U_E = \frac{2\epsilon z f(ka)}{3\eta}$$
- [0120] 상기 수학식에서, z는 제타 전위이고,  $U_E$ 는 전기이동 이동성이며,  $\epsilon$ 은 유전 상수이며,  $\eta$ 은 점도이며,  $f(ka)$

는 헨리의 함수이다. 스몰루코프스키(Smoluchowski) 근사법의 경우,  $f(k\alpha)=1.5$ 이다.

[0121] 본 발명의 방법에 의하여 생성된 금 나노결정에 대한 스몰루코프스키 제타 전위("ZP")는 통상적으로 ZP가 적어도  $-20 \text{ mV}$ , 보다 통상적으로 적어도 약  $-30 \text{ mV}$ , 심지어 보다 통상적으로 적어도 약  $-40 \text{ mV}$ , 더더욱 통상적으로 적어도 약  $-50 \text{ mV}$ 이다.

## II. 신규한 금 나노결정의 용도

[0123] 본 발명의 금 나노결정은 금 요법이 효과적인 것으로 공지되어 있으며, 광범위한 염증성 및 자가면역 질환뿐 아니라, 특정 감염성 질환 및 암을 비롯한 임의의 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 다수의 이들 사용에 대한 설명은 상기 발명의 배경 또는 이하에서 보다 상세하게 제시될 것이다.

[0124] 치료하고자 하는 개체는 인간 또는 기타의 동물, 예컨대 포유동물일 수 있다. 비인간 개체의 비제한적인 예로는 영장류, 가축 동물(예, 양, 소, 말, 돼지, 염소), 가축 동물(예, 개, 고양이), 조류 및 기타의 동물(예, 마우스, 래트, 기니 퍼그, 토끼)를 들 수 있다.

[0125] 중요하게는, 금 나노입자(및 특히 본 명세서에서 상세하게 기재된 금 나노결정)가 대식세포 유주 억제 인자("MIF")를 억제한다는 것이 본 발명의 일부로서 발견되었다는 점이 놀랍다. 이는 금 나노입자의 이와 같은 활성의 첫번째 개시가 되며, 오늘날까지 금 조성물에 대한 의약적 사용의 범위를 이해하기 위한 과학적인 토대를 제공할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 금 나노입자가 대식세포 유주 억제 인자에 의하여 매개되는 기타의 질환에 대하여 효과적이라는 결론을 내기 위한 과학적 토대를 제공한다. 또한, 이러한 금 나노결정은 IL-6을 억제하나 IL-10은 억제하지 않는 것으로 밝혀졌다. MIF 및/또는 IL-6은 다양한 병태 및/또는 생물학적 신호전달 경로에 나타나기 때문에, 이와 같은 발견은 신규한 금 나노결정이 병리학적 세포성 활성화로부터 발생하는 질환 또는 병태, 예컨대 염증성(만성 염증성 포함) 병태, 자가면역 병태, 특정한 감염, 과민성 반응 및/또는 암성 질환 또는 병태의 치료가 예방에 효과적이라는 것을 확인한다.

[0126] MIF는 초기에는 다수의 전염증에서 중요한 대식세포 유도된 다중작용성 시토킨이다. MIF는 초기에는 대식세포의 랜덤 이동을 억제하는 활성화된 T-림프구의 생성물로서 기재되어 있다. MIF가 초기에는 염증성 부위에서 대식세포를 활성화시키는 것으로 밝혀진 한편, MIF는 면역계에서 다양한 신호제를 매개하는 것으로 밝혀졌다. MIF는 감염, 염증, 상처, 허혈 및/또는 악성종양을 비롯한 인간 및 동물의 질환 또는 병태에서 발현되는 것으로 알려져 왔다. MIF는 세포 증식, 세포 분화, 혈관형성 및 상처 치유에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 또한, MIF는 항염증 효과의 적어도 일부분에 대항하여 글루코코르티코이드(스테로이드) 활성을 매개하는 것으로 보인다.

[0127] 실시예 25 및 26에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 나노결정질 조성물은 CIA 및 EAE에 대한 동물 모델에서 매우 효과적이다. 이들 두 동물 모델(뿐 아니라 인간 질병 상태) 사이의 연결은 MIF의 존재이다.

[0128] 최근의 실험에서는 MIF의 모노클로날 항체 길항작용이 패혈증, 특정 유형의 암 및 지연된 유형의 과민성의 치료에 유용할 수 있는 것으로 나타났다. 패혈증은 염증 및 면역계의 과잉 반응에 의하여 유도되는 것으로 보인다. 특정한 감염에서, 미생물의 공격시, 선천적 면역계가 먼저 반응하며, 이에 의하여 호중구, 대식세포 및 천연 킬러 세포("NK 세포")가 동원된다. 그래서, 시토킨(및 MIF)는 이들 세포의 활성화 및 분화를 조절하는 매개체로서 중요한 역할을 한다. 마지막으로, 선천적 면역계는 이들 및 기타의 자극 분자에 의하여 적응 면역계와 반응하며, 이때 병원체 특이성 보호를 제공하는 것 이외에 적응 면역계는 면역 기억을 구성할 수 있는 능력을 갖는다.

[0129] MIF는 TNF, 기타의 전-염증성 시토킨 및 에이코사노이드의 생성을 자극하므로 패혈증에서 주요한 매개체로 나타나며, TLR-4의 발현을 유발하며, 이는 LPS를 인식하며, 선천적 면역 반응을 활성화시키는 것을 억제하는 것으로 보인다. MIF 및 글루코코르티코이드는 길항제로서 작용하며, 염증성 반응의 조절을 적어도 부분적으로 담당한다. MIF는 통상적으로 염증을 억제하는 글루코코르티코이드에 대한 억제 효과를 갖는다.

[0130] MIF의 치료적 길항작용은 "스테로이드-절약" 효과를 제공할 수 있거나 또는 심지어 "스테로이드-내성" 질환에서 치료적일 수 있다. 기타의 전-염증성 분자, 예컨대 특정한 시토킨과는 달리, MIF의 발현 및/또는 배출은 글루코코르티코이드에 커플링된다(예, 이에 의하여 유발될 수 있음). MIF는 글루코코르티코이드의 효과를 길항시킬 수 있는 것으로 보인다. MIF는 전-염증성 시토킨의 조절에서 주요한 역할을 한다. 이는 TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 및 IL-8을 분비하는 대식세포의 경우에 해당하는 것으로 보인다. MIF는 또한 IL-2 배출을 조절한다. MIF는 또한 T 세포 증식을 조절하는데 있어서 역할을 한다. 생체내에서, MIF는 내독소성 속 및 실험 관절염[예, 콜라겐-유도된 관절염 또는 "CIA" 모델, 예컨대 본 명세서에서 하기의 실시예에 사용된 것 및, 결장염, 다발성 경화증(예, 실시

예 26에서 더 상세하게 논의된 EAE 모델), 죽상경화증, 사구체신염, 포도막염 및 특정 암을 비롯한 기타의 염증성 병태 및 면역 질환의 모델]을 비롯한 모델에서의 강력한 글루코코르티코이드-길항제 효과를 나타낸다.

[0131] 추가로, MIF는 최근 백혈구-내피 상호작용의 조절에서 중요한 것으로 보인다. 백혈구는 혈관구조로부터 조직으로의 배출을 얻도록 혈관 내피 세포와 상호작용한다. 이러한 과정에서의 MIF의 역할은 백혈구-내피 유착 및 이동에 영향을 미치는 것으로 입증되었다. 이러한 과정은 거의 모든 염증성 질환 및 또한 예를 들면 죽상경화증을 비롯한 염증성으로서 덜 구분된 질환에 대하여 실질적인 부분이 되는 것으로 보인다.

[0132] MIF는 또한 식물에서 발현되며(그래서 "MIF"는 또한 식물성 MIF로 지칭됨), 적절할 경우 본 발명의 금 나노결정 혼탁액(예, 수성 금계 금속 나노결정 및/또는 금 나노결정 및 기타의 금속(들)의 혼합물 및/또는 금 나노결정과 기타의 금속(들)의 합금 및/또는 조합 요법 접근법을 포함)을 식물/농업 적용예, 예컨대 작물 제어에 사용할 수 있다.

[0133] MIF는 면역 반응의 성질을 전환시키는데 있어서의 핵심 시토킨이다. 면역 반응은 2종의 효과가 기전을 갖는다. Th1 면역 반응은 병원체 및 손상/기능소실된 세포를 사멸시키는 세포독성 T 세포를 생성한다. Th2 반응은 포식 작용을 촉진하며 그리고 보체를 활성화시키는 항체를 생성한다. 면역계에서의 분극을 결정하는데 있어서의 MIF의 역할은 기타의 시토킨, 예컨대 IL-10에 의존한다. IL-10은 Th1 세포상에서의 MIF의 작용을 차단하며 그리고 Th2 반응의 생성을 초래하는 유효한 항-염증성 시토킨이다. IL-10의 부재하에서, MIF는 Th1 세포를 자극하여 세포독성 반응을 생성한다. IL-10은 자극에 대한 반응에서 단핵구 및 B 세포에 의하여 생성되는 반면, MIF는 예를 들면 뇌하수체 및 T 세포에서 독립적으로 생성 및 저장된다. 그러므로, MIF는 T 세포독성 세포 매개된 질환, 예컨대 류마티스성 관절염 및 크론 및 항체 매개된 질환, 예컨대 특발성 혈소판 감소증 모두에서 중요한 역할을 한다.

[0134] 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, 본 명세서에서 "1 이상의 신호전달 경로(들)"를 지칭할 경우, MIF 또는 MIF와 관련된 1종 이상의 단백질(예, 수용체 부위, 예컨대 CD74 수용체 부위 포함)이 선천적 면역계(예, NK 및 포식세포 세포, 보체 단백질(예, C5a) 및/또는 염증성 경로) 및 적응 면역계(예, T 세포 의존성 세포독성(Th1) 및 항체 (Th2) 경로)에 관여하는 것을 의미하는 것으로 이해하여야 한다. 예를 들면, MIF가 T 세포독성 세포를 생성하는 Th1 신호전달 경로에 관여할 때, 기타의 단백질, 예컨대 IL6, TNF 및 기타의 시토킨이 또한 관여된다.

[0135] Th1 신호전달 경로가 과활동성인 경우, 다양한 질환은 예컨대 류마티스성 질환, 결합 조직 질환, 혈관염, 염증성 병태, 혈관 질환, 안질환, 폐질환, 암, 신장 질환, 신경계 질환, 감염 질환의 합병증, 알러지 질환, 끌 질환, 피부 질환, 타입 1 당뇨병, 크론병, MS 및 위장관 질환 등을 초래할 수 있다. 따라서, 이와 같은 특정한 Th1 신호전달 경로와 관련된 MIF 작용의 양을 감소시킴으로써 만성 질환 병태가 완화될 수 있다.

[0136] 반대로, 다시 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, Th2 신호전달 경로가 과활동성인 경우, 다양한 항체가 생성되어 예를 들면 용혈 빈혈, ITP(특발 저혈소판 자색반병), 신생아 용혈병 등을 비롯한 질환을 초래한다. 게다가, 이와 같은 Th2 신호전달 경로의 과활동성은 Th1 경로의 저활동성을 초래할 수 있어서 다양한 기생충 또는 암이 성장할 수 있다. 예를 들면, 말라리아의 경우, MIF의 1 이상의 상동부분의 생성이 기생충에 대하여 무효인 무효 항체 반응의 생성을 초래한다[예, MIF(또는 이의 동가물)의 다양한 결정 형태 또는 동족체가 다양한 박테리아, 기생충, 바이러스, 진균 등에 의하여 생성되거나 또는 제시되며, 여기서 각각은 예를 들면 "통상의" 인간 MIF에 대한 상이한 반응성을 가질 수 있으며 그리고 "면역 특권"의 적어도 국소 환경을 생성하도록 숙주 면역 반응을 변경시킬 수 있는 것이 타당하다]. 따라서, 이와 같은 특정한 Th2 신호전달 경로와 관련된 MIF 작용의 양을 감소시킴으로써, 기타의 질병 병태를 완화시킬 수 있다.

[0137] 추가로, 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, MIF는 또한 선천적 면역과 관련된 신호전달 경로를 추진하는데 역할을 한다. 이와 같은 경로는 천연의 킬러("NK") 세포, 포식세포 및 기타의 비-특이성 병원체 세포 유형 및 특정의 단백질, 예컨대 보체 단백질(예, C5a)의 활성화를 포함한다. 과잉의 MIF(및/또는 MIF 동족체) 또는 이의 유사한 효과는 폐혈증의 결과로서 복수의 기관 실패로 보이는 바와 같은 특정한 신호전달 경로에서 바람직하지 못한 과발현 또는 과잉 반응을 초래할 수 있다. 이의 예로는 전신성 염증성 반응 증후군(SIRS)을 들 수 있다. 따라서, 이와 같은 특정한 신호전달 경로와 관련된 MIF 활성의 양을 감소시킴으로써 다수의 염증성 질환을 완화시킬 수 있다.

[0138] 따라서, 내인성 MIF가 예를 들면 공자의 체액 측정 기법, 예컨대 ELISA, 분광학 등에 의하여 측정한 바와 같이 (예, 국소 환경 상태하에서 과잉으로) 존재할 때, 1 이상의 선천적 또는 적응 면역계 신호전달 경로는 염증성/

면역 성분을 과발현, 과잉활성화 또는 과생성될 수 있다. 예를 들면 존재하는 MIF의 1 이상의 형태가 과잉의 T 세포독성 반응 또는 과잉의 항체 반응 또는 과장된 NK/포식세포 세포 반응의 생성을 야기하는 경우, 인간 질환이 발생할 수 있다. 예를 들면 너무 많은 T 세포독성 세포가 발현될 경우, 다양한 만성 염증성 병태가 발생할 수 있다. 유사하게 과잉의 Th2 또는 선천적 반응이 MIF에 의하여 촉진되는 경우, 기타의 질환이 발생한다.

[0139] 추가로, 또한 말라리아 기생충 및 기타의 기생충, 예컨대 선충 및 사상충 및 일부 암이 특정 유형의 외인성 또는 비-조절된 MIF 또는 MIF 동족체를 생성하는 것으로 공지되어 있다. 다시, 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, MIF 또는 이의 동족체의 외인성 발현은 Th2 신호전달 경로의 자극을 초래하며, 활성화된 특정한 신호전달 경로가 종양 또는 기생충 등에 대하여 유해하지 않도록 면역 반응이 MIF 또는 그의 동족체에 의하여 활성화되는 상태를 생성하도록 기생충 또는 종양(예, "침입자")에 의한 시도가 될 수 있는 것으로 나타났다.

[0140] 예를 들면 말라리아 기생충과 관련하여 기생충은 외인성 MIF를 제공하여 T 세포독성 세포보다는 항체의 생성을 초래하여 Th2 신호전달 경로를 자극할 수 있다. 그러나, 이와 같은 항체는 통상적으로 기생충을 손상시키지 않는다. 그러므로, 기생충은 적어도 면역 특권의 국소 부위를 생성하는 것으로 보인다. 이와 관련하여, 대안의 경로, 예를 들면 Th1 경로 또는 천연의 킬러(NK) 세포 경로가 재활성화될 경우, 손상은 기생충에 발생할 수 있다 (예, 면역계는 기생충을 제거할 수 있다). 그러나, 과잉의 항체 또는 기타의 면역/염증성 생성물이 생성될 경우, 예를 들면 Th2 경로의 선택적인 활성화의 결과로서, 과잉의 항체는 각종 세포 부위에 가교되거나 또는 기타의 면역 분자를 활성화시킬 수 있게 된다. 이러한 가교 또는 활성화가 발생할 경우, 상당한 염증성 반응이 발생할 수 있다. 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, 이러한 염증성 반응은 정화하계는, 임신하였으며 그리고 심각한 말라리아 및 말라리아의 빈혈에 취약하게 되는 말라리아에 감염된 여성에서 발생하는 반응이 될 수 있다. 임신한 여성은 Th2 반응을 촉진하며 그리고 면역-특권 구역에서의 기생충을 격리시키는데 있어서 태반의 면역 효과로 인하여 특히 이러한 효과에 민감한 것으로 밝혀졌다.

[0141] 다시, 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, 암 세포는 또한 이에 대한 면역 반응을 적어도 부분적으로 조절하고/하거나 그 자체의 성장을 촉진하고자 하는 시도에서 명백하게 MIF를 발현시킨다. 이와 관련하여, 또한 암 세포를 손상 또는 사멸시키는 Th1 신호전달 경로와는 반대로, 면역계가 Th2 신호전달 경로를 따르도록 암 세포를 조작하고자 하는 것으로 보인다. 예를 들면, 국소 면역 특권이 생성되도록 애기함으로써, 암 세포에 대한 특정한 위험성이 없다(또는 거의 없다). 반대로, MIF가 Th1 신호전달 경로를 자극하고자 할 경우, 시토킨 세포/염증성 반응이 발생하여 암 세포의 손상 또는 사멸을 야기할 수 있다(예, 종양은 면역계에 의하여 자연적으로 제거될 수 있다).

[0142] 다시, 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, 어린이는 미숙한 면역계, 특히 선천적 및 Th1 경로를 갖는다. 일부 어린이에서의 미숙성은 변형된 MIF 대사를 초래한다. 그래서, 어린이에서의 MIF의 조절이 감염성 또는 염증성 질환의 예방 또는 개선을 초래하는 것으로 보인다.

[0143] 따라서, 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, 본 발명의 금 나노결정 혼탁액은 1 이상의 신호전달 경로(예, Th1 신호전달 경로, Th2 신호전달 경로 및/또는 선천적 면역 경로)를 단독으로 또는 신호전달 경로를 조절하는 기타의 요법과 함께 변형시키는데 사용될 수 있다. 그래서, 1 이상의 신호전달 경로(들)와 관련된 MIF(또는 MIF 동족체)와 상호작용하거나 또는 이를 조절함으로써 다양한 면역 턴-온(turn-on)될 수 있고/있거나 턴-오프(turn-off)될 수 있다. 따라서, T 세포독성 세포 또는 항체의 생성에 대한 Th1 및 Th2 신호전달 경로와 함께 반응은 턴-온될 수 있고/있거나 턴-오프될 수 있다. (예, Th1-Th2 스위치는 작동되는 면역 경로의 어느 정도를 수행하도록 조절될 수 있다). 유사하게, 선천적 면역계 및 발생된 염증은 턴-온될 수 있거나 또는 턴-오프될 수 있다.

[0144] 1 이상의 신호전달 경로가 턴-온/오프될 수 있다는 지식으로, 매우 중요한 치료적 처치가 발생될 수 있다. 예를 들면 다양한 대리의 종말점을 예를 들면 다수의 암을 비롯한 각종 상이한 질환에 대하여 모니터 또는 조사할 수 있다. 예를 들면, 항원, "암-배아 항원" 또는 "CEA"는 각종 상이한 암에 존재하는 종양의 양 또는 종양 부하의 양에 대한 공지의 대리 결과변수 마커가 된다. 예를 들면, CEA 양이 클수록, 난소암, 유방암, 결장암, 직장암, 췌장암, 폐암 등과 관련된 종양이 더 많이 존재하는 것으로 공지되어 있다. 이와 관련하여, 암-배아 항원의 양은 예를 들면 혈액을 채혈하고, ELISA 및 특정한 분광사진 기법을 비롯한 공지의 기법에 의하여 CEA의 존재에 대하여 테스트하여 측정될 수 있다. 이와 관련하여, 일단 혈액을 채혈하고 그리고 CEA의 양을 결정하기 위한 측정을 실시하면, 필요한 치료 정도(예, 투약, 기간 및/또는 양)는 측정한 CEA의 양에서의 변화를 모니터하여 얻을 수 있다. 예를 들면 15 내지 45 ml의 10 ppm 생성물을 1일 2-3회 채취할 경우, CEA의 양을 모니터하는 것은

목적하는 결과에 따라서 투약량의 증가 또는 투약량의 감소를 초래할 수 있다.

[0145] 마찬가지로, 전립선암은 "전립선-특이성 항원" 또는 "PSA"의 공자의 대리 결과변수를 갖는다. 이러한 대리 결과 변수는 또한 혈액을 채혈하고, ELISA 기법에 의하여 이를 조사하여 모니터할 수 있다.

[0146] 추가로, 흑색종(예, 안암 등)과 같은 각종 암은 또한 예를 들면 "GP100" 및/또는 "Melan-A"에 대한 항원을 발현시킨다. 이러한 대리 결과변수는 또한 환자로부터 혈액을 채혈한 후, 존재하는 항원의 양에 대하여 유사한 ELISA 또는 분광사진 기법에 의하여 측정하여 결정할 수 있다. 이와 같은 모든 경우에서, 항원의 존재는 제공된 치료적 처치의 양에서의 증가/감소를 야기할 수 있다.

[0147] 하기 "표 A"는 다수의 공자의 "종양 마커" 및 관련 암뿐 아니라, 상기 마커를 측정하기 위하여 생물학적 샘플을 채취한 부위를 기재한다.

[0148]

#### 표 A

통상적으로 사용되는 통상의 종양 마커		
종양 마커	양	일반적인 샘플
<u>AFP</u> (알파 단백질)	간, 폐아 세포 난소 또는 고화의 암	혈액
<u>B2M</u> (베타-2 마이크로글로불린)	다발성 끌수증 및 런프증	혈액
<u>CA 15-3</u> (암 항원 15-3)	폐, 난소를 비롯한 유방암 및 기타 췌장, 폐폐포 결장직장 및 담관	혈액
<u>CA 19-9</u> (암 항원 19-9)	난소	혈액
<u>CA-125</u> (암 항원 125)	간상선 수질암	혈액
<u>칼시토닌</u>	결장직장, 폐, 유방, 간상선, 췌장, 간, 자궁경부 및 방광	혈액
<u>CEA</u> (암-폐아 항원)	신경내분비 종양 (카르시노이드 종양, 신경모세포증)	혈액
<u>크로모그라닌 A (CgA)</u>	유방	조직
<u>에스트로겐 수용체</u>		
<u>hCG</u> (사람 음모성 성선자극호르몬)	고환 및 영양막 결절	혈액, 소변
<u>Her-2/neu</u>	유방	조직
모노클로날 면역글로불린	다발성 끌수증 및 왈렌스트룀 마크로글로불린 혈증	혈액, 소변
<u>프로게스테론 수용체</u>	유방	조직
<u>PSA</u> (전립선 특이성 항원), 전체 및 유리	전립선	혈액
<u>갑상선글로불린</u>	갑상선	혈액
기타의 종양 마커 및 널리 사용됨		
<u>BTA</u> (방광 종양 항원)	방광	소변
<u>CA 72-4</u> (암 항원 72-4)	난소	혈액
<u>데스-간디-카르복시 프로트롬빈 (DCP)</u>	간세포 암종 (HCC)	혈액
<u>EGFR (Her-1)</u>	예컨대 폐(비-소세포), 두경부, 결장, 췌장 또는 유방의 고형 종양	조직
<u>NSE</u> (뉴우린-특이성 애놀라제)	신경모세포증, 소세포 폐암	혈액
<u>NMP22</u>	방광	소변
전립선산 포스파타제(PAP)	전이성 전립성암, 끌수증, 폐암	혈액
<u>가용성 메소텔루-관련 웨터드 (SMRP)</u>	증피증	혈액

[0149]

추가로, 류마티스성 관절염 및 크론병과 같은 면역 및 염증 기능장애의 각종 질환은 염증성 마커, 예컨대 C 반응성 단백질(CRP) 또는 적혈구 침강 속도(ESR)를 사용하여 평가할 수 있다. 이들 대리 결과변수는 또한 혈액을 환자로부터 채혈한 후, 존재하는 마커의 양에 대한 가시 ELISA 또는 분광사진 기법에 의하여 측정하여 결정될 수 있다. 이와 같은 모든 경우에서, 염증성/면역 마커에서의 변화는 제공된 치료적 처치의 양에서의 증가/감소를 야기할 수 있다.

[0151]

추가로, 용혈 빈혈 또는 레서스 질환과 같은 다양한 항체계 질환은 존재하는 특이성 항체의 농도에 의하여 모니터될 수 있다. 이와 같은 대리 결과변수는 또한 혈액을 환자로부터 채혈한 후, 유사한 ELISA 또는 분광사진 기법에 의하여 존재하는 항체의 양에 대하여 측정하여 결정될 수 있다. 모든 경우에서, 항체의 존재는 제공된 치료적 처치의 양의 증가/감소를 야기할 수 있다.

[0152]

MIF의 억제제 또는 조절제 및/또는 MIF의 신호전달 경로(들)중 1종 이상은 또한 삽입형 장치, 예컨대 스텐트에 사용될 수 있다. 따라서, 추가의 구체예에서, 본 발명은

[0153]

(i) 금 용액 또는 콜로이드 및 이의 혼합물 및 합금을 포함하는 금속계 화합물의 1종 이상의 화합물을 포함하는 저장소; 및

[0154]

(ii) 억제제 또는 조절제를 저장소로부터 배출 또는 용출시키는 수단을 포함하는, 삽입형 장치, 바람직하게는 스텐트를 제공한다.

- [0155] 그러므로, 본 발명에 의하면, 본 발명의 나노결정질 금계 요법이 하기를 포함하는 군으로부터 선택된 각종 자가 면역 질환, 종양 또는 만성 또는 급성 염증성 병태 또는 질환, 질병, 증후군, 상태, 경향 또는 소인 등에 대한 바람직한 효능을 갖는다는 다양한 정후가 존재한다:
- [0156] 류마티스성 질환(비제한적인 예, 류마티스성 관절염, 골관절염, 건선 관절염, 스틸병), 척추관절병증(비제한적인 예, 강직 척추염, 반응성 관절염, 라이터 증후군), 결정성 관절병증(비제한적인 예, 통풍, 가성통풍, 피로인 산칼슘 침착 질환), 라임 질환, 류마티스성 다발성 근육통;
- [0157] 결합 조직 질환(비제한적인 예, 전신 홍반 루푸스, 전신 경화증, 공피증, 다발근육염, 피부근육염, 쇼그렌 증후군);
- [0158] 혈관염(비제한적인 예, 결절다발동맥염, 베게너 육아종증, 초그-스토라우스 증후군);
- [0159] 외상 또는 허혈의 결과를 포함하는 염증성 병태 또는 경향;
- [0160] 사코이드증;
- [0161] 죽경화판 혈관 질환 및 경색증을 비롯한 혈관 질환, 죽상경화증 및 혈관 폐쇄성 질환(비제한적인 예, 죽상경화증, 허혈성 심장 질환, 심근 경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환) 및 혈관 스텐트 재협착;
- [0162] 포도막염, 각막 질환, 홍채염, 홍채섬모체염 및 백내장을 비롯한 안 질환;
- [0163] 자가면역 질환(비제한적인 예, 당뇨병, 전립선염, 중증근육무력증, 경화담관염, 원발성 담즙성 간경변증);
- [0164] 폐 질환(비제한적인 예, 미만성 간질성 폐 질환, 진폐증, 섬유화 폐포염, 천식, 기관지염, 기관지확장증폐쇄성 폐 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 성인성 호흡 곤란 증후군);
- [0165] 원발성 또는 전이성인 암(비제한적인 예, 전립선암, 결장암, 방광암, 신장암, 림프종, 폐암, 흑색종, 다발성 골 수종, 유방암, 위암, 백혈병, 자궁경부암 및 전이성암);
- [0166] 사구체신염, 간질성 신염을 비롯한 신장 질환;
- [0167] 시상하부-뇌하수체-부신축의 질환;
- [0168] 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 헌팅تون 질환을 비롯한 신경계 질환;
- [0169] 변형된 혈관형성을 특징으로 하는 질환(예, 당뇨망막병증, 류마티스성 관절염, 암) 및 자궁내막증;
- [0170] HIV, HBV, HCV, 결핵, 말라리아 및 별례(FDA가 지정한 개발도상국의 방치된 질환 포함)를 비롯한 박테리아성, 기생충 또는 바이러스성을 비롯한(이에 한정되지 않음) 감염성 질환;
- [0171] 내독소(폐혈증) 속, 외독소(폐혈증) 속, 감염성(진정한 폐혈증) 속을 비롯한 감염성 질환의 합병증, 말라리아의 합병증(예, 뇌 말라리아 및 빈혈), 감염 및 골반염 질환의 기타 합병증;
- [0172] 이식 거부, 이식편대숙주병;
- [0173] 알레르기, 아토피성 질환, 알러지성 비염을 비롯한 알러지 질환;
- [0174] 골 질환(예, 골다공증, 파제트 질환);
- [0175] 건선, 습진, 아토피성 피부염, UV(B)-유도된 진피 세포 활성화(예, 일광화상, 피부암)를 비롯한 피부 질환;
- [0176] 당뇨병 및 이의 합병증;
- [0177] 통증, 고환 기능장애 및 상처 치유;
- [0178] 염증성 장 질환(비제한적인 예, 궤양성 결장염, 크론 질환), 소화 궤양, 위염, 식도염, 간 질환(비제한적인 예, 경화증 및 간염)을 비롯한 위장관 질환.
- [0179] 한 실시태양에서, 질환 또는 병태는 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 궤양성 결장염, 크론병, 다발성 경화증, 건선, 습진, 포도막염, 당뇨병, 사구체신염, 죽상경화 혈관 질환 및 경색증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, HIV, HBV, HCV, 결핵, 말라리아, 곤충 및 암(들)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0180] III. 약학적 조성물
- [0181] 본 출원에 기재된 임의의 의학적 병태를 치료하기 위한 금 나노결정의 유효량을 포함하는 약학적 조성물도 또한

제공된다. 바람직한 실시양태에서, 금 나노결정은 경구 전달된 액체로 투여되며, 여기서 금 나노결정은 농축 또는 재구성될 수 있는 제조의 물중에 잔존하지만, 금 나노결정의 표면이 제조의 본래의 상태로부터 변형된 표면을 갖거나 또는 완전 건조되는 지점까지 건조되지 않는 것이 바람직하다.

[0182] 실험에 의하면, 본 발명의 금 나노결정은 실질적으로 깨끗한 매우 활성인 결정질 표면으로 인하여 FDA-승인된 금계 약학적 제품 및 FDA-승인되지 않은 금 콜로이드 모두를 비롯한 종래 기술의 금계 물질보다 금의 더 많은 유효한 형태가 되는 것으로 나타났다. 이 때문에, 경구용 금 제품인 아우라노핀을 비롯한 종래의 조성물에 의하여 요구되는 투약량 레벨보다 나노결정의 상당히 감소된 투약량을 사용할 수 있을 것으로 예상된다.

[0183] 예를 들면, 널리 인정된 콜라겐 유도된 관절염 마우스 모델에서, 표준 투약량은 약 1 mg/마우스/일의 아우라노핀인 40 mg/kg/일의 아우라노핀 및 아우라노핀에 함유된 0.30 mg 금/일의 금이다. 이러한 표준의 아우라노핀 투약 레벨은 본 발명의 약 0.06 mg/일의 금 나노결정의 투약량(실시예 25)으로부터 발생하는 것과 등가의 반응을 산출하는 것으로 나타났다. 그래서, 이러한 실험에서, 나노결정은 아우라노핀보다 17배 더 많으며 그리고 아우라노핀에 함유된 금 종보다 5배 더 효과적인 것으로 계산된다.

[0184] 인간에서 아우라노핀에 대한 표준 FDA-승인된 투약 레벨은 6 mg/일 또는 0.9 mg/kg/일이다. 아우라노핀의 인간 투약 레벨에 함유된 금은 1.74 mg 또는 0.025 mg/kg이다. 살아있는 동물 모델에서 입증된 바와 같이, 아우라노핀과 비교한 신규한 금 나노결정의 상대적 효능의 경우, 신규한 금 나노결정에 대한 대략적인 인간 투약 레벨은 아우라노핀에 대한 인간 투약 레벨을 17X의 상대적 효력 계수로 나누거나 또는 인간 투약 레벨을 5X의 상대적 효력 계수로 나누어서 계산될 수 있다. 이는 0.35 mg/일의 신규한 금 나노결정 대 아우라노핀에 대하여 요구되는 6 mg/일 및 아우라노핀에 함유된 금에 대하여 요구되는 1.74 mg/일에 대한 대략적인 인간 투약 레벨을 초래하며, 70 kg 인간의 경우 0.35 mg/일은 0.005 mg/kg/일의 투약량이 된다.

[0185] 예상되는 mg/kg 투약량 부근의 소정 범위의 10배까지의 크기를 달성하기 위하여 투약 레벨을 생성하는 것은 정상이다. 이러한 경우에서, 대략적으로 제안된 기본 투약량이 아우라노핀의 기본 투약량의 1/17 또는 0.005 mg/kg/일인 0.348 mg/일인 경우, 이는 신규한 나노결정을 사용한 아우라노핀형 효능에 대한 유효한 투약량 범위가 0.005 mg/kg/일의 투약량 레벨에서, 심지어 0.01 mg/kg/일 또는 0.25 mg/kg/일 범위내의 레벨에서 더 큰 효능을 달성할 수 있다는 것을 시사한다.

[0186] 약학적 생성물에서는 효능을 달성하는데 필요한 최소 투약량을 달성하여 독성 또는 합병증에 대한 가능성을 최소로 하는 것을 목적으로 한다는 것을 인지하는 것이 중요하다. 상당히 더 큰 효능을 갖는 신규한 경구 투여된 생성물은 종래의 제품보다 낮은 투약 레벨을 달성할 수 있고/있거나 등가의 투약 레벨에서 실질적으로 더 큰 효능을 달성할 수 있다.

[0187] 게다가, 동물 실험에서는 신규한 나노결정의 독성 레벨이 최대 투약량 레벨에서 조차 낮은 것으로 관찰되었는데, 이는 심지어 더 높은 투약량 레벨에서 조차 통상의 제품, 예컨대 아우라노핀보다 독성이 더 적다는 것을 의미한다.

[0188] 또한, 마우스에서는 치료적 효과가 본 발명의 나노결정의 경우 수일에 비하여 통상 작용 개시가 수주이어서 아우라노핀보다 더 빠르게 나타나는 것으로 관찰되었다(실시예 25 참조). 이는 환자가 더 이르게 완화되며 그리고 섭생에 순응하는 것을 더 많이 지속하여 제품으로부터의 잇점을 지속할 수 있다는 것을 의미하므로, 사용시 주요한 잇점이 된다.

[0189] 본 발명의 금 나노결정은 효능을 달성하는데 더 낮은 투약량 및 관련된 더 낮은 독성으로 인하여 아우라노핀보다 치료 지수가 더 우수한 것으로 추가로 관찰되었다.

[0190] 또한, 약학적 치료로서의 실제의 가치를 갖기 위하여, 제품은 FDA가 우수 약품 제조 관리 기준(GMP)으로 규정하고 있는 바와 같은 높은 약학적 등급의 제조, 대외구매 및 품질 관리 기준하에서 제조 가능하다는 것을 인지하는 것이 중요하다.

[0191] 통상의 금 나노입자는 다양한 방법으로 생성되며, 이를 대부분은 화학적 환원 공정을 포함한다. GMP를 준수하는 금 나노입자의 제조를 위한 통상의 화학적 환원 또는 기타의 통상적인 방법은 존재하지 않는 것으로 나타났으며, 이러한 방법의 성질을 고려하면, 가능하게는 GMP 준수는 극도로 도전적인 것이며, 상당한 시간, 돈 및 독창적인 공학 기술을 필요로 하는 것으로 나타났다. 본 발명의 신규한 금 나노결정이 생성되는 방법은 GMP를 준수하도록 설계되어 본 발명의 금 나노결정의 또 다른 주요한 차이점 및 잇점을 달성한다.

[0192] 치료적으로 유효한 투약량을 확인하기 위하여서는 임상 시험이 필요한데, 투약(1일 1회, 2회 또는 복수회)에 대

하여 0.05 mgs 이상(또는 0.1, 0.5, 1.0, 2.0 mg 이상) 내지는 10 mg 이상 범위내인 투약이 인간에서 본 명세서에 기재된 임의의 병태를 치료하는데 효과적이라는 결론을 내린 것이 타당하다. 이러한 금 나노결정의 낮은 독성을 고려하면, 보다 문제가 많은 질환의 경우, 투약당 10 mgs 이상, 예컨대 20 mg 이상을 비롯한(이에 한정되지 않음) 더 높은 투약량 레벨에서 사용하는 것이 적절하다.

[0193] 금 나노결정의 임의의 농도가 본 발명에 의하여 제공될 수 있다. 예를 들면, 이러한 금 나노결정의 농도는 수 ppm(예,  $\mu\text{g}/\text{mL}$  또는  $\text{mg}/\ell$ ) 내지는 수백 ppm 범위가 될 수 있으나, 통상적으로 2 내지 200 ppm(예, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내, 더욱 종종 2 내지 50 ppm(예, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 범위내이다. 통상의 간편한 농도는 약 5 내지 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 더욱 통상적으로 약 8 내지 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  범위내이다.

[0194] 실시예 23에서 논의된 특정한 젤 또는 크림을 비롯한 본 발명에서 추가로 기재하는 바와 같이 경구, 정맥내, 피하, 동맥내, 협측, 흡입, 에어로졸, 추진체 또는 기타의 적절한 액체 등을 비롯한 전신 또는 국소 용도에 적절한 약학적 조성물이 제공된다.

[0195] 대안으로, 활성 성분의 적절한 투약량은 체중 1 kg당 약 0.1 ng 내지는 투약당 체중 1 kg당 약 1 g 범위내일 수 있다. 투약량은 통상적으로 투약당 체중 1 kg당 1  $\mu\text{g}$  내지 1 g 범위내, 예컨대 투약당 체중 1 kg당 1 mg 내지 1 g 범위내이다. 한 실시양태에서, 투약량은 투약당 체중 1 kg당 1 mg 내지 500 mg 범위내이다. 또다른 실시양태에서, 투약량은 투약당 체중 1 kg당 1 mg 내지 250 mg 범위내이다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 투약량은 투약당 체중 1 kg당 1 mg 내지 100 mg, 예컨대 투약당 체중 1 kg당 50 mg 이하이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 투약량은 투약당 체중 1 kg당 1  $\mu\text{g}$  내지 1 mg 범위내이다.

[0196] 적절한 투약량 및 투약 섭생은 주치의 또는 수의사에 의하여 결정될 수 있으며, 억제 및/또는 조절 활성의 목적하는 레벨, 치료하고자 하는 특정한 병태, 병태의 경중도, 투약이 예방용 또는 치료용인지의 여부뿐 아니라, 개체의 전반적인 연령, 건강 및 체중에 의존할 수 있다.

[0197] 예를 들면 수성 매질, 콜로이드, 혼탁액, 포음, 젤, 페이스트, 액체, 크림 등에 함유된 금 나노결정은 단일 투약으로 또는 일련의 투약으로 투여될 수 있다. 예를 들면 금속계 나노결정을 포함하는 수성 매질은 콜로이드 제형으로 단독으로 투여될 수 있으며, 이는 기타의 조성물 및 또는 요법을 갖는 활성 성분 혼합물을 포함하는 것은 허용 가능하다. 추가로, 다양한 약학적 조성물은 활성 성분(들)/혼탁액(들)/콜로이드(들)에 첨가될 수 있다.

[0198] 따라서, 통상적으로 본 발명의 금 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드(예, 수성 금계 금속 및/또는 금 및 기타의 금속(들)의 혼합물 및/또는 금과 기타의 금속(들)의 합금 및/또는 병행 요법 접근법을 포함함)는 2차 치료제와 함께 투여된다. 보다 통상적으로 제2의 치료제는 글루코코르티코이드를 포함한다.

[0199] 본 발명의 추가의 구체예에서, 본 발명의 금 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드(예, 수성 금계 금속 및/또는 금 및 기타의 금속(들)의 혼합물 및/또는 금과 기타 금속(들)의 합금 및/또는 병행 요법 접근법을 포함함)와 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 이러한 조성물의 배합은 당업자에게 공지되어 있다. 조성물은 약학적으로 허용 가능한 침가제, 예컨대 담체, 희석제 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이는 적절하게는 모든 통상의 용매, 분산제, 충전제, 고체 어너(earners), 코팅제, 항진균제 및/또는 항균제, 진피 침투제, 이부프로펜, 케토프로펜, 계면활성제, 등장성 및 흡수제 등을 포함한다. 본 발명의 조성물은 또한 기타의 보조 생리적 활성제를 포함할 수 있는 것으로 이해한다. 추가로, 다양한 식이 보조제 및 동종 요법 담체도 또한 사용할 수 있다. 구체적으로, 이러한 성분의 선택은 부분적으로는 본 발명의 활성 성분과 조합시 상가 효과 또는 상승 효과를 얻을 수 있도록 공지의 작용성 또는 이들 성분의 사용에 기초할 수 있다.

[0200] 담체는 본 발명의 금 나노결정 혼탁액 중의 기타의 성분과의 적합성면에서 약학적으로 허용 가능하여야 하며, 개체에 대하여서는 유해(예, 치료적 활성량에서 독성)하지 않아야 한다. 조성물은 경구, 직장, 흡입, 비강, 경피, 국소(협측 및 설하 포함), 질내 또는 비경구(피하, 근육내, 척수강내, 정맥내 및 피내 포함) 투여에 적절한 것을 포함한다. 조성물은 간편하게는 단위 투약 제형으로 제시될 수 있으며, 약학, 동종요법 및/또는 식이 보조 분야에서 공지된 임의의 방법에 의하여 생성될 수 있다. 이러한 방법은 본 발명의 금속계 나노결정 또는 혼탁액과 1 이상의 보조 성분으로 이루어진 담체와 결합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 음성의 또는 불리한 반응을 가능한 정도로 최소화하거나 또는 제거하는 적절한 비-반응성 조건하에서 용액/콜로이드 중의 1 이상의 활성 성분이 균일하게 그리고 친밀하게 결합되도록 하여 생성된다.

[0201] 치료하고자 하는 질환 또는 병태에 따라서, 본 발명의 금 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드는 혈액/뇌 장벽을 교차하는 것이 바람직하거나 또는 바람직하지 않을 수 있다.

[0202] 그래서, 본 발명의 금 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드는 혈액/뇌 장벽을 교차하는 것을 돋기 위하여 적절한 크

기, 적절한 결정 면(들) 및/또는 바람직한 형상 또는 형상 분포 등(본 명세서에서 논의된 바와 같음)을 갖도록 제조될 수 있다.

[0203] 경구 투여에 적절한 본 발명에 의한 금 나노결정 혼탁액은 통상적으로 안정한 액체, 콜로이드 또는 수 중의 부분 안정한 혼탁액으로서 제시된다. 그러나, 이와 같은 금 나노결정은 또한 비-수성 액체중에 불연속 단위, 예컨대 액체 캡슐, 사세제 또는 심지어 정제(예, 이와 같은 가공이 자연 그대로의 금 나노결정 표면의 작용성에 불리한 영향을 미치지 않는 한, 활성 성분 금계 나노결정을 생성하도록 혼탁액 또는 콜로이드를 건조시킴)로서 (각각은 소정량의 예를 들면 금 나노결정 활성 성분을 포함함); 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 중의 액체, 콜로이드 또는 혼탁액으로서 또는 비-수성 액체로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 포함될 수 있다. 또한, 금 나노결정 활성 성분은 식과, 연질약 또는 페이스트로 조합될 수 있다.

[0204] 본 발명의 금 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드(예, 수성 금계 나노결정 및/또는 금과 기타 금속(들)의 합금 및/또는 병행 요법 접근법 포함) 및 기타의 물질 또는 화합물로부터 생성된 정제는 예를 들면 혼탁액 또는 콜로이드를 우선 건조시키고, 잔류 건조된 물질을 수집하고, 압축 또는 성형에 의하여 분말을 적절한 정제 등으로 만들어서 생성될 수 있다. 예를 들면, 압축된 정제는 적절한 기기내에서 활성 성분 나노결정, 예를 들면 금속계 나노결정을 유리 유동 형태로, 예컨대 임의로 결합제(예, 불활성 희석제, 방부제, 봉해제(예, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스) 계면활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립으로 압축시켜 생성될 수 있다. 성형된 정제는 예를 들면 적절한 기기내에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 성형 또는 프레스 처리하여 생성될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어 처리될 수 있으며, 예를 들면 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 소정의 방출 프로파일을 제공하는 다양한 비율로 사용하여 활성 성분의 서방 또는 조절된 방출을 제공하도록 배합될 수 있다. 정제는 임의로 장용 코팅으로 제공하여 위를 제외한 장관의 부분에서 방출을 제공할 수 있다.

[0205] 입에서의 국소 투여에 적절한 조성물로는 풍미 베이스, 예컨대 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 껌중에 1 이상의 활성 성분(들) 금 나노결정을 포함하는 혼탁액 또는 콜로이드를 포함하는 로젠지; 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 껌중에 금 나노결정 활성 성분을 포함하는 향정; 적절한 액체 담체 중의 금 나노결정 활성 성분을 포함하는 구강 세정제를 들 수 있다.

[0206] 본 발명의 금 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드(예, 수성 금계 금속 및/또는 금과 기타의 금속(들)의 혼합물 및/또는 금과 기타의 금속(들)의 합금 및/또는 병행 요법 접근법 포함)는 또한 예를 들면 용액 중의 1 이상의 성분 또는 콜로이드(예, 금 나노결정)를 예를 들면 미스트 또는 분무내에 포함되도록 하기 위한 분무기, 에어로졸 또는 네뷸라이저 수단에 의하여 비강내 또는 흡입을 통하여 투여할 수 있다.

[0207] 피부로의 국소 투여에 적절한 조성물은 임의의 적절한 담체 또는 베이스중에 혼탁된 본 발명의 금 나노결정을 포함할 수 있으며, 로션, 젤, 크림, 페이스트, 연고 등의 제형이 될 수 있다. 적절한 담체의 예로는 광유, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌, 유화 왁스, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜, 카르보풀 및 물을 들 수 있다. 경피 장치, 예컨대 패치도 또한 본 발명의 화합물을 투여하는데 사용될 수 있다.

[0208] 직장 투여용 조성물은 예를 들면 코코아 버터, 젤라틴, 글리세린 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 적절한 담체 베이스를 갖는 좌제로서 제시될 수 있다.

[0209] 질내 투여에 적절한 조성물은 활성 성분 이외에 당업계에서 적절한 것으로 공지된 담체를 포함하는 폐사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포옹 또는 분무 배합물로서 제시될 수 있다.

[0210] 비경구 투여에 적절한 조성물로는 의도하는 수용체의 혈액과 조성물이 등장성이 되도록 하는 항산화제, 완충제, 살균제 및 용질을 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 등장성 살균 주사 혼탁액 또는 콜로이드; 혼탁제 및 농후화제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 무균 혼탁액을 들 수 있다. 조성물은 단일 투약 또는 복수 투약의 밀폐된 용기, 예를 들면 앰풀 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 살균 액체 담체, 예를 들면 주사용수를 첨가하는 것만을 필요로 하는 동결건조된 상태로 저장할 수 있다. 임시 주사 용액, 콜로이드 및 혼탁액은 이미 설명된 유형의 살균 분말, 과립 및 정제로부터 생성될 수 있다.

[0211] 바람직한 단위 투약 조성물은 본 명세서에서 상기 기재된 바와 같은 1일 투약량 또는 단위, 1일 분할투약량을 포함하는 것 또는 활성 성분의 적절한 분획을 포함하는 것이다.

[0212] 상기에서 특별하게 언급된 금 나노결정 활성 성분 이외에, 본 발명의 조성물은 해당 조성물의 유형에 관하여 당업계에서 통상적인 기타의 제제를 포함할 수 있으며, 예를 들면 경구 투여에 적절한 것은 결합제, 감미제, 농후

화제, 풍미제, 봉해제, 코팅제, 방부제, 윤활제, 시간 지연제 및/또는 위치 배출제와 같은 추가의 제제를 포함할 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 적절한 감미제의 예로는 수크로스, 락토스, 글루코스, 아스파탐 또는 사카린을 들 수 있다. 적절한 봉해제의 예로는 옥수수 전분, 메틸셀룰로스, 폴리비닐파롤리돈, 크산탄껌, 벤토나이트, 알긴산 또는 한천을 들 수 있다. 적절한 풍미제의 예로는 페퍼민트 오일, 동록유, 체리, 오렌지 또는 라스베리 풍미의 오일을 들 수 있다. 적절한 코팅제의 예로는 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 그의 에스테르의 중합체 또는 공중합체, 왁스, 지방 알콜, 제인, 셀락 또는 글루텐을 들 수 있다. 적절한 방부제의 예로는 안식향산나트륨, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 중아황산나트륨을 들 수 있다. 적절한 윤활제의 예로는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 올레산나트륨, 염화나트륨 또는 탈크를 들 수 있다. 적절한 시간 지연제의 예로는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 들 수 있다.

[0213] 추가로, 본 발명의 전기화학 제조 방법을 실시하면, 이들 금계 금속 나노결정은 금 "코팅"이 기타의 금속(또는 기타의 비금속 종, 예컨대  $\text{SiO}_2$ )상에서 발생하도록 액체중에서 기타의 금속과 합금 또는 조합될 수 있거나 또는 대안으로 금계 나노결정이 기타의 금속으로 코팅될 수 있다. 이러한 경우에서, 금계 복합체 또는 합금은 콜로이드 또는 혼탁액내에서 생성될 수 있다. 추가의 금 및 기타의 금속 모두를 포함하는 특정한 복합체도 또한 형성될 수 있다.

[0214] 추가로, 본 발명의 금계 금속 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드는 신규한 용액 또는 콜로이드 혼합물을 형성하기 위하여 기타의 금속계 용액 또는 콜로이드와 혼합 또는 조합될 수 있다(예, 이러한 경우에서 뚜렷한 금속 종은 여전히 식별 가능하다).

#### IV. 금 나노결정의 제조 방법

[0215] 이와 같은 독특한 금 나노결정을 생성하는 신규한 방법이 제공된다. 이러한 방법은 물중에서 금 나노결정의 생성을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 물은 형성된 나노결정에 상당하게 결합되지 않는 첨가된 "프로세스 인핸서"를 포함하지 않지만, 전기화학-자극된 성장 과정중에 핵형성/결정 성장을 촉진한다. 프로세스 인핸서는 결정이 성장되도록 전기화학 용액중에서 하전된 이온을 제공하는 것을 포함하는 공정에서 중요한 역할을 한다. 이와 같은 신규한 전기화학 프로세스는 회분식, 반연속식 또는 연속식 공정으로 실시될 수 있다. 이를 공정은 조절된 금 나노결정질 농도, 조절된 나노결정 크기 및 조절된 나노결정 크기 범위뿐 아니라, 조절된 나노결정 형상 및 조절된 나노결정 형상 분포를 초래한다. 신규한 제조 어셈블리는 이들 금 나노결정을 생성하도록 제공된다.

[0216] 하나의 바람직한 실시양태에서, 금계 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드는 회분식, 반연속식 또는 연속식 공정으로 전기화학 기법에 의하여 생성 또는 성장되며, 여기서 양, 평균 입자 크기, 결정 면(들) 및/또는 입자 형상(들) 및/또는 입자 형상 분포는 높은 생물학적 활성 및 낮은 세포/생물학적 독성(예, 높은 치료 지수)을 달성하도록 조절 및/또는 최적화된다. 바람직한 평균 결정 크기는 각종 상이한 범위를 포함하지만, 가장 바람직한 범위는 평균 결정 크기가 주로 100 nm 미만, 더욱 통상적으로 다수의 용도에 대하여서는 50 nm 미만, 더욱 통상적으로 다양한, 예를 들면 경구 용도의 경우 30 nm 미만이며, 본 명세서에 개시된 다수의 바람직한 실시양태에서 (본 명세서에 더욱 상세하게 기재된 바와 같은) 상기 용액의 건조 및 TEM 측정으로부터의 입자 크기 히스토그램의 구축에 의하여 측정한 바에 의하면 나노결정 크기 분포에 대한 모드는 21 nm 미만이며, 더욱더 바람직한 범위는 8 내지 18 nm이다. 추가로, 입자는 바람직한 결정 형상 및 바람직한 결정 형상 분포 및, 금 구체 또는 랜덤 형상의 입자보다 더 우수한 성능을 생성할 수 있는 {111}, {110} 및/또는 {100} 면을 갖는 결정을 포함하는 결정면을 포함하는 것이 바람직하다.

[0217] 추가로, 본 발명의 전기화학 제조 방법을 실시하여 이들 금계 금속 나노결정은, 금 "코팅"이 기타의 금속(또는 기타의 비금속 종, 예를 들면  $\text{SiO}_2$ ) 상에 생성될 수 있도록 또는 대안으로 금계 나노결정이 기타의 금속에 의하여 코팅될 수 있도록 액체중에서 기타의 금속과 합금 또는 이와 조합될 수 있다. 이와 같은 경우에서, 금계 복합체 또는 합금은 콜로이드 또는 혼탁액중에 생성될 수 있다. 추가로, 금 및 기타의 금속 모두를 포함하는 특정한 복합체도 또한 형성될 수 있다.

[0218] 추가로, 본 발명의 금계 금속 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드는 기타의 금속계 용액 또는 콜로이드와 혼합 또는 조합되어 신규한 용액 또는 콜로이드 혼합물을 형성할 수 있다(예, 이와 같은 경우에서, 뚜렷한 금속종이 여전히 식별될 수 있다).

[0219] 본 발명에 의한 신규한 금속계 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드의 제조 방법은 일반적으로 나노결정/액체(들),

용액(들), 콜로이드(들) 또는 혼탁액(들)을 비롯한 이들의 미크론 크기의 입자, 나노결정, 이온성 종 및 수성계 조성물을 포함하는 액체중에서 각종 성분의 연속식, 반연속식 및 회분식 제조를 위한 신규한 방법 및 신규한 장치에 관한 것이다. 생성된 성분 및 나노결정은 함께 본 발명의 조성물이 각종 신규한 그리고 중요한 물리적, 촉매적, 생체촉매적 및/또는 생체물리적 성질을 야기할 수 있는, 각종 가능한 조성, 농도, 크기, 결정 면(예, 공간 확장된 저 지수 결정 면) 및/또는 형상을 포함할 수 있다. 공정중에 사용 및 생성/변형된 액체(들)는 이들을 포함하는 액체와는 독립적으로 또는 상승적으로 성분(예, 나노결정)의 제조 및/또는 작용에서 중요한 역할을 할 수 있다. 입자(예, 나노결정)는 예를 들면 통상적으로 액체의 표면의 적어도 일부분과 소통하는 1종 이상의 조절 가능한 플라즈마(예, 1종 이상의 AC 및/또는 DC 전원에 의하여 생성됨)를 사용하여 1종 이상의 액체(예, 물)중에서 존재하도록 한다(예, 생성되고/되거나 액체가 존재하도록 한다(예, 상태 조절된다)). 그러나, 유효성분(예, 나노결정) 혼탁액 또는 콜로이드는 마찬가지로 상기 플라즈마를 사용하지 않고 달성될 수 있다.

[0221]

다양한 조성(들) 및/또는 독특한 구성 또는 정렬을 갖는 금속계 전극은 조절 가능한 플라즈마(들)의 형성에 사용하기에 바람직하지만, 비금속계 전극도 또한 공정의 적어도 일부에 사용될 수 있다. 1종 이상의 차후의 및/또는 실질적으로 동시의 조절 가능한 전기화학 가공 기법을 사용하는 것도 또한 바람직하다. 다양한 조성(들) 및/또는 독특한 구성의 금속계 전극은 전기화학 프로세싱 기법(들)에 사용하기에 바람직하다. 존재하는 전기장, 자기장, 전자기장, 전기화학, pH, 제타 전위, 화학적/결정 성분 등은 본 발명의 조절 가능한 플라즈마(들) 및/또는 조절 가능한 전기화학 가공 기법(들)에 의하여 긍정적으로 영향을 미칠 수 있는 몇몇의 변수가 된다. 복수의 조절 가능한 플라즈마 및/또는 조절 가능한 전기화학 기법은 다수의 실시양태에서 본 발명의 다수의 프로세싱 잇점뿐 아니라, 거의 무한의 본 발명의 수성 용액, 혼탁액 및/또는 콜로이드 세트를 생성하기 위하여 바람직한 실시양태의 교시내용을 실시하여 생성되는 다수의 신규한 나노결정 및 나노결정 조성물을 달성하는 것이 바람직하다.

[0222]

본 발명의 연속 공정 실시양태에서, 1종 이상의 액체, 예를 들면 물은 1종 이상의 트로프 부재로 흐르며, 이를 통하여 흘러서 이로부터 배출되며, 상기 액체는 상기 1종 이상의 조절 가능한 플라즈마 및/또는 상기 1종 이상의 조절 가능한 전기화학 기법에 의하여 처리, 상태조절, 변형 및/또는 영향받는다. 연속 공정의 결과는 액체 중의 새로운 성분, 신규한 및/또는 조절 가능한 크기, 유체동력학 반경, 농도, 결정 크기 및 결정 크기 범위의 미크론 크기의 입자, 이온성 성분, 나노결정(예, 금속계 나노결정), 결정 형상의 결정 면, 공간 확장된 저 지수 결정 면, 결정 형상 및 분포 및 조성, 제타 전위, pH 및/또는 성질을 포함하며, 상기 나노결정/액체 혼합물은 효율적이며 경제적인 방식으로 생성된다.

[0223]

바람직한 실시양태에서, 방법은 형성된 나노결정에 상당하게 결합되지는 않지만, 그보다는 전기화학-자극된 성장 공정중에 핵형성/성장을 촉진하는 "프로세스 인핸서" 또는 "프로세싱 인핸서"(통상적으로 무기 물질)를 포함하는 수 중의 금 나노결정의 핵형성 및 성장을 포함한다. 프로세스 인핸서는 결정이 성장되도록 하는 전기화학 용액중에서 하전된 이온을 제공하는 것을 포함하는 공정에서 중요한 역할을 한다. 프로세스 인핸서는 임계적으로 용액중에 잔존하고/하거나 코팅(예, 유기 코팅)을 형성하지 않고/않거나, 형성된 나노결정 또는 형성된 혼탁액(들)에 불리한 영향을 미치지 않고/않거나 전기화학 과정중에 분해, 증발 또는 심지어 손실되는 화합물(들)이다. 바람직한 프로세스 인핸서는 중탄산나트륨이다. 기타의 프로세스 인핸서의 예로는 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 인산3나트륨, 인산2나트륨, 인산모노나트륨, 인산칼륨 또는 카본산 등의 기타의 염을 들 수 있다. 추가로 프로세스 인핸서는 중아황산염 또는 아황산염의 나트륨 또는 칼륨을 비롯한 염일 수 있다. 특정한 조건하에서 의학적 적용예를 위한 금 나노결정을 생성하기 위한 기타의 프로세스 인핸서는 나트륨 또는 칼륨을 비롯한 기타의 염 또는, 본 명세서에 기재된 전기화학 성장 공정을 보조하는 임의의 물질일 수 있으며, 임의의 물질은 금 나노결정의 표면으로 또는 표면상에 실질적으로 투입되지 않으며, 나노결정을 포함하는 혼탁액에 또는 나노결정에 독성을 부여하지 않는다.

[0224]

프로세싱 인핸서에 대한 바람직한 농도 범위로는 통상적으로 0.01 내지 20 그램/갤런(0.0026 내지 2.1730 mg/ml), 보다 통상적으로 0.1 내지 7.5 그램/갤런(0.0264 내지 1.9813 mg/ml), 가장 통상적으로 0.5 내지 2.0 그램/갤런(0.13210 내지 0.5283 mg/ml)이다.

[0225]

예를 들면, 특정한 프로세싱 인핸서는 양의 이온(양이온) 및 음의 이온(음이온)으로 분해될 수 있다. 액체 조성, 이온의 농도, 인가된 장, 인가된 장의 주파수, 인가된 장의 파형, 온도, pH, 제타 전위 등을 비롯한 각종 인자에 의존하는 음이온 및/또는 양이온은 반대로 하전된 전극에 대하여 진행되거나 또는 이를 향하여 이동한다. 상기 이온이 전극에서 또는 전극 부근에 위치할 경우, 이온은 상기 전극(들)에서 또는 전극(들) 부근에서 전극(들) 및/또는 기타의 성분(들)과의 1 이상의 반응에 참여할 수 있다. 때때로, 이온은 전극에서의 1 이

상의 물질과 반응할 수 있다(예, NaCl이 프로세싱 인핸서로서 사용될 경우 다양한 금속 염화물(MCl, MCl<sub>2</sub> 등)이 형성될 수 있다). 이러한 반응은 일부 경우에서 바람직하거나 또는 다른 경우에는 바람직하지 않을 수 있다. 추가로, 때때로 전극 사이의 용액중에 존재하는 이온은 반응하지 않고 생성물, 예컨대 MCl, MCl<sub>2</sub> 등을 형성할 수 있지만, 전극에서 (또는 전극 부근에서) 물질에 영향을 미쳐서 전극에 의하여 제공되는 물질로부터 "성장되는" 금속 나노-결정을 형성할 수 있다. 예를 들면, 특정 금속 이온은 전극(5)으로부터 액체(3)를 투입하고, 함께 하여(예, 핵형성되어) 액체(3)내에서 성분(예, 이온, 나노결정 등)을 형성한다.

[0226] 추가로, 결정이 약학적 허용 가능성을 최대로 하도록 하는 금 나노결정 또는 액체에 독성을 부여하지 않는 프로세스 인핸서를 선택하는 것이 중요하다. 예를 들면, 특정한 적용예의 경우, 염화물은 독성을 가질 수 있는 염화금 염을 생성할 경우에는 바람직하지 않을 수 있다.

[0227] 추가로, 특정하게 형성된 생성물에 의존하여 건조, 농축 및/또는 동결 건조를 이용하여 혼탁중인 액체의 적어도 일부 또는 실질적으로 전부를 제거하여 예를 들면 부분적으로 또는 실질적으로 완전하게 탈수된 나노결정을 생성할 수 있다. 용액, 혼탁액 또는 콜로이드를 완전 탈수시키는 경우, 금속계 종은 (예, 제거되는 것과 유사하거나 또는 상이한 조성을 갖는) 액체의 첨가에 의하여 재수화될 수 있어야 한다. 그러나, 본 발명의 모든 조성물/콜로이드가 조성물/콜로이드의 성질에 불리한 영향을 미치지 않으면서 완전 탈수될 수 있는 것은 아니다. 예를 들면, 액체중에 형성된 다수의 나노결정은 건조시 덩어리를 형성하거나 또는 함께 둘러붙게 되는 경향이 있다. 이와 같이 덩어리가 형성되는 것은 차후의 재탈수 단계중에 가역적이지 않을 경우 탈수는 피하여야만 한다.

[0228] 일반적으로, 본 발명에 의하여 생성된 금의 특정 용액, 혼탁액 또는 콜로이드는 조성을 탈안정하게 하지 않으면서 수배로 농축시킬 수 있다. 그러나, 완전 증발은 예를 들면 응집 효과로 인하여 달성되기가 어렵다. 본 명세서에 개시된 다수의 실시양태에서, 이와 같은 응집 효과는 혼탁액 또는 콜로이드로부터 제거되는 초기 또는 출발 기준 부피의 30%의 대략적인 부피에서 개시되는 것으로 보인다. 추가로, 예를 들면 FAAS, DLS 및 UV-Vis 기법에 의하여 특성화되는 바와 같이, 소정량의 액체를 증발시킨 후, 차후에 매우 유사한 생성물을 달성하기 위하여 증발되는 액체의 양을 재구성 또는 다시 추가한다. 예를 들면 GB-139(본 명세서의 실시예 부분에서 상세하게 논의됨)의 제조와 유사한 기법에 의하여 생성된 2개의 500 mL 나노결정질 콜로이드성 금의 혼탁액을 각각 유리비이커에 넣고, 비등할 때까지 핫플레이트상에서 가열하였다. 혼탁액을 각각 300 mL 및 200 mL로 증발시키고, 차후에 제거되는 액체의 양(예, 각각 200 mL 및 300 mL 양의 탈이온화 및 역삼투압("DI/RO") 수에 의하여 정제된 물)으로 재구성하고, 차후 특성화한다. 추가로, 또다른 경우에서, 2개의 GB-139 혼탁액을 다시 300 mL 및 200 mL로 증발시킨 후, 재수화시키지 않고 특성화하였다. 이러한 탈수 과정은 나노결정 크기 또는 나노결정 형상에 불리한 영향이 거의 없거나 또는 전혀 없는 것으로 밝혀졌다(예, 나노결정 크기 범위 및 나노결정 형상 분포는 GB-139 콜로이드의 탈수시 크게 변경되지 않거나 또는 이의 초기 금 농도 또는 ppm 레벨로 탈수 및 재수화시킨다).

[0229] 본 발명의 한 중요한 구체예는 조절 가능한 플라즈마의 생성을 포함하며, 이 조절 가능한 플라즈마는 액체의 표면의 적어도 일부에 인접하여(예를 들어, 상부에) 위치하는 1종 이상의 전극과 액체 자체의 표면의 적어도 일부 사이에 배치된다. 액체는 1종 이상의 제2의 전극(또는 복수의 제2의 전극)과 전기적 소통으로 배치되어 액체의 표면이 전극으로 작용하도록 하여 조절 가능한 플라즈마의 형성에 참여한다. 이 구성은 액체의 표면이 이 구성에 참여하는 활성 전극인 것을 제외하고는 유전성 배리어 방전 구성과 유사한 특징을 갖는다.

[0230] 이용된 각각의 조절 가능한 플라즈마는 액체내의 임의의 위치에(예를 들어, 액체내에 적어도 부분적으로) 배치되어 있는 1종 이상의 전기 전도성 전극에 기인하여 액체의 표면과 액체의 표면 상부에 배치된 1종 이상의 전극 사이에 위치될 수 있다. 1종 이상의 전원(바람직한 실시예에서, 변압기 또는 전원과 같은 전류량과 전압의 1종 이상의 소스)이 액체의 표면 상부에 배치된 1종 이상의 전극과 액체의 표면에 접촉하는 1종 이상의 전극(예를 들어, 액체내에 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 완전히 위치됨) 사이에 전기적으로 접속된다. 전극(들)은 임의의 적합한 조성 및 적합한 물리적 구성(예를 들어, 크기 및 형상)을 가질 수 있는데, 이는 액체의 표면의 상부에 배치된 전극(들)과 액체 자체의 표면의 적어도 일부 사이의 바람직한 플라즈마의 생성을 초래한다.

[0231] 전극(들)(예를 들어, 플라즈마를 형성하기 위한 1종 이상의 전극으로서 기능하는 액체의 표면을 포함함) 사이에 인가된 전력(예를 들어, 전압 및 전류량)은 AC 및 DC 소스의 모두 및 이들의 변형 및 조합을 포함하는 임의의 적합한 소스(예를 들어, 변압기로부터의 전압)에 의해 생성될 수 있다. 일반적으로, 내부에(예를 들어, 적어도 부분적으로 액체의 표면의 아래에) 배치된 전극 또는 전극 조합은 액체 또는 용액에 전압 및 전류를 공급함으로써 플라즈마의 생성에 참여한다. 그러나, 조절 가능한 플라즈마는 실제로 액체의 표면의 상부에(예를 들어, 그립 또는 첨단에) 배치된 전극(들)의 적어도 일부분과 액체 표면 자체의 하나 이상의 부분 또는 영역 사이에 배

치된다. 이와 관련하여, 조절 가능한 플라즈마는 전극(들)과 액체의 표면 주위 및/또는 사이의 기체 또는 증기의 파괴 전압이 달성되거나 유지될 때 전술한 전극들(즉, 액체의 표면의 적어도 일부분과 액체 표면 자체의 부분 상부에 배치된 전극들) 사이에 생성될 수 있다.

[0232] 본 발명의 하나의 바람직한 실시예에서, 액체는 물(또는 특정 프로세싱 인핸서(들)를 포함하는 물)을 포함하고, 물의 표면과 물의 표면 상부의 전극(들) 사이의 기체(즉, 조절 가능한 플라즈마의 형성에 참여하는 기체 또는 대기)는 공기를 포함한다. 공기는 본 발명에 의하여 생성되는 상이한 조성, 농도, 결정 크기 분포 및/또는 성분(예, 나노결정)의 결정 형상 분포(예를 들어, 조절 가능한 플라즈마 및/또는 용액 또는 혼탁액 중의 상이한 양의 특정 성분은 액체의 표면 상부에 위치하는 공기 중의 물 함유량의 함수일 수 있음) 뿐 아니라 액체 중의 각종 성분의 특정 농도를 얻는데 필요한 상이한 프로세싱 시간 등을 초래할 수 있는 각종 상이한 물 함유량(들) 또는 원하는 습도를 포함하도록 조절될 수 있다. 조절 가능한 플라즈마(4)의 특정한 구체예는 실시예 5-7에 보다 상세하게 논의되어 있다.

[0233] 건조 공기에 대한 표준 압력 및 온도에서의 파괴 전기장은 약 3 MV/m 또는 약 30 kV/cm이다. 따라서, 예를 들어 금속 지점 주위의 국부 전기장이 약 30 kV/cm를 초과할 때, 플라즈마가 건조 공기 내에서 생성될 수 있다. 수학식 1은 파괴 전기장("E<sub>c</sub>")과 2개의 전극 사이의 거리("d")(미터 단위) 사이의 실험적인 관계를 제공하고 있다.

[0234] <수학식 1>

$$E_c = 3000 + \frac{1.35}{d} \text{ kV/m}$$

[0235] 물론, 파괴 전기장("E<sub>c</sub>")은 전극 사이에 배치된 기체 또는 증기의 특성 및 조성의 함수로서 변경될 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 물(또는 프로세싱 인핸서를 포함하는 물)이 액체인 바람직한 실시양태에서, 상당한 양의 수증기가 "전극들" 사이의(즉, 물의 표면 상부에 배치된 1종 이상의 전극과 플라즈마 형성을 위한 하나의 전극으로서 기능하는 물 표면 자체 사이) 공기에 고유하게 존재할 수 있고, 이러한 수증기는 이들 사이에 플라즈마를 생성하는데 요구되는 적어도 파괴 전기장에 영향을 미쳐야 한다. 추가로, 더 높은 농도의 수증기가 물의 표면과 조절 가능한 플라즈마의 상호작용에 기인하여 생성된 플라즈마에 그리고 그 주위에 국부적으로 존재하게 될 수 있다. 생성된 플라즈마에 그리고 그 주위에 존재하는 "습도"의 양은 이하에 더 상세히 설명되는 다양한 기술에 의해 제어되거나 조절될 수 있다. 마찬가지로, 임의의 액체에 존재하는 특정 성분이 액체의 표면과 액체의 표면에 인접하여(예를 들어, 표면을 따라) 배치된 전극(들) 사이에 배치된 조절 가능한 플라즈마를 형성하는 성분의 적어도 일부분을 형성할 수 있다. 조절 가능한 플라즈마의 성분뿐 아니라 플라즈마 자체의 물리적인 특성은 액체 뿐 아니라 특정 프로세싱 기술(이하에 더 상세히 설명됨)에 상당한 영향을 미칠 수 있다.

[0236] 전극에서 및 전극 부근에서 생성된 전기장 강도는 통상적으로 전극의 표면에서 최대이고 통상적으로 그로부터 거리가 증가함에 따라 감소한다. 액체의 표면과 액체에 인접하여(예를 들어, 상부에) 배치된 1종 이상의 전극(들) 사이의 조절 가능한 플라즈마의 생성을 수반하는 경우에, 액체의 표면 상부에 배치된 전극(들)과 액체 표면 자체의 적어도 일부분 사이의 기체의 체적의 부분은 조절 가능한 플라즈마를 생성하기 위해 충분한 파괴 전기장을 포함할 수 있다. 이들 생성된 전기장은 예를 들어, 조절 가능한 플라즈마의 거동, 액체의 거동, 액체 중의 성분의 거동 등에 영향을 미칠 수 있다.

[0237] 이와 관련하여, 도 1a는 예를 들어 방향("F")으로 유동하는 액체(3)의 표면(2)의 상부에 거리("x")에 배치된 삼각형 단면 형상을 갖는 점 소스 전극(1)의 한 실시양태를 도시하고 있다. 조절 가능한 플라즈마(4)는 적절한 전원(10)이 점 소스 전극(1)과 전극(5) 사이에 접속될 때 전극(1)의 텁 또는 첨단(9)과 액체(3)의 표면(2) 사이에 생성될 수 있고, 이 전극(5)은 액체(3)와 소통된다[예를 들어, 적어도 부분적으로는 액체(3)의 표면(2) 아래에 있다].

[0238] 도 1a에 도시되어 있는 실시예에서 생성된 조절 가능한 플라즈마 영역(4)은 통상적으로 프로세스의 적어도 일부분에서 원추형 구조 또는 타원체형 구조에 상응하는 형상을 가질 수 있고, 본 발명의 일부 실시양태에서는 실질적으로 모든 프로세스에서 이러한 형상(예를 들면 원추형 형상)을 유지할 수 있다. 조절 가능한 플라즈마(들)(4)의 체적, 강도, 성분(예를 들어, 조성), 활성, 정밀한 위치 등은 이들에 한정되는 것은 아니지만, 거리("x"), 전극(1)의 물리적 및/또는 화학적 조성, 전극(1)의 형상, 전원(10)(예를 들어, DC, AC, 정류된 AC, DC의 인가된 극성 및/또는 정류된 AC, AC 또는 DC, 파형, RF 등), 전원에 의해 인가된 전력(예를 들어, 통상적으로 1,000 내지 5,000 볼트, 더욱 통상적으로 1,000 내지 1,500 볼트인 인가된 전압, 인가된 전류량, 전자 속도 등), 인가된 전원에 의해 생성된 전기장 및/또는 자기장의 주파수 및/또는 크기 또는 주위, 전기장, 자기장 또

는 전자기장, 음향장, 전극(1)과 액체(3)의 표면(2) 사이 및/또는 주위의 자연적으로 발생한 또는 공급된 기체 또는 대기(예를 들어, 공기, 질소, 헬륨, 산소, 오존, 환원 대기 등)의 조성, 방향("F")에서의 액체(3)의 온도, 압력, 체적, 유량, 스펙트럼 특징, 액체(3)의 조성, 액체(3)의 전도도, 전극(1, 5)에 인접한 그리고 그 주위의 액체의 단면적(예를 들어, 체적)[예를 들어, 액체(3)가 조절 가능한 플라즈마(4)와 상호작용하도록 허용된 시간(즉, 체류 시간)의 양 및 이러한 상호작용의 강도], 액체(3)의 표면(2)에서 또는 표면(2) 부근에서 대기 유동(예를 들어, 공기 유동)의 존재(예를 들어, 제공된 팬(들) 또는 대기 이동 수단) 등(본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명됨)을 포함하는 다수의 요인에 따라 변경할 수 있다.

[0240] 도 1a의 조절 가능한 플라즈마(들)(4)의 생성에 수반되는 전극(들)(1)의 조성은 본 발명의 하나의 바람직한 실시예에서, 금속 기반 조성물(예를 들어, 금속, 예컨대 금 및/또는 이의 합금 또는 혼합물 등)이지만, 전극(1, 5)은 본 명세서에 개시된 본 발명의 다양한 구체예(예를 들어, 프로세싱 변수)와 적합한 임의의 적절한 물질로 제조될 수도 있다. 이와 관련하여, 액체(3)(예를 들어, 물)의 표면(2) 상부의 공기 중의 플라즈마(4)의 생성은 통상적으로 적어도 일부 오존뿐 아니라 일정량의 산화질소 및 다른 성분(본 명세서의 다른 부분에서 더 상세히 설명됨)을 생성할 것이다. 이를 생성된 성분은 제어될 수 있고, 생성된 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드의 액체 중의 성분(예, 나노결정) 및/또는 나노입자/용액의 형성 및/또는 성능에 도움이 되거나 해로울 수 있고, 본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명되는 다양한 상이한 기술에 의해 제어될 필요가 있을 수도 있다. 추가로, 예를 들면 실시예 5-7에 도시한 바와 같이 각각의 플라즈마(4)의 방출 스펙트럼은 또한 유사한 요인의 함수이다(본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명됨). 도 1a에 도시되어 있는 바와 같이, 조절 가능한 플라즈마(4)는 실제로 액체(3)의 표면(2)에 접촉한다. 본 발명의 실시양태에서, 전극(1)으로부터의 물질(예를 들어, 금속)은 조절 가능한 플라즈마(4)의 부분을 포함할 수 있고(예를 들어 플라즈마의 방출 스펙트럼의 부분일 수 있음), 예를 들어 액체(3)(예를 들어, 물) 상에 및/또는 그 내부에 "스퍼터링"될 수 있다. 따라서, 금속(들)이 전극(들)(1)으로서 사용될 때, 다양한 성분(예를 들어 실시예 5-7에 도시된 것)은 전기 플라즈마에서 형성될 수 있으며, 그리하여 원소 금속(들), 금속 이온, 루이스 산, 브뢴스테드-로우리 산, 금속 산화물, 금속 질화물, 금속 수소화물, 금속 수산화물 및/또는 금속 탄화물 등을 비롯한(이에 한정되지 않음) 프로세싱 액체(3)(예, 물)의 일부가 되는 특정한 성분은 조절 가능한 플라즈마(4)와 관련된 특정 세트의 작동 조건 및/또는 차후의 전기화학적 프로세싱 조작에 따라 액체(3) 내에서(예를 들어, 프로세스의 적어도 일부분에 대하여 그리고 동시/차후의 반응에 관여할 수 있는) 발견될 수 있다. 이러한 성분은 프로세싱 액체(3)중에 일시적으로 존재할 수 있거나 또는 반영구적 또는 영구적일 수도 있다. 이러한 성분이 일시적 또는 반-영구적인 경우, 상기 형성된 성분과의 차후의 반응(예, 전기화학적 반응)의 시간은 생성된 최종 생성물에 영향을 줄 수 있다. 상기 성분이 영구적인 경우, 이들은 활성 성분 나노결정의 소정의 성능에 불리하게 영향을 미치지 않아야 한다.

[0241] 또한, 예를 들어, 액체(3)내의 및 그 주위의 전기장, 자기장 및/또는 전자기장 강도 및 상기 장(본 명세서의 다른 부분에서 더 상세히 설명됨)에 노출된 액체(3)의 체적, 전극(들)(1, 5)의 물리적 및 화학적 구성, 대기(자연적으로 발생하거나 공급된), 액체 조성에 따라, 더 많거나 적은 양의 전극(들) 물질(들)[예를 들어, 금속(들) 또는 금속의 유도체]가 액체(3) 내에서 발견될 수 있다. 특정 상황에서, (영구적으로 또는 일시적으로) 액체(3) 또는 플라즈마(4) 내에서 발견된 물질(들)[예를 들어, 금속(들) 또는 금속(들) 복합 물질(들)] 또는 성분(예를 들어, 루이스 산, 브뢴스테드-로우리 산 등)은 매우 바람직한 효과를 가질 수 있는데, 이 경우에 비교적 많은 양의 이러한 물질이 바람직할 수 있는 반면, 다른 경우에 액체(3) 내에서 발견되는 특정 물질(예를 들어, 부산물)은 바람직하지 않은 효과를 가질 수 있고 따라서 최소량의 이러한 물질이 액체에 최종 생성물에 요구될 수 있다. 따라서, 전극 조성물은 본 명세서에 개시된 실시양태에 따라 형성된 물질에서 중요한 역할을 할 수 있다. 본 발명의 이들 성분 사이의 상호작용은 본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명된다.

[0242] 또한, 전극(들)(1, 5)은 본 명세서에서 이하에 설명되는 액체의 다양한 조성 및/또는 구조 및/또는 특정 효과를 달성하기 위해 유사한 화학적 조성(예를 들면 그의 1차 성분과 동일한 화학 원소를 갖는) 및/또는 기계적 구성 또는 완전히 상이한 조성을 가질 수 있다.

[0243] 전극(들)(1, 5) 사이, 또는 전극(들)(1, 1)(본 명세서에서 이하에 나타냄) 사이 또는 전극(들)(5, 5)(본 명세서에서 이하에 나타냄) 사이의 거리("y")는 본 발명의 하나의 중요한 구체예이다. 일반적으로, 작업 조건하에서 플라즈마를 생성할 수 있는 전원으로 작업할 경우, 본 발명에 사용된 전극(들)의 가장 근접한 부분 사이의 최소 거리("y")의 위치는 전극[예를 들어, 전극(들)(1)과 전극(들)(5)](일부 유형의 전기 절연이 이들 사이에 제공되지 않을 경우) 사이에서 발생하는 원하지 않는 코로나 또는 플라즈마의 형성 또는 바람직하지 않은 아크를 방지하기 위해 거리("x")보다 커야 한다. 전극 설계, 전극 위치 및 다양한 전극 사이의 전극 상호작용과 관련된 본 발명의 특징이 본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명된다.

[0244]

전원(10)을 통해 인가된 전력은 본 발명의 모든 프로세스 조건하에서 바람직한 조절 가능한 플라즈마(4)를 생성하는 임의의 적절한 전력일 수 있다. 본 발명의 하나의 바람직한 모드에서, 셋업 변압기로부터의 교류 전류가 이용된다. 본 명세서에 개시된 다양한 실시양태에 사용하기에 바람직한 변압기(들)(60)(예를 들면, 도 16d-161 참조)는 변압기(60)에서의 자기 션트(shunt)의 사용에 의하여 가능하게 생성되는 고의로 불량한 출력 전압 조절을 갖는다. 이들 변압기(60)는 네온 사인 변압기로서 알려져 있다. 이러한 구성은 전극(들)(1/5)으로의 전류를 제한한다. 출력 부하 전압에서의 커다란 변화로, 변압기(60)는 비교적 좁은 범위내의 출력 부하 전류를 유지한다.

[0245]

변압기(60)는 이의 2차 개방 회로 전압 및 2차 단락 전류에 대하여 등급을 매긴다. 개방 회로 전압(OCV)은 전기 접속이 존재하지 않는 경우에만 변압기(60)의 출력 단자에서 발생한다. 마찬가지로, 단락 전류는 쇼트가 이들 단자를 가로질러 위치하는 경우(이 경우에는 출력 전압이 0임) 출력 단자로부터 인출된다. 그러나, 부하가 이들 동일한 단자에 접속되는 경우, 변압기(60)의 출력 전압은 0과 등급이 매겨진 OCV 사이에 속하여야만 한다. 사실상, 변압기(60)에 적절하게 부하가 생길 경우, 전압은 등급이 매겨진 OCV의 대략 절반이 될 것이다.

[0246]

변압기(60)는 균형화된 중간점 기준화된 설계(Balanced Mid-Point Referenced Design)로서 공지되어 있다(예, 또한 균형잡힌 중간점 접지된 것으로 공지되어 있다). 이는 중간 내지는 높은 전압 등급된 변압기 및 대부분의 60 mA 변압기에서 가장 흔하게 나타난다. 이는 "중간점 복귀 와이어" 시스템에서 허용 가능한 유일한 유형의 변압기이다. "균형잡힌" 변압기(60)는 하나의 1차 코일(601)과, 1차 코일(601)의 각면에 하나씩 있는 2개의 2차 코일(603)을 갖는다(일반적으로 도 16g에서 개략적으로 도시된 바와 같다). 이러한 변압기(60)는 2개의 변압기와 같이 다수의 방식으로 실시될 수 있다. 균형이 잡히지 않은 중간점 기준 코어 및 코일과 같이, 각각의 2차 코일(603)의 한 단부는 코어(602)에 이어서 변압기 인클로저에 부착되어 있으며, 각각의 2차 코일(603)의 다른 쪽 단부는 출력 리드 또는 단자에 부착된다. 그래서, 존재하는 접속기 없이, 이러한 유형의 부하가 없는 15,000 볼트 변압기는 변압기 인클로저에 대한 각각 2차 단자로부터 약 7,500 볼트를 측정하지만, 이들 두 출력 단자 사이에는 약 15,000 볼트가 측정되었다. 이와 같은 예시의 변압기(60)를 사용하여 본 명세서의 실시예에 개시된 플라즈마(4)를 형성한다. 그러나, 기타의 적절한 변압기(또는 전원)은 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 이해하여야 한다. 추가로, 이들 변압기(60)는 본 명세서의 실시예 1-4에서 독점적으로 사용된다. 그러나, 상이한 AC 변압기(50 및 50a)(본 명세서에 논의되어 있음)는 본 명세서에 개시된 대부분의 기타의 실시예에서 전극(5/5')에 사용된다.

[0247]

다른 바람직한 실시예에서, 정류된 AC 소스가 양으로 하전된 전극(1) 및 음으로 하전된 액체(3)의 표면(2)을 생성한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 정류된 AC 소스는 음으로 하전된 전극(1) 및 양으로 하전된 액체(3)의 표면(2)을 생성한다. 또한, RF 전원과 같은 다른 전원이 본 발명과 함께 사용 가능하다. 일반적으로, 전극(들) 성분(1, 5)의 조합, 전극(들)(1, 5)의 물리적인 크기 및 형상, 전극 제조 프로세스, 전극(1 및/또는 5)의 질량, 액체(3)의 표면(2) 상부의 전극(1)의 팁(9) 사이의 거리("x"), 전극 팁(9)과 표면(2) 사이의 기체의 조성, 액체(3)의 유량(만약 있다면) 및/또는 유동 방향("F"), 제공된 액체(3)의 양, 전원(10)의 유형, 전원(10)의 전원 출력의 주파수 및/또는 파형은 모두 액체(3)의 표면(2)과 전극 팁(9) 사이에 제어된 또는 조절 가능한 플라즈마(4)를 얻는데 요구되는 설계 및 전력 요구(예를 들어, 파괴 전기장)에 기여한다.

[0248]

도 1a에 도시되어 있는 구성을 더 참조하면, 전극 홀더(6a, 6b)는 임의의 적합한 수단에 의해 하강되고 상승될 수 있다(따라서, 전극이 하강되고 상승될 수 있다). 예를 들어, 전극 홀더(6a, 6b)는 절연 부재(8)(단면도로 도시되어 있음) 내에서 그리고 절연 부재(8)를 통해 하강되고 상승될 수 있다. 여기에 도시되어 있는 기계적인 실시양태는 수/암 나사 나사산을 포함한다. 부분(6a, 6b)은 예를 들어 추가의 전기 절연부(7a, 7b)에 의해 덮여질 수 있다. 전기 절연부(7a, 7b)는 그 각각의 계면이 전극 홀더(6a, 6b)와 인터페이싱할 때(예를 들어, 전극의 높이를 조절하도록 시도함) 발생할 수 있는 바람직하지 않은 전류, 전압, 아크 발생 등을 방지하는 임의의 적합한 물질[예를 들어, 플라스틱, 폴리카보네이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리스티렌, 아크릴, 폴리염화비닐(PVC), 나일론, 고무, 섬유 물질 등]일 수 있다. 마찬가지로, 절연 부재(8)는 바람직하지 않은 전기 이벤트(예를 들어, 아크 발생, 용융 등)가 발생하는 것을 방지하는 임의의 적합한 물질뿐 아니라 본 발명을 실시하기에 구조적으로 환경적으로 적합한 임의의 물질로 제조될 수 있다. 통상적인 물질은 폴리카보네이트, 폴리스티글래스(plexiglass)[폴리(메틸 메타크릴레이트)], 폴리스티렌, 아크릴 등과 같은 구조 플라스틱을 포함한다. 본 발명과 함께 사용하기 위한 추가의 적합한 물질은 본 명세서에서 더 상세히 설명된다.

[0249]

도 1c는 전극(1, 5)을 상승 및 하강시키기 위한 다른 실시양태를 도시하고 있다. 이 실시예에서, 각각의 전극의 전기 절연부(7a, 7b)는 마찰 메커니즘(13a, 13b, 13c)과 부분(7a, 7b) 사이에 존재하는 압입에 의해 적소에 유지된다. 마찰 메커니즘(13a, 13b, 13c)은 충분한 접촉이 이들 사이에 유지되는 한, 예를 들어 탄성강, 가요성

고무 등으로 제조될 수 있다.

[0250] 전극(1, 5)을 자동으로 상승시키고 그리고/또는 하강시키기 위한 바람직한 기술이 이하에 설명된다. 전원(10)은 전극(1, 5)에 임의의 적합한 전기적인 방식으로 접속될 수 있다. 예를 들어, 와이어(11a, 11b)는 부분(11a, 11b) 및 따라서 전극(1, 5) 사이의 전기 접속을 달성하는 주 목적으로 전극 훌더(6a, 6b)[및/또는 전기 절연부(7a, 7b)]의 적어도 일부에 배치될 수 있다.

[0251] 도 2a는 본 발명의 바람직한 실시예의 다른 개략도를 도시하고 있고, 여기서 본 발명의 제어 장치(20)가 전극(1, 5)에 접속되어 제어 장치(20)가 액체(3)의 표면(2)에 대해 전극(1, 5)을 원격으로(예를 들어, 다른 장치 또는 부품으로부터의 명령시에) 상승시키고 그리고/또는 하강시키게 된다. 본 발명의 제어 장치(20)는 본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명된다. 본 발명의 하나의 바람직한 구체예에서, 전극(1, 5)은 예를 들어 원격으로 하강되고 제어될 수 있고, 소프트웨어 프로그램(본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명됨)을 포함하는 적합한 제어기 또는 컴퓨터(도 2a에는 도시하지 않음)에 의해 또한 모니터링되고 제어될 수 있다. 이와 관련하여, 도 2b는 테일러 원추("T")가 전극(5)과 액체(3)의 표면[또는 유효 표면(2')]] 사이의 전기적인 접속을 위해 사용되는 것을 제외하고는, 도 2a에 도시되어 있는 것과 유사한 전극 구성을 도시하고 있다. 따라서, 도 1a, 도 1b 및 도 1c에 도시되어 있는 실시양태는 본 발명의 기술과 함께 사용하기 위한 수동 제어형 장치로 고려되어야 하는 반면, 도 2a 및 도 2b에 도시되어 있는 실시양태는 적절한 명령에 응답하여 전극(1, 5)을 원격으로 상승시키고 하강시킬 수 있는 자동 장치 또는 조립체(20)를 포함하는 것으로 고려되어야 한다. 또한, 도 2a 및 도 2b의 본 발명의 바람직한 실시예는 또한 표면(2)(본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명됨)으로부터 이격되어 전극(1)의 팀(9)[및 전극(5)의 팀(9')]]의 거리("x")의 컴퓨터 모니터링 및 컴퓨터 제어; 또는 전극(5)가 액체(3)으로/을 통하여 진행되는 유량의 컴퓨터 모니터링 및/또는 제어를 이용할 수 있다(본 명세서에서 하기에 상세하게 논의됨). 따라서, 전극(1, 5)을 상승시키고 그리고/또는 하강시키기 위한 적절한 명령은 제어기 또는 컴퓨터(도 2a에는 도시하지 않음)와 같은 적합한 제어 장치 및/또는 개별 작동기로부터 도래할 수 있다.

[0252] 도 3a는 도 2a 및 도 2b에 대부분 상응하지만, 도 3b, 도 3c 및 도 3d는 본 발명의 특정 바람직한 실시예와 연계하여 이용될 수 있는 다양한 대안적인 전극 구성을 도시하고 있다. 도 3b는 도 3a에 도시되어 있는 전극 조립체로부터 본질적으로 경면 이미지 전극 조립체를 도시하고 있다. 특히, 도 3b에 도시되어 있는 바와 같이, 액체(3)의 유동 방향에 상응하는 방향("F")에 대해, 전극(5)은 종방향("F")으로 유동할 때 유체(3)와 소통하고 전극(1)에서 생성되는 플라즈마(4)와 접촉하는 제1의 전극이다. 도 3c는 유체(3)에 배치된 2개의 전극(5a, 5b)을 도시하고 있다. 이 특정 전극 구성은 본 발명의 다른 바람직한 실시예에 상응한다. 특히, 본 명세서에서 더 상세히 설명되는 바와 같이, 도 3c에 도시되어 있는 전극 구성은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 예를 들어 도 3a 및 도 3b에 도시되어 있는 전극 구성과 조합하여 사용될 수 있다. 유사하게, 제4의 가능한 전극 구성이 도 3d에 도시되어 있다. 이 도 3d에서, 어떠한 전극(들)(5)도 도시되어 있지 않고, 오히려 단지 전극(1a, 1b)만이 도시되어 있다. 이 경우에, 2개의 조절 가능한 플라즈마(4a, 4b)는 전극 팀(9a, 9b)과 액체(3)의 표면(2) 사이에 존재한다. 거리("xa", "xb")는 각각의 거리("xa", "xb")가 전극(9a/9b)과 액체(3)의 표면(2) 사이에 플라즈마(4)가 형성될 수 있는 최대 거리를 초과하지 않는 한, 대략 동일할 수 있거나 또는 실질적으로 상이할 수 있다. 전술된 바와 같이, 도 3d에 도시되어 있는 전극 구성은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 도 3a, 도 3b 및 도 3c에 도시되어 있는 전극 구성 중 하나 이상과 조합하여 사용될 수 있다. 유체 유동 방향("F")에 대해 특정 전극 구성을 서로 조합하여 이용하는 것의 바람직함은 본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명된다.

[0253] 마찬가지로, 도 1a에 일반적으로 상응하는 수동 제어 가능한 전극 구성의 세트가 도 4a, 도 4b, 도 4c 및 도 4d에 도시되어 있는데, 이들 모두는 부분 단면도로 도시되어 있다. 구체적으로, 도 4a는 도 1a에 상응한다. 더욱이, 도 4b는 전극 구성이 도 3b에 도시되어 있는 전극 구성에서 상응하고, 도 4c는 도 3c에 상응하고, 도 4d는 도 3d에 상응한다. 본질적으로, 도 4a 내지 도 4d에 도시되어 있는 수동 전극 구성은 기능적으로 도 3a 내지 도 3d에 도시되어 있는 원격 조절 가능한(예를 들어, 컴퓨터 또는 제어기 수단에 의해 원격 제어됨) 전극 구성에 상응하여 생성된 이들 물질과 유사한 본 발명의 특정 양태에 따라 생성된 물질을 형성할 수 있다. 다양한 전극 구성 조합을 이용하는 바람직함은 본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명된다.

[0254] 도 5a 내지 도 5e는 도 1 내지 도 4(뿐 아니라 다른 도면 및 이하에 설명되는 실시예)에 도시되어 있는 전극(1)을 위한 다양한 바람직한 전극 구성의 투시도를 도시하고 있다. 도 5a 내지 도 5e에 도시되어 있는 전극 구성은 본 발명의 다양한 실시양태에 유용한 다수의 상이한 구성을 대표한다. 전극(1)에 대한 적절한 전극 선택을 위한 기준은 이들에 한정되는 것은 아니지만, 이하의 조건, 즉 매우 양호하게 규정된 팀 또는 첨단(9)에 대한 요구, 조성, 기계적 제한, 전극(1)을 포함하는 물질로부터 형상을 생성하는 능력, 전극(1)을 포함하는 물질의 상태조절(예, 열 처리 또는 어닐링), 편의성, 플라즈마(4)내에 도입된 성분, 액체(3)에 대한 영향 등을 포함한

다. 이와 관련하여, 예를 들어 도 1 내지 도 4에 도시되어 있는 전극(1)을 포함하는 소질량의 물질은 본 발명에 따른 조절 가능한 플라즈마(4)의 기준에서(본 명세서에 이하에 더 상세히 설명됨), 전극(들)(1)의 크기 및/또는 형상이 악영향을 받을 수 있는 작동 온도를 발생시킨다. 이와 관련하여, 예를 들어 전극(1)이 비교적 작은 질량을 갖고[예를 들어, 전극(들)(1)이 금으로 제조되어 약 5 g 이하의 중량을 가짐] 텁(9)으로서 매우 미세한 첨단을 포함하면, 미세한 첨단(예를 들어, 단지 수 밀리미터의 직경을 갖고 수백 내지 수천 볼트에 노출되는 얇은 와이어 또는 삼각형 형상의 금속편)이 전극(1)으로서 기능할 수 없는(예를 들면 전극(1)은 부적절하게 변형되거나 또는 용융될 수 있음) 특정 세트의 조건하에서 일부 유형의 추가의 상호작용(예를 들어, 팬과 같은 내부 냉각 수단 또는 외부 냉각 수단 등)이 결여될 가능성이 있다. 따라서, 전극(들)(1)(예를 들어, 전극을 포함하는 물질)의 조성이 예를 들어 융점, 압력 감도, 환경적인 반응에 기인하여 가능한 적합한 전극 물리적인 형상에 영향을 줄 수 있다[예를 들어, 조절 가능한 플라즈마(4)의 국부적인 환경이 전극(들)의 화학적, 기계적 및/또는 전기화학적 부식을 유발할 수 있다].

[0255] 더욱이, 본 발명의 대안의 바람직한 실시예에서, 양호하게 규정된 첨단이 텁(9)에 대하여 항상 요구되는 것은 아니라는 것을 이해하여야 한다. 이와 관련하여, 도 5e에 도시되어 있는 전극(1)은 라운딩된 텁(9)을 포함한다. 부분적으로 라운딩되거나 아크형 전극이 또한 전극(1)으로서 기능할 수 있는데, 이는 본 명세서에 도시되어 있는 본 발명의 실시양태(예를 들어, 도 1 내지 도 4 참조)에서 생성된 조절 가능한 플라즈마(4)가 라운딩된 전극 또는 더 첨예하거나 더 날카로운 특징을 갖는 전극으로부터 생성될 수 있기 때문인 것으로 이해하여야 한다. 본 발명의 발명적인 기술의 실시 중에, 이러한 조절 가능한 플라즈마는 위치 설정될 수 있거나 또는 도 5e에 도시되어 있는 전극(1)의 다양한 점을 따라 위치될 수 있다. 이와 관련하여, 도 6은 액체(3)의 표면(2)과 전극(1) 사이에서 발생하는 플라즈마(4a 내지 4g)를 위한 시작점(9)에 상응하는 다양한 점("a 내지 g")을 도시하고 있다. 따라서, 전극(1)에 상응하는 다양한 크기 및 형상이 본 발명의 교시에 따라 이용될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 또한, 본 명세서의 다양한 도면에 도시되어 있는 전극(1, 5)의 텁(9, 9') 각각은 비교적 첨예한 첨단 또는 비교적 무딘 단부로서 도시되어 있을 수 있다. 이들 전극 텁의 특정 양태가 더 개념적인 상세로 설명되지 않으면, 도면에 도시되어 있는 전극 텁(들)(9, 9')의 실제 형상은 그다지 중요하지 않을 수 있다.

[0256] 도 7a는 트로프 부재(30)에 수납된 도 2a(및 도 3a)에 도시되어 있는 것에 상응하는 전극 구성의 단면 투시도를 도시하고 있다. 이 트로프 부재(30)는 도 7a의 31로서 식별된 후방면으로부터 트로프 부재에 공급되는 액체(3)를 갖고, 유동 방향("F")은 지면으로부터 독자를 향하고 32로서 식별된 단면 영역을 향한다. 트로프 부재(30)는 여기서 단일 물질의 단일편으로서 도시되어 있지만, 함께 끼워지고 예를 들어 물질을 서로 부착하기 위한 임의의 허용 가능한 수단에 의해 고정된(예를 들어, 풀로 부착되고, 기계적으로 부착됨) 복수의 물질로 제조될 수 있다. 또한, 여기에 도시되어 있는 트로프 부재(30)는 직사각형 또는 정사각형 단면 형상을 갖지만, 각종 상이하고 그리고 더욱 바람직한 단면 형상(본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명됨)을 포함할 수도 있다. 따라서, 유체(3)의 유동 방향은 지면으로부터 독자를 향하고, 액체(3)는 본 실시양태에서는 트로프 부재(30)내의 유체(3)의 종방향 유동 방향("F")에 대해 서로 실질적으로 직렬로 배치된 전극(1, 5)의 각각을 지나 유동한다. 이는 액체(3)가 먼저 조절 가능한 플라즈마(4)와의 조절 가능한 플라즈마 상호작용(예를 들어, 조절 반응)을 경험하게 하고 이어서 상태조절된 유체(3)는 전극(5)과 상호작용한다. 이들 전극/액체 상호작용 및 전극 배치(들) 또는 트로프 부재(30)내의 전극 위치의 특정 바람직한 양태는 본 명세서의 다른 부분에서 더 상세히 설명된다.

[0257] 도 7b는 도 2a(뿐 아니라 도 3a)에 도시되어 있는 전극 구성의 단면 투시도를 도시하고 있지만, 이들 전극(1, 5)은 도 2a 및 도 3a에 도시되어 있는 전극(1, 5)에 대해 지면 상에서 90도로 회전되어 있다. 본 발명의 이 실시양태에서, 액체(3)는 전극(1)과 액체(3)의 표면(2) 사이에서 발생된 조절 가능한 플라즈마(4)와, 트로프 부재(30)의 종방향 유동 방향("F")(즉, 지면으로부터)을 따라 실질적으로 동일한 지점에서 전극(5)에 접촉한다. 액체(3)의 유동 방향은 트로프 부재(30)를 따라 종방향이고, 도 7a에서와 같이 지면으로부터 독자를 향한다. 이 전극 구성의 다양한 바람직한 양태가 본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명된다.

[0258] 도 8a는 도 7a에 도시되어 있는 동일한 실시예의 단면 투시도를 도시하고 있다. 이 실시양태에서, 도 7a에서와 같이, 유체(3)는 먼저 전극(1)과 액체(3)의 표면(2) 사이에 생성된 조절 가능한 플라즈마(4)와 상호작용한다. 그 후에, 조절 가능한 플라즈마(4)에 의해 변경되어 있는(예를 들어, 상태조절되고, 개질되거나 준비되어 있는) 플라즈마 유도된 또는 상태조절된 유체(3)는 그 후에 전극(5)과 소통하고, 따라서 다양한 전기화학적 반응이 발생되게 하는데, 이러한 반응은 본 명세서에 더 상세히 설명되는 상태{유체(3)[및 유체(3)내의 반영구 또는 영구적 성분]의 화학적 조성, pH, 물리적 또는 결정 구조, 여기된 상태(들) 등}에 의해 영향을 받는다. 대안의 실시예가 도 8b에 도시되어 있다. 이 실시양태는 본질적으로 도 3b 및 도 4b에 도시되어 있는 이들 실시양태와 일반적인 구성을 상응한다. 이 실시양태에서, 유체(3)는 먼저 전극(5)과 소통하고, 그 후에 유체(3)는 전극(1)과

액체(3)의 표면(2) 사이에 생성된 조절 가능한 플라즈마(4)와 소통한다. 이러한 실시양태에서, 유체(3)는 전극(5)과 상호작용하기 이전에 미리 변형될 수 있다.

[0259] 도 8c는 2개의 전극(5a, 5b)(도 3c 및 도 4c에 도시되어 있는 실시양태에 상응함)의 단면 투시도를 도시하고 있고, 여기서 유체(3)의 종방향 유동 방향("F")은 유체 유동 방향("F")에서 제1의 전극(5a)에 접촉하고 그 후에 제2의 전극(5b)에 접촉한다.

[0260] 마찬가지로, 도 8d는 단면 투시도이고, 도 3d 및 도 4d에 도시되어 있는 실시양태에 상응한다. 이 실시예에서, 유체(3)는 제1의 전극(1a)에 의해 생성된 제1의 조절 가능한 플라즈마(4a)와 소통하고 그 후에 유체(3)의 표면(2)과 제2의 전극(1b) 사이에 생성된 제2의 조절 가능한 플라즈마(4b)와 소통한다.

[0261] 도 9a는 단면 투시도이고 도 7b에 도시되어 있는 전극 구성(및 일반적으로, 도 3a 및 도 4a에 도시되어 있지만 그에 대해 90도 회전되어 있는 전극 구성)에 상응한다. 도 9a 내지 도 9d에 도시되어 있는 모든 전극 구성은 도시되어 있는 전극 쌍이 도 7b에서와 같이 트로프 부재(30)를 따라 실질적으로 동일한 종방향 점에 배치되어 있도록 배치된다.

[0262] 마찬가지로, 도 9b는 도 3b 및 도 4b에 도시되어 있는 전극 구성에 일반적으로 상응하고, 도 8b에 도시되어 있는 구성에 대해 90도 회전되어 있다.

[0263] 도 9c는 도 3c 및 도 4c에 일반적으로 상응하는 전극 구성을 도시하고 있고, 도 8c에 도시되어 있는 전극 구성에 대해 90도 회전되어 있다.

[0264] 도 9d는 도 3d 및 도 4d에 일반적으로 상응하는 전극 구성을 도시하고 있고, 도 8d에 도시되어 있는 전극 구성에 대해 90도 회전되어 있다.

[0265] 도 7, 도 8 및 도 9에 일반적으로 도시되어 있는 전극 구성은 유체 유동 방향("F")에 대한 전극 배향 및 위치, 트로프 부재(30)의 단면 형상 및 크기 및/또는 트로프 부재(30)내의 액체(3)의 양 및/또는 트로프 부재(30)내의 및 전극(5a/5b)내부 또는 주위 액체(3)의 양, 전극의 두께, 제공된 전극 쌍의 수 및 서로에 대한 트로프 부재(30)에서의 위치 설정뿐 아니라, 액체(3)으로의 깊이(즉, 액체(3)과 접하는 양), 액체(3)로의/를 통한 전극의 이동 속도(전극의 경우 표면 프로파일 또는 형상을 유지 또는 조절함), 전극쌍에 인가된 전원을 비롯한 다양한 특징의 함수로서 모두 상이한 결과[예를 들어, 유체(3)에 대한 상이한 상태조절 효과, 유체(3) 내에서의 상이한 pH, 상이한 나노결정 크기 및 크기 분포, 상이한 나노결정 형상 및 나노결정 형상 분포 및/또는 유체(3)에서 발견되는 성분(예, 나노결정 물질)의 양, 유체/나노결정 조합의 상이한 기능(예, 상이한 생물학적/생체촉매 효과), 상이한 제타 전위 등]을 생성할 수 있다. 추가로, 전극 조성, 크기, 특정 형상, 제공된 상이한 유형의 전극의 수, 인가된 전압, 인가되고/되거나 유체(3)에서 달성된 전류량, AC 소스(및 AC 소스 주파수 및 AC 파형 형상, 듀티 사이클 등), DC 소스, RF 소스(및 RF 소프 주파수, 듀티 사이클 등), 전극 구성 등을 모두 액체(3)가 이를 전극(1, 5)을 가로질러 접촉, 상호작용 및/또는 유동할 때 액체(3)[및/또는 액체(3) 내에서 형성되거나 또는 포함된 나노결정]의 성질 및 따라서 그로부터 생성된 물질[예를 들어, 생성된 나노결정 및/또는 혼탁액 또는 콜로이드]의 최종 성질에 영향을 미칠 수 있다. 추가적으로, 액체 함유 트로프 부재(30)는 일부 바람직한 실시양태에서 도 7, 도 8 및 도 9에 도시되어 있는 복수의 전극 조합을 포함한다. 전극 조립체는 모두 동일한 구성일 수 있거나 다양한 상이한 전극 구성(본 명세서의 다른 부분에서 더 상세히 설명됨)의 조합일 수도 있다. 더욱이, 전극 구성은 유체("F")와 순차적으로 소통할 수 있거나 유체("F")와 동시에 또는 병렬 소통할 수도 있다. 상이한 예시적인 및 바람직한 전극 구성은 본 명세서에서 이하의 추가의 도면에 도시되어 있고 그로부터 생성되는 상이한 성분(예, 나노결정 및 용액 또는 그로부터 생성되는 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드)과 함께 본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명된다.

[0266] 도 10a는 도 7, 도 8 및 도 9에 도시되어 있는 액체 함유 트로프 부재(30)의 단면도를 도시하고 있다. 이 트로프 부재(30)는 직사각형 또는 정사각형의 것에 상응하는 단면을 갖고, 전극(도 10a에는 도시하지 않음)은 그 내부에 적합하게 위치될 수 있다.

[0267] 마찬가지로, 액체 함유 트로프 부재(30)에 대한 다수의 추가의 대안의 단면 실시양태가 도 10b, 도 10c, 도 10d 및 도 10e에 도시되어 있다. 도 10a 내지 도 10e의 각각에 도시되어 있는 바람직한 실시양태에 대한 거리("S" 및 "S'")는 예를 들어 약 0.25" 내지 약 6"(약 0.6 cm 내지 15 cm)로 측정된다. 거리("M")는 약 0.25" 내지 약 6"(약 0.6 cm 내지 15 cm)의 범위내이다. 거리("R")는 약 1/2" 내지 약 7"(약 1.2 cm 내지 약 17.8 cm)의 범위내이다. 이를 실시양태(뿐 아니라 대표적인 대안 실시양태가 본 발명의 개시 내용의 경계 및 범위에 있는 추가의 구성)는 본 발명의 다른 구체예와 조합하여 이용될 수 있다. 액체 함유 트로프 부재(30)의 각각에 포함된 액

체(3)의 양은 깊이("d")의 함수일 뿐 아니라 실제 단면의 함수라는 것을 주목해야 한다. 간략하게, 전극(들)(1, 5)에 그리고 둘레에 존재하는 유체(3)의 양은 액체(3) 뿐 아니라 액체(3)와 전극(5)의 전기화학적 상호작용(들)에 대한 조절 가능한 플라즈마(4)의 하나 이상의 효과에 영향을 미칠 수 있다. 추가로, 전극(들)(1 및 5)내에서 그리고 그 주위에서의 액체(3)의 유량은 또한 생성된 콜로이드 또는 혼탁액에서 형성된 나노결정의 다수의 성질에 영향을 미칠 수 있다. 이들 효과는 액체(3)에 대한 조절 가능한 플라즈마(4) 상태조절 효과[예를 들어, 플라즈마 전기장 및 자기장의 상호작용, 플라즈마의 전기화학적 방사선의 상호작용, 액체 중의 다양한 화학종(예를 들어, 루이스 산, 브뢴스테드-로우리 산)의 생성, pH 변화, 액체의 온도 변화(예, 더 느린 액체 흐름은 형성된 나노결정의 크기/형상 등과 같은 생성된 최종 생성물에 바람직하게 영향을 미칠 수 있는 전극(1/5)과 함께 또는 이의 주위에서의 체류 시간 또는 더 긴 접촉 및/또는 더 높은 액체 온도를 생성할 수 있음]뿐 아니라 액체(3)와 조절 가능한 플라즈마(4)의 상호작용 또는 농도를 포함한다. 유사하게, 액체(3)상의 전극(5)의 다수의 구체예(예를 들어, 전기화학적 상호작용)의 영향은 또한 적어도 부분적으로는 전극(들)(5)에 병치된 액체의 양의 함수이다. 이들 요인 모두는 액체(3)에서 성장하는 나노결정의 성장 및 핵형성 사이에 존재하는 균형에 영향을 미칠 수 있으며, 그리하여 예를 들면 입자 크기 및 크기 범위 조절 및/또는 입자 형상 및 형상 범위 조절을 생성한다.

[0268] 추가로, 강한 전기장 및 자기장 농도가 또한 액체(3)와 플라즈마(4)의 상호작용에 영향을 미칠 뿐 아니라 액체(3)와 전극(5)의 상호작용에 영향을 미칠 것이다. 이들 중요한 상호작용의 일부 중요한 구체예는 본 명세서에서 이하에 더 상세히 설명된다. 또한, 트로프 부재(30)는 그 전체 종방향 길이를 따라 하나 초과의 단면 형상을 포함할 수 있다. 트로프 부재(30)의 종방향 길이를 따른 다수의 단면 형상의 포함은 예를 들어, 본 명세서에서 설명되는(본 명세서의 다른 부분에서 더 상세히 설명됨) 본 발명의 실시양태에 의해 생성되는 장 또는 농도 또는 반응 효과의 변경을 초래할 수 있다. 또한, 트로프 부재(30)는 선형 또는 "I-형"이 아닐 수도 있고, 오히려 "Y-형" 또는 "ψ-형"일 수 있는데, "Y"(또는 "ψ")의 각각의 부분은 상이한(또는 유사한) 단면 형상 및/또는 치수의 세트 및/또는 여기서 발생하는 반응 조건의 세트를 갖는다.

[0269] 또한, 트로프 부재(30) 내로 입력된 액체(3)의 초기 온도는 또한 본 명세서의 개시 내용에 따라 제조된 생성물의 다양한 특성에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 액체(3)의 상이한 온도는 나노결정 크기(들) 및 나노결정 형상(들), 다양한 형성된 성분(예를 들어, 일시적인, 반영구적인 또는 영구적인 성분)의 농도 또는 양, pH, 제타 전위 등에 영향을 미칠 수 있다. 마찬가지로, 트로프 부재(30)의 적어도 일부 또는 실질적으로 전체를 따른 온도 제어는 바람직한 효과를 가질 수 있다. 예를 들어, 국부화된 냉각을 제공함으로써, 형성된 생성물의 최종 특성(예, 나노결정 크기(들) 및/또는 나노결정 형상(들))이 제어될 수 있다. 이의 프로세싱중에 바람직한 액체(3) 온도는 어는점 내지 비점, 더욱 통상적으로는 실온 내지 비점, 더더욱 통상적으로는 약 40°C 내지 98°C, 보다 통상적으로는 50°C 내지 98°C이다. 이러한 온도는 예를 들면 프로세싱 장치의 다양한 부위에서 또는 그 부근에 위치하는 냉각을 위한 통상의 수단에 의하여 제어될 수 있다.

[0270] 추가로, 특정 프로세싱 인핸서가 또한 액체(들)(3)에 첨가되거나 그와 혼합될 수 있다. 프로세싱 인핸서는 고체 및 액체(및 일부 경우에 기체) 모두를 포함한다. 프로세싱 인핸서(들)는 특정 프로세싱 장점 및/또는 바람직한 최종 생성물 특징을 제공할 수 있다. 프로세싱 인핸서(들)의 일부 부분은 예를 들어 본 발명의 전기화학 성장 프로세스에서 바람직한 시드 결정(예를 들면 바람직한 시드 결정을 촉진하거나 또는 핵형성 부위의 생성에 관여함) 및/또는 결정 면 성장 촉진제/억제제로서 기능하거나 영향을 미치거나 또는 그의 일부가 될 수 있거나 또는, 본 발명의 전기화학 프로세스에서 전류 또는 전원 조절체로서 단순히 작용할 수 있다. 이러한 프로세싱 인핸서는 또한 전극(1/5 및/또는 5/5) 사이의 전류 및/또는 전압 조건에 바람직한 영향을 미칠 수 있다.

[0271] 바람직한 프로세싱 인핸서는 중탄산나트륨이다. 기타의 프로세스 인핸서의 예는 탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 인산3나트륨, 인산2나트륨, 인산모노나트륨, 인산칼륨 또는 카본산의 기타의 염 등이다. 추가의 프로세스 인핸서는 나트륨 또는 칼륨의 중아황산염 또는 아황산염을 비롯한 염일 수 있다. 특정한 조건하에서의 의학적 적용예를 위한 금 나노결정을 생성하기 위한 기타의 프로세스 인핸서는 나트륨 또는 칼륨을 비롯한 기타의 염 또는 본 명세서에 기재된 전기화학 성장 프로세스를 돋는 임의의 물질이 될 수 있으며; 임의의 물질은 금 나노결정의 표면으로 또는 표면상에 실질적으로 투입되지 않으며, 나노결정을 포함하는 혼탁액 또는 나노결정에 독성을 부여하지 않는다. 프로세싱 인핸서는 본 명세서에 개시된 전기화학 반응중 1 이상을 도울 수 있고/있거나, 본 명세서의 교시내용에 의하여 형성된 생성물에서의 1 이상의 바람직한 성질을 달성하는 것을 도울 수 있다.

[0272] 예를 들어, 특정 프로세싱 인핸서는 포지티브 이온(양이온) 및 네거티브 이온(음이온)으로 해리될 수 있다. 음이온 및/또는 양이온은 액체 조성, 이온의 농도, 인가된 장, 인가된 장의 주파수, 인가된 장의 과형, 온도, pH, 제타 전위 등에 따라, 반대로 하전된 전극에 대향하여 조종되거나 이동할 수 있다. 상기 이온이 이러한 전극에

또는 그 부근에 위치될 때, 이온은 전극(들) 및/또는 이러한 전극(들)에 또는 그 부근에 배치된 다른 성분(들)과의 하나 이상의 반응에 참여할 수 있다. 종종 이온은 전극에서 하나 이상의 물질과 반응할 수 있다[예를 들어,  $\text{NaCl}$ 이 프로세싱 인핸서로서 사용될 때, 다양한 금속 클로라이드( $\text{MCl}$ ,  $\text{MCl}_2$  등)가 형성될 수 있음]. 이러한 반응은 일부 경우에 바람직할 수 있거나 또는 다른 경우에 바람직하지 않을 수 있다. 추가로, 종종 전극들 사이의 용액에 존재하는 이온은  $\text{MCl}$ ,  $\text{MCl}_2$  등과 같은 생성물을 형성하도록 반응하지 않을 수 있고, 오히려 전극에 의해 제공된 물질로부터 "성장된" 금속 나노-결정을 형성하도록 전극내의(또는 전극 부근의) 물질에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 특정 금속 이온은 전극(5)으로부터 액체(3)에 진입할 수 있고 함께 모여져서(예를 들어, 핵형성되어) 액체(3)에 성분(예를 들어, 이온, 나노입자 등)을 형성하게 할 수 있다.

[0273]

금의 경우에, 불순물(예컨대 유기 불순물)이 이와 같은 성장을 억제 또는 방해하지 않는 한 결정 성장이 발생될 수 있는 다양한 확장된 표면 평면이 이용 가능하다. 금은 면심 입방(fcc) 구조를 갖는 것으로 알려졌는데, 본 발명의 방법에 의하여 성장한 금 나노결정은 단일 결정이 아니며, 통상적으로 쌍을 이루어 각종 바람직하며 그리고 반응성이 큰 나노결정질 형상 또는 형상 분포를 생성한다. 예를 들어, 단결정 표면 {111}, {100} 및 {110}은 가장 빈번하게 연구되고 양호하게 이해되는 표면 중에 있다. 전기화학 결정 핵형성 성장 프로세스 중의 이온[예를 들어, 전극(5)에 의해 첨가되거나 또는 공여됨]과 같은 특정 종의 존재는 이러한 확장된 표면의 하나 이상의 존재 또는 부재에 영향을 미칠 수 있다(예를 들어, 핵형성되고 그리고/또는 특이적으로 형성된 나노결정 또는 나노결정 형상 분포를 촉진시킴). 특정 장 조건 하에서의 특정 이온(예, 음이온)은 다른 형상에 대한 특정 나노결정의 형상(예, 기타의 형상, 예컨대 4면체, 20면체, 8면체에 대한 더 많은 10면체 형상; 또는 기타의 결정질 형상에 대한 특정한 결정질 형상의 조합(들) 등)의 존재를 초래할 수 있는 다른 결정 표면에 대한 더 많은 {111} 확장된 면 또는 표면의 존재를 도울 수 있다. 상기 면, 결정 형상(예, 6각형 면, 8면체, 4면체 및 오각쌍뿔(즉, 10면체)) 및/또는 결정 크기 또는 상기 면을 포함하는 확장된 결정 면의 존재 또는 부재(예, 상대적 양)를 조절함으로써, 나노결정 형상은 상대적으로 제어될 수 있다. 나노결정의 크기 및 형상(뿐 아니라, 나노결정의 표면 성질)의 제어는 생물학적 시스템을 비롯한 각종 시스템에서 그의 작용(들)을 조절할 수 있다.

[0274]

구체적으로, 특정한 공간 확장된 저 지수 결정 면을 포함하는 특정한 나노결정질 형상(또는 형상 분포)의 존재는 상이한 반응(예, 상이한 반응(예, 상이한 생체촉매적 및/또는 생체물리적 반응을 야기하고/하거나 상이한 생물학적 신호전달 경로가 성형된 나노입자의 부재에 대하여 활성/불활성이 되도록 할 수 있음) 및/또는 실질적으로 동일한 조건하에서 선택적으로 발생되도록 하는 상이한 반응을 야기할 수 있다. 금 나노입자(예, 오각형 쌍뿔 구조 또는 10면체 또는 {111} 면을 포함하는 4면체)의 하나의 결정질 형상은 한 세트의 반응이 발생되도록 할 수 있는 반면(예, 특정한 단백질 또는 동족체에 결합되고/되거나 단백질 또는 시토킨의 특정한 생물학적 신호전달 경로에 영향을 미침), 상이한 결정 형상(예, 동일하거나 또는 상이한 결정 면, 예컨대 {111} 또는 {100}을 포함하는 8면체)은 상이한 반응 종말점(예, 상이한 생체촉매적 또는 신호전달 경로 효과)을 초래할 수 있다. 보다 극적으로는, 임의의 확장된 결정 성장 면의 결여는 구체 형상의 나노입자(예, 예컨대 통상적인 균질한 화학적 환원 방법에 의하여 생성된 것)를 초래하여 나노입자의 성능에 상당한 영향을 미친다(예, 확장된 면 나노결정에 대하여). 성능에서의 이와 같은 차이는 상이한 표면 플라스몬 공명 및/또는 이러한 공명의 강도로 인하여 발생할 수 있다. 그래서, 양(예, 농도), 나노결정 크기, 특정한 확장된 성장 결정 면의 존재 또는 부재 및/또는 나노결정질 형상 또는 형상 분포(들)를 조절함으로써, 특정한 반응(예, 생물학적 반응 및/또는 생물학적 신호전달 경로)이 바람직하게 영향을 미치고/미치거나 제어될 수 있다. 이러한 제어는 특정한 생물학적 반응 및/또는 신호전달 경로(본 명세서의 하기 부분에 논의됨)의 작용이 되는 각종 상이한 질환 또는 증상의 예방 및/또는 치료를 초래할 수 있다.

[0275]

추가로, 특정한 프로세싱 인핸서는 또한 하전 담체로서 작용할 수 있는 물질을 포함할 수 있으나, 그 자체는 이온이 되지는 않는다. 구체적으로, 본 명세서에 개시된 전기화학 프로세싱 기법에 의하여 현장내에서 형성되거나(예, 불균질한 또는 균질한 핵형성/성장) 또는 투입된 금속계 입자는 또한 하전 담체, 결정 핵형성제 및/또는 성장 촉진제로서 작용할 수 있으며, 이는 각종 상이한 결정질 형상(예, 6각형 면, 8면체, 사면체, 오각형 쌍뿔(10면체) 등)의 형성을 초래할 수 있다. 다시 한번, 특정한 입자 결정 크기, 상기 결정의 확장된 결정 면 및/또는 형상 또는 형상 분포의 존재는 바람직하게는 특정한 반응(예, 특정한 단백질 또는 단백질 동족체로의 결합 및/또는 특정한 생물학적 신호전달 경로, 예컨대 염증성 경로 또는 프로테아좀 경로에 영향)이 발생하도록 영향을 미칠 수 있다. 추가로, 본 발명의 프로세싱 인핸서는 통상의 환원 화학 기법에 사용되는 통상의 유기계 분자를 의도하지는 않았으므로, 상기 화학적 환원제 (또는 첨가된 계면활성제)의 결여라는 것은 본 발명에서의 성장한 나노결정의 표면이 통상의 환원 화학 접근법에 의하여 형성된 나노입자에 비하여 매우 "깨끗하다"라는 것을 의미한다. 용어 "깨끗한"을 나노결정 표면에 관하여 사용하거나 또는 어구 "유기 불순물 또는 필름"(또는 유사

한 상)이 실질적으로 없는"을 사용할 경우, 이는 형성된 나노결정이 (1) 나노결정의 작용을 변경시키고/시키거나, (2) 상당한 부분(예, 결정의 25% 이상 또는 보다 통상적으로 결정의 50% 이상)을 도포하는 층, 표면 또는 필름을 형성하는 표면에 부착 또는 접착되는 화학적 성분을 갖지 않는다는 것을 의미하는 것으로 이해하여야 한다. 바람직한 실시양태에서, 나노결정 표면은 그의 작용성을 실질적으로 변경시키는 임의의 유기 오염물이 완전하게 없다. 추가로, 본 발명의 나노결정으로의 결합을 야기하며 그리고 본 발명의 나노결정의 작용에 실질적으로 또는 불리하게 영향을 미치지 않는 부수적인 성분은 여전히 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 이해하여야 한다. 유기 불순물 또는 필름이 완전하게 없는 나노결정의 예는 본 발명의 실시예 5에 제시되어 있다.

[0276] 첨가된 화학물질(예, 유기물)의 결여는 금 원자의 성장이 확장된 결정 면으로 진행되어 신규한 결정질 형상 분포를 생성하며, 또한 나노결정의 생체내 기능에 영향을 미친다(예, 예를 들면 혈청 중의 나노입자/나노결정 주위에서 형성되는 단백질 코로나에 영향을 미친다). 예를 들면, 그러나 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니라, 단백질 코로나 형성을 나노입자/나노결정 생체내의 위치를 조절할 뿐 아니라, 나노입자/나노결정 표면에서 또는 표면 부근에서 단백질의 단백질 풀딩을 조절할 수 있다. 성능면에서의 이와 같은 차이는 표면 하전, 표면 플라스몬 공명, 에파택셜 효과F, 표면 이중층, 영향의 구역 및 기타를 비롯한(이에 한정되지 않음) 요인에 의할 수 있다.

[0277] 추가로, 일단 시드 결정이 프로세스에서 발생되고/되거나 확장된 결정 면의 세트가 성장되기 시작하거나(예, 균질한 핵형성) 또는 시드 결정이 별도로 제공되면(예, 불균질한 핵형성), 형성된 입자(예, 금속 원자)가 전기화학 프로세스에서 1 이상의 전극에서 또는 그 부근에서 체류하게 되는 시간의 양은 시간의 함수로서 나노결정의 크기의 증가를 초래할 수 있다(예, 금속 원자는 금속 나노결정으로 집합될 수 있으며, 액체 중의 특정한 유기 성분에 의하여 지연되지 않을 경우, 이들은 각종 형상 및 크기로 성장될 수 있다). 결정 핵형성/성장 조건이 존재하는 시간의 양은 성장된 나노결정의 형상(들) 및 크기(들)를 조절할 수 있다. 따라서, 전극에서/부근에서의 체류 시간, 액체 유량(들), 트로프 단면 형상(들) 등 모두는 본 명세서에서 논의한 바와 같이 나노결정 성장 조건에 기여한다.

[0278] 바람직한 실시양태에서, 오각쌍뿔의 비율은 적어도 약 5% 또는 약 5% 내지 35% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 10% 또는 약 10% 내지 35% 범위내, 더더욱 통상적으로 적어도 약 15% 또는 약 15% 내지 35% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 25% 및 일부 경우에서 적어도 약 30%이다.

[0279] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 4면체의 비율은 적어도 5% 또는 약 5% 내지 35% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 10% 또는 약 10% 내지 35% 범위내, 더더욱 통상적으로 적어도 약 15% 또는 약 15% 내지 35% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 25% 및 일부 경우에서 적어도 약 30%이다.

[0280] 추가로, 오각쌍뿔 및 4면체의 조합은 적어도 약 15% 또는 약 15% 내지 50% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 20% 또는 약 20% 내지 50% 범위내, 더더욱 통상적으로 적어도 약 30% 또는 약 30% 내지 50% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 35% 및 일부 경우에서 적어도 약 45%이다.

[0281] 추가로, 오각쌍뿔, 4면체, 8면체 및 6각형의 조합은 적어도 약 50% 또는 약 50% 내지 85% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 60% 또는 약 60% 내지 85% 범위내, 더더욱 통상적으로 적어도 약 70% 또는 약 70% 내지 85% 범위내, 더욱 통상적으로 적어도 약 70% 및 일부 경우에서 적어도 약 80%이다.

[0282] 본 발명의 다수의 바람직한 실시양태에서, 하나 이상의 AC 소스가 이용된다. 하나의 전극 상에서 "+" 극성으로부터 동일한 전극 상에서 "-" 극성으로의 변화율은 헤르츠, Hz, 주파수 또는 초당 사이클로서 알려져 있다. 미국에서, 표준 출력 주파수는 60 Hz인 반면, 유럽에서 주로 50 Hz이다. 본 발명의 실시예에서 제시된 바와 같이, 주파수는 또한 본 명세서에 개시된 전기화학적 기법에 따라 형성된 결정의 크기 및/또는 형상에 영향을 미칠 수 있다. 바람직한 주파수는 5 내지 1,000 Hz, 보다 통상적으로 20 내지 500 Hz, 심지어 보다 통상적으로 40 내지 200 Hz, 더더욱 통상적으로 50 내지 100 Hz이다. 예를 들어 그리고 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니라, 핵형성되거나 또는 성장하는 결정은 우선 예를 들면 상이한 끌어당기는 하전으로 인하여 그 자체(또는 결정(들))을 형성하는데 참여하는 결정 성장 성분, 예컨대 이온 또는 원자)에 가해지는 인력을 가진 후, 상기 성분에 가해지는 반발력(예, 유사한 하전 반발로 인하여)을 갖게 된다. 이와 같은 요인은 또한 입자 크기 및/또는 형상에 영향을 미칠 뿐 아니라, 나노결정 표면에서 상기 침가된 화학적 종이 없게 되는 환원제 또는 계면활성제(예, 종래의 환원 화학 기법에 참여하기 위하여 첨가되어야만 하는 것) 없이 결정이 형성되도록 하여 형성되는 신규한 나노결정의 핵형성 및/또는 결정 성장에서 상당한 역할을 한다. 성장된 나노결정의 표면상의 유기계 코팅의 결여는 이의 생물학적 작용을 변경(그리고 일부의 경우에는 제어)한다.

- [0283] 게다가, 특정한 주파수에 사용되는 특정한 과형은 또한 나노결정 성장 조건에 영향을 미치며, 그리하여 나노결정 크기(들) 및/또는 형상(들)에 영향을 미치게 된다. 미국에서는 60Hz의 표준 AC 주파수를 사용하는데, 이는 또한 "사인" 과의 표준 과형을 사용한다. 본 발명의 실시예에서 제시한 바와 같이, 사인파로부터 네모파 또는 삼각파로의 과형의 변경은 또한 나노결정 결정화 조건에 영향을 미치며, 그리하여 생성된 나노결정 크기(들) 및 형상(들)에 영향을 미친다. 바람직한 과형의 예로는 사인파, 네모파 및 삼각파를 들 수 있으나, 혼성 과형도 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주하여야 한다.
- [0284] 추가로, 본 명세서에 개시된 신규한 전기화학 기법에서 인가되는 전압은 또한 나노결정 크기(들) 및 형상(들)에 영향을 미칠 수 있다. 바람직한 전압 범위는 20 내지 2000 볼트이며, 더욱 바람직한 전압 범위는 50 내지 1,000 볼트이며, 더더욱 바람직한 전압 범위는 100 내지 300 볼트이다. 전압 이외에, 이들 전압과 함께 사용된 전류량 범위는 통상적으로 0.1 내지 10 Amp이며, 더욱 바람직한 전류량 범위는 0.1 내지 5 Amp이고, 더더욱 바람직한 전류량 범위는 0.4 내지 1 Amp이다.
- [0285] 추가로, 본 명세서에 개시된 신규한 전기화학 기법에서 인가된 각각의 과형에 대하여 사용된 "듀티 사이클"은 또한 나노결정질 크기(들) 및 형상(들)에 영향을 미칠 수 있다. 이와 관련하여, 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, 전극이 양으로 바이어스되어 있는 시간의 양은 반응의 1차 세트를 초래할 수 있으며, 상이한 반응 세트는 전극이 음으로 바이어스되어 있을 때 발생할 수 있다. 전극이 양으로 또는 음으로 바이어스되어 있을 때의 시간의 양을 조절함으로써, 성장된 나노결정의 크기(들) 및/또는 형상(들)은 조절될 수 있다. 추가로, 전극이 + 또는 -로 전환되는 비율은 또한 과형 형상의 함수가 되며, 또한 나노결정 크기(들) 및/또는 형상(들)에 영향을 미친다.
- [0286] 온도는 또한 중요한 역할을 한다. 본 명세서에 개시된 바람직한 실시예의 몇몇에서, 물의 비등점 온도는 금 나노결정이 핵형성 및 성장하는 프로세싱 용기의 적어도 일부분에 접근된다. 예를 들어, 본 명세서에서 연속적 프로세싱 실시예에서의 출력수 온도는 약 60°C 내지 99°C의 범위이다. 그러나, 본 명세서에서 논의한 바와 같이, 상이한 온도 범위 또한 바람직하다. 온도는 최종 생성물(예, 나노결정의 크기 및/또는 형상) 뿐 아니라 최종 생성물의 양(즉, 혼탁액 또는 콜로이드에서의 나노결정의 ppm 레벨)에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 다양한 알려진 기술(본 명세서의 이하의 실시예의 일부에서 개시된 바와 같이)에 의해 트로프 부재(30)내의 액체(3)를 냉각하는 것이 가능하지만, 본 명세서의 다수의 실시예는 액체(3)를 냉각하지 않고 그 프로세싱 중에 액체(3)의 일부의 증발을 초래한다.
- [0287] 도 11a는 투입구 부분 또는 투입구 단부(31) 및 배출구 부분 또는 배출구 단부(32)를 포함하는 도 10b에 도시되어 있는 실질적으로 모든 트로프 부재(30)의 일 실시예의 투시도를 도시하고 있다. 본 명세서의 다른 도면에 설명된 유동 방향("F")은 단부(31)에서 또는 단부(31) 부근에서 진입하여[예를 들어, 투입구 부분(31)에서 또는 투입구 부분(31) 부근에서 트로프 부재(30) 내로 유체를 전달하기 위한 적절한 수단을 이용하여] 출구 단부(32)를 통해 트로프 부재(30)를 나오는 액체에 상응한다. 도 11b에는 트로프 부재(30)에 착탈 가능하게 부착된 3 종의 제어 장치(20a, 20b 및 20c)를 포함하는 도 11a의 트로프 부재(30)를 도시한다. 전극(1) 및/또는 전극(5)을 포함하는 제어 장치(20a, 20b 및 20c)의 상호작용 및 작동은 본 명세서에서 차후에 논의된다. 그러나, 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 제어 장치(20)가 트로프 부재(30)를 따라 상이한 위치에 배치될 수 있도록 제어 장치(20)는 트로프 부재(30)의 상부 부분에 착탈 가능하게 부착될 수 있으며, 그리하여 특정한 프로세싱 변수, 생성된 성분(예, 나노결정의 크기 및 형상), 생성된 성분뿐 아니라, 이로부터 생성되는 나노결정(들)/유체(들)의 반응성에 영향을 미칠 수 있다.
- [0288] 도 11c는 대기 제어 장치 커버(35')의 투시도를 도시한다. 대기 제어 장치 또는 커버(35')는 전극(들)(1 및/또는 5)에 제어 가능하게 부착된 복수의 제어 장치(20a, 20b 및 20c)에 부착된다. 커버(35')는, 임의의 전극(들)(1)과 액체(3)의 표면(2) 사이에서 형성된 임의의 조절 가능한 플라즈마(4)가 전압, 전류, 전류 밀도, 극성 등(본 명세서에서 보다 상세하게 논의된 바와 같음)뿐 아니라, 조절된 대기(또한 본 명세서에서 보다 상세하게 논의된 바와 같음)의 함수가 되도록 트로프 부재(30)의 종방향의 실질적인 부분(예, 50% 초과)을 따라 그리고/ 또는 그 내부에서 대기를 제어할 수 있는 능력을 제공하고자 한다.
- [0289] 도 11d는 트로프 부재(30)를 지지할 뿐 아니라 제어 장치(20)(도 11d에는 도시하지 않음)를 지지하기 위한(적어도 부분적으로) 추가의 지지 수단(34)(예를 들어, 그 외부 부분에)을 포함하는 도 11c의 장치를 도시하고 있다. 다양한 상세 내용은 예를 들어 트로프 부재(30), 대기 제어부(들)[예를 들어, 커버(35') 및 외부 지지 수단[예를 들어, 지지 수단(34)]과 관련하여 변경될 수 있고, 이들 모두는 본 발명의 개시 내용의 경계 및 범위에 있는 것으로 고려되어야 한다는 것으로 이해하여야 한다.

- [0290] 도 11e는 트로프 부재(30)를 위한 대안적인 구성을 도시하고 있다. 구체적으로, 트로프 부재(30)는 투시도로 도시되어 있고, "Y형"이다. 구체적으로, 트로프 부재(30)는 상부 부분(30a, 30b) 및 하부 부분(30o)을 포함한다. 마찬가지로, 입구(31a, 31b)가 출구(32)와 함께 제공된다. 부분(30d)은 부분(30a, 30b)이 부분(30o)과 만나는 지점에 상응한다.
- [0291] 도 11f는 도 11e의 부분(30d)이 더욱 명확한 혼합 구역(30d')으로서 제시되어 있는 것을 제외하고, 도 11e에 도시한 동일한 "Y-형상의" 트로프 부재를 도시한다. 이와 관련하여, 예를 들면 부분(30a, 30b 및/또는 30c) 중 하나 또는 전부에서 액체(3) 중에 제조 또는 생성되는 특정한 성분은 지점(30d)(또는 30d')에서 함께 혼합되는 것이 바람직할 수 있다. 이와 같은 혼합은 도 11e에 제시된 교차부(30d)에서 자연적으로 발생할 수 있거나(예, 특정한 또는 특수 구역(30d')이 필요하지 않을 수 있음) 또는, 부분(30d')에서 더욱 특정하게 조절될 수 있다. 부분(30d')은 임의의 유효 형상, 예컨대 사각형, 원형, 직사각형 등의 형상을 가질 수 있으며, 트로프 부재(30)의 다른 부분에 대하여 동일하거나 또는 상이한 깊이를 가질 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 이와 관련하여, 부위(30d)는 혼합 구역 또는 차후의 반응 구역이 될 수 있거나 또는 프로세싱 인핸서가 첨가될 수 있는 구역이 될 수 있다. 교차부(30d 및 30d')에 대한 상세한 설명은 본 명세서에서 차후에 논의된다.
- [0292] 도 11g 및 도 11h는 "ψ형" 트로프 부재(30)를 도시하고 있다. 구체적으로, 새로운 부분(30c)이 추가되어 있다. 도 11g 및 도 11h의 다른 특징은 도 11e 및 도 11f에 도시되어 있는 이를 특징과 유사하다.
- [0293] 각종 상이한 형상 및/또는 단면은 트로프 부재(30)에 대하여 존재할 수 있으며, 이의 임의의 것은 각종 설계 및 제조 고려 사항에 의하여 발생되는 것으로 이해하여야 한다. 예를 들면, 부분(들)(30a, 30b 및/또는 30c)에서 생성된 1 이상의 성분은 일시적일 수 있거나(예, 시드 결정 또는 핵형성 지점) 및/또는 반영구적일 수 있다(예, 콜로이드중에 존재하는 성장된 나노결정). 예를 들면 부분(30a)에서 생성된 이와 같은 성분(들)이 예를 들면 부분(30d)에서 생성된 1 이상의 성분과 바람직하게 그리고 조절 가능하게 반응될 경우, 이러한 혼합으로부터 생성되는 최종 생성물(최종 생성물의 성질)은 부분(30a 및 30b)에서 형성된 성분이 함께 혼합될 경우의 함수가 될 수 있다. 또한, 구역(30d)(또는 30d')으로 투입되는 액체의 온도는 특정의 바람직한 프로세싱 조건 및/또는 최종 생성물의 바람직한 성질을 최대로 하고/하거나, 특정한 바람직하지 않은 생성물을 최소로 하기 위하여 모니터/제어될 수 있다. 추가로, 프로세싱 인핸서는 부분(30a, 30b, 30c, 30d(30d') 및/또는 30o)(또는 트로프 부재(30)에서 임의의 선택된 지점 또는 부분에서) 중 1 이상에서 선택적으로 사용될 수 있다.
- [0294] 도 12a는 각종 국소화된 기체를 사용하여 예를 들면 액체(3)의 표면(2) 및 전극(1) 사이에서 조절 가능한 플라즈마(4) 중의 특정 성분을 제어 및/또는 영향을 미칠 뿐 아니라 전극(들)(5)에서 및/또는 그 주위에서 조절 가능한 전기화학 반응에 영향을 미치도록 전극 세트(1 및/또는 5) 주위의 국소 대기를 조절하기 위한 수단으로서 작용하는 국소 대기 제어 장치(35)의 투시도를 도시한다. 대기 제어 장치(35)에 제시된 스로우(through)-정공(36 및 37)은 장치(35)내의 그리고 이를 통한 외부 소통을 허용하기 위하여 제공된다. 특히, 정공 또는 투입구(37)는 장치(35)의 내부로 투입하고자 하는 임의의 기체 종에 대한 투입 연결로서 제공된다. 정공(36)은 전극이 예를 들면 장치(35)의 상부에 위치하는 제어 장치(20)에 연결되는 것을 통하여 확장되는 전극(1 및/또는 5)에 대한 소통 포트로서 제공된다. 투입구(37)를 통하여 투입된 기체는 단순히 국소 외부 대기에 대한 양의 압력에서 제공될 수 있으며, 이러한 부분이 예를 들면 액체(3)의 표면(2) 아래에서 적어도 부분적으로 가라앉도록 할 때 장치(35)의 부분(39a 및/또는 39b)의 주위에서의 기포 발생을 비롯한(이에 한정되지 않음) 임의의 적절한 수단 또는 경로에 의하여 일탈되도록 할 수 있다. 대안으로, 2차 정공 또는 배출구(도시하지 않음)는 대기 제어 장치(35)내에서 제공될 수 있다. 일반적으로, 부분(39a 및 39b)은 전극 세트(1 및/또는 5)의 주위에서 국소 대기를 형성하도록 표면(2)이 밀봉부의 일부로서 효과적으로 작용하도록 액체(3)의 표면(2)을 파괴할 수 있다. 양의 압력의 소정 기체가 투입구 포트(37)를 통하여 투입될 때, 작은 기포는 예를 들면 부분(39a 및/또는 39b)을 통하여 기포를 발생할 수 있다. 대안으로, 기체는 대기 제어 장치(35), 예컨대 트로프 정공(36)에서 적절한 배출구를 통하여 배출될 수 있다.
- [0295] 도 12b는 지지 하우징(34)내에 수납된 트로프 부재(30)의 전면에서 제1의 대기 제어 장치(35a)의 투시도를 도시한다. 2차 대기 제어 장치(35b)는 이의 표면에 위치하는 제어 장치(20)를 포함하며 이를 나타낸다. "F"는 트로프 부재(30)를 통하여 액체의 종방향 흐름을 나타낸다. 필요할 경우, 상이한 전극 세트(1 및/또는 5)의 주위에서 국소 제어된 대기(들)(예, 실질적으로 동일한 화학적 성분, 예컨대 공기 또는 질소 또는 실질적으로 상이한 화학적 성분, 예컨대 헬륨 및 질소)가 달성될 수 있다.
- [0296] 도 13은 전체 트로프 부재(30) 및 지지 수단(34)이 대기 제어 장치(38)내에 수용되는 대안의 대기 제어 장치(38)의 투시도를 도시한다. 이러한 경우에는, 예를 들면 기체 투입구(37)(37')는 기체 배출구(들)(37a)(37a')와

함께 제공될 수 있다. 대기 제어 장치(38)상에서의 기체 투입구(들)(37)(37') 및 기체 배출구(들)(37a)(37a')의 정확한 배치가 중요할 뿐 아니라, 이에 수용된 대기의 성분도 또한 중요하다. 이와 관련하여, 기체가 공기보다 더 무겁거나 또는 공기보다 더 가벼울 경우, 투입구 및 배출구의 위치는 이에 따라 변경될 수 있다. 이러한 요인의 구체예는 본 명세서에서 차후에 논의한다.

[0297] 도 14는 본 발명의 일부 바람직한 실시예의 교시내용에 따라 사용된 일반적인 장치의 개략도를 도시한다. 특히, 도 14는 그 내부에 액체(3)를 포함하는 트로프 부재(30)의 측면 개략도를 도시하고 있다. 트로프 부재(30)의 상부에는 본 실시양태에서는 탈착 가능하게 부착된 복수의 제어 장치(20a 내지 20d)가 있다. 제어 장치(20a 내지 20d)는 물론 본 발명의 다양한 실시양태를 실시할 때 적소에 영구적으로 고정될 수 있다. 제어 장치(20)[및 상응 전극(들)(1 및/또는 5) 뿐 아니라 이러한 전극의 구성(들)]의 정확한 수 및 제어 장치(20)[및 상응 전극(1 및/또는 5)]의 위치 또는 배치는 본 명세서에서 더욱 상세하게 논의되는 본 발명의 각종 바람직한 실시양태의 함수가 된다. 그러나, 일반적으로 투입 액체(3)(예를 들어, 물 또는 정제수)는 제1의 단부(31)에서 트로프 부재(30)로 액체(3)를 펌핑하기 위한 액체 운반 수단(40)[예를 들어, 액체(3)를 펌핑하기 위한 중력 또는 액체 펌핑 수단, 액체 펌프], 예컨대 연동 펌프(40)에 제공된다. 정확하게 액체(3)가 투입되는 방법은 본 명세서에서 차후에 보다 상세하게 논의된다. 액체 수송 수단(40)은 중력 공급 또는 유체정력학적 수단, 펌핑 수단, 조절 또는 밸브 수단 등을 비롯한(이에 한정되지 않음) 액체(3)를 이동시키기 위한 임의의 수단을 포함할 수 있다. 그러나, 액체 수송 수단(40)은 공지의 양의 액체(3)를 트로프 부재(30)로 신뢰성 있게 및/또는 조절 가능하게 투입할 수 있어야 한다. 액체(3)가 트로프 부재(30)내에 (예를 들면 1 이상의 전극(들)(1/5)에서 또는 그 주위에서) 수용되는 시간의 양은 또한 생성되는 생성물(예를 들면 성장된 나노결정의 크기(들) 및/또는 형상(들))에 영향을 미칠 수 있다.

[0298] 일단 액체(3)가 트로프 부재(30)에 제공되면, 트로프 부재(30)내의 액체(3)를 연속적으로 이동시키기 위한 수단이 요구되거나 요구되지 않을 수 있다. 그러나, 액체(3)를 연속적으로 이동시키기 위한 간단한 수단은 트로프 부재(30)가 상부에 배치된 지지면에 대해 약간의 각도( $\Theta$ )[예를 들어, 물과 같은 저점성 유체(3)에 대해  $1^\circ$  내지 수° 미만]로 배치되어 있는 트로프 부재(30)를 포함한다. 예를 들어, 액체(3)의 점도가 너무 높지 않는 한 [예를 들어, 물의 점도 부근의 임의의 점도는 이러한 유체가 트로프 부재(30)에 수납되거나 위치되면 중력 유동에 의해 제어될 수 있음], 지지면에 대해 약 6 퍼트(약 1.8 미터)만큼 이격된 투입구 부분(31)과 배출구 부분(32) 사이에 1 인치 미만의 수직 높이의 차이만이 요구될 수 있다. 이와 관련하여, 도 15a 및 도 15b는 물과 같은 저점도 유체를 포함하는 다양한 점도를 프로세싱할 수 있는 트로프 부재(30)에 대한 2개의 허용 가능한 각도( $\Theta_1$ ,  $\Theta_2$ )를 각각 도시하고 있다. 더 큰 각도( $\Theta$ )의 요구는 물보다 높은 점도를 갖는 액체(3)의 프로세싱, 액체(3)를 더 빠른 속도로 트로프 부재(30)로 통과시키는 요구 등의 결과일 수 있다. 또한, 액체(3)의 점도가 증가되어 중력만으로는 불충분할 때, 정수압 수두압 또는 정수압의 특정 사용과 같은 다른 현상이 또한 바람직한 유체 유동을 달성하는데 이용될 수 있다. 또한, 트로프 부재(30)를 따라 액체(3)를 이동시키기 위한 추가의 수단이 또한 트로프 부재(30) 내부에 제공될 수 있다. 이러한 유체를 이동시키기 위한 수단은 패들, 팬, 프로펠러, 오거(auger) 등과 같은 기계적인 수단을 포함하고, 변환기, 히터와 같은 열적 수단(추가의 프로세싱 이점을 가질 수 있음) 등이 또한 본 발명과 함께 사용하기에 바람직하다.

[0299] 도 14는 또한 트로프 부재(30)의 단부(32)에서의 저장 탱크 또는 저장 용기(41)를 도시하고 있다. 이러한 저장 용기(41)는 예를 들어 트로프 부재(30)에 생성된 액체(3)(또는 이에 수용된 성분)와 부정적으로 상호작용하지 않는 하나 이상의 물질로 제조된 임의의 허용 가능한 용기 및/또는 펌핑 수단일 수 있다. 허용 가능한 물질은 이들에 한정되는 것은 아니지만 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)과 같은 플라스틱, 유리, 금속(들)(특정 등급의 스테인레스강 등) 등을 포함한다. 더욱이, 저장 탱크(41)가 이 실시양태에서 도시되어 있지만, 탱크(41)는 트로프 부재(30)에 프로세싱된 유체(3)를 분배하거나 직접 병에 담거나 패키징하기 위한 수단을 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0300] 도 16a, 도 16b 및 도 16c는 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태의 투시도를 도시하고 있다. 이들 도 16a, 도 16b 및 도 16c에서, 8개의 개별 제어 장치(20a 내지 20h)가 더 상세히 도시되어 있다. 이러한 제어 장치(20)는 예를 들어 도 8a, 도 8b, 도 8c 및 도 8d에 도시되어 있는 전극 구성 중 하나 이상을 이용할 수 있다. 제어 장치(20)[및 상응 전극(1 및/또는 5)]의 정확한 위치 설정 및 작동이 본 명세서의 다른 부분에서 더 상세히 설명된다. 도 16b는 2개의 공기 분배 또는 공기 취급 장치[예를 들어, 팬(342a, 342b)]의 사용을 포함한다. 이러한 기체 취급 장치는 예를 들면 전극(1/5)의 주위에서 생성된 습한 공기를 제거하는 것을 도울 수 있다. 구체적으로, 일부 경우에서, 특정한 양의 습도가 바람직하지만, 다른 경우에는 과잉의 국소화 습도가 바람직하지 않을 수 있다. 유사하게, 도 16c는 2개의 대안적인 공기 분배 또는 공기 취급 장치(342c, 342d)의 사용을 포함한다.

- [0301] 일반적으로 예를 들면 도 2, 도 3, 도 14 및 도 16에 도시된 전극 제어 장치는 도 17d, 도 17e, 도 17f, 도 17m 및 도 17n에서 보다 구체적으로 도시되어 있다. 특히, 이들 도 17d, 도 17e, 도 17f, 도 17m 및 도 17n은 본 발명의 제어 장치(20)의 다양한 실시양태의 투시도를 도시한다.
- [0302] 우선, 특히 도 17d, 도 17e 및 도 17f를 참조한다. 이들 3개의 도면의 각각에서, 기부(25)가 제공되고, 상기 기부는 상부 부분(25') 및 기부 부분(25")을 갖는다. 기부(25)는 이들에 한정되는 것은 아니지만 구조 플라스틱, 수지, 폴리우레탄, 폴리프로필렌, 나일론, 테플론, 폴리비닐 등으로 제조된 물질을 포함하는 적합한 강성 플라스틱 물질로 제조된다. 분할벽(27)이 2개의 전극 조절 조립체 사이에 제공된다. 분할벽(27)은 기부(25)를 포함하는 물질과 유사하거나 상이한 물질로 제조될 수 있다. 2개의 서보-스텝 모터(21a, 21b)가 기부(25)의 표면(25')에 고정된다. 스텝 모터(21a, 21b)는 스텝 모터(21a/21b)의 원주방향 이동이 그와 소통하는 전극(1 또는 5)의 수직 상승 또는 하강을 초래하도록 약간 이동(예를 들어, 360도 기준으로 1도 약간 미만 또는 1도 약간 초과)할 수 있는 임의의 스텝 모터일 수 있다. 이와 관련하여, 제1의 훨형 구성 요소(23a)는 구동 샤프트(231a)가 회전할 때 훨(23a)의 원주방향 이동이 생성되도록 구동 모터(21a)의 출력 샤프트(231a)에 연결된 구동휠이다. 또한, 슬레이브휠(24a)은 이들 사이에 마찰 접촉이 존재하도록 구동휠(23a)에 대해 및 구동휠(23a)을 향해 가압된다. 구동휠(23a) 및/또는 슬레이브휠(24a)은 전극(1, 5)을 수용하는 것을 보조하기 위해 그 외부 부분에 노치 또는 홈을 포함할 수 있다. 슬레이브휠(24a)에 부착된 부분(241a, 261a) 사이에 배치된 스프링(285)에 의해 구동휠(23a)을 향해 슬레이브휠(24a)은 가압된다. 특히, 코일형 스프링(285)이 블록(261a)으로부터 연장하는 축(262a)의 부분 주위에 위치될 수 있다. 스프링은 구동휠(23a)과 슬레이브휠(24a) 사이에 적당한 마찰력을 생성하여 샤프트(231a)가 결정된 양만큼 회전할 때 전극 조립체(5a, 5b, 1a, 1b 등)가 기부(25)에 대해 수직 방향으로 이동할 수 있도록 충분한 장력을 가져야 한다. 이러한 구동휠(23a)의 회전 또는 원주방향 이동은 본 명세서에 도시되어 있는 전극(1, 5)의 수직방향 변화의 직접적인 전달을 초래한다. 구동휠(23a)의 적어도 일부는 전기 절연성 물질로 제조되어야 하는 반면, 슬레이브휠(24a)은 전기 전도성 물질 또는 전기 절연성 물질로 제조될 수 있지만, 바람직하게는 전기 절연성 물질로 제조될 수 있다.
- [0303] 구동 모터(21a/21b)는 구동 샤프트(231a)의 작은 회전 변화가 전극 조립체의 작은 수직 변화로 변환되도록 작은 회전(예를 들어, 1° /360° 약간 미만 또는 1° /360° 약간 초과)이 가능한 임의의 적합한 구동 모터일 수 있다. 바람직한 구동 모터는 DC 동력식 스텝 모터인 RMS 테크놀로지스 모델 1MC17-S04 스텝 모터에 의해 제조된 구동 모터를 포함한다. 이 스텝 모터(21a/21b)는 컴퓨터 또는 제어기와 같은 원격 제어 장치에 의해 스텝 모터가 구동되는 것을 허용하는 RS-232 접속부(22a/22b)를 각각 포함한다.
- [0304] 부분(271, 272, 273)은 트로프 부재(30)에 대한 기부 부재(25)의 높이를 조절하는 주요 높이 조절부이다. 부분(271, 272, 273)은 기부(25)와 동일한, 유사한 또는 상이한 물질로 제조될 수 있다. 부분(274a/274b, 275a/275b)은 또한 기부(25)와 동일한, 유사한 또는 상이한 물질로 제조될 수 있다. 그러나, 이들 부분은 이들이 전극 조립체(1a/1b, 5a/5b)에 전압 및 전류를 전달하는 것과 관련된 다양한 와이어 구성 요소를 수용하는 점에서 전기적으로 절연되어야 한다.
- [0305] 도 17d에 구체적으로 도시되어 있는 전극 조립체는 전극(5a, 5b)(예를 들어, 도 3c에 도시되어 있는 전극 조립체에 상응함)을 포함한다. 그러나, 이 전극 조립체는 전극(들)(1) 단독, 전극(1 및 5), 전극(5 및 1) 또는 전극(들)(5) 단독을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 도 17e는 도 17d에 도시되어 있는 2개의 전극(들)(5a/5b) 대신에 2개의 전극(1a/5a)이 제공되어 있는 조립체를 도시하고 있다. 도 17e에 도시되어 있는 모든 다른 요소는 도 17d에 도시되어 있는 것들과 유사하다.
- [0306] 도 17d, 도 17e 및 도 17f에 도시되어 있는 제어 장치(20)의 크기에 관련하여, 치수 "L" 및 "W"는 스텝 모터(21a/21b)의 크기 및 트로프 부재(30)의 폭을 수용하는 임의의 치수일 수 있다. 이와 관련하여, 도 17f에 도시되어 있는 치수 "L"은 치수 "L"이 적어도 트로프 부재(30)만큼 길고 바람직하게는 약간 더 길도록(예를 들어, 10 내지 30%) 하는데 충분할 필요가 있다. 도 17f에 도시되어 있는 치수 "W"는 스텝 모터(21a/21b)를 수용하는데 충분히 넓고 트로프 부재(30)의 길이를 따라 불필요하게 종방향 공간을 제대로 이용하게 하지 않도록 넓지 않아야 한다. 본 발명의 하나의 바람직한 실시예에서, 치수 "L"은 약 7 인치(약 19 밀리미터)이고, 치수 "W"는 약 4 인치(약 10.5 밀리미터)이다. 기부 부재(25)의 두께("H")는 기부 부재(25)에 구조적, 전기적 및 기계적 강성을 제공하기에 충분한 임의의 두께이고 약 1/4" 내지 3/4"(약 6 mm 내지 19 mm) 정도일 수 있다. 이들 치수는 임계적인 것은 아니지만, 치수는 본 발명의 하나의 바람직한 실시예의 특정 구성 요소의 일반적인 크기의 이해를 제공한다.
- [0307] 추가로, 도 17d, 도 17e 및 도 17f에 도시되어 있는 본 발명의 실시예의 각각에서, 기부 부재(25)(및 그에 장착

된 구성 요소)는 적절한 커버(290)(도 17f에 먼저 도시되어 있음)에 의해 커버되어 전기적으로 절연될 뿐 아니라 기부 부재(25)에 부착된 모든 구성 요소에 대한 국부적인 보호 환경을 생성할 수 있다. 이러한 커버(290)는 적절한 안전 및 작동적인 융통성을 제공하는 임의의 적합한 물질로 제조될 수 있다. 예시적인 물질은 트로프 부재(30) 및/또는 제어 장치(20)의 다른 부분에 사용된 것과 유사한 플라스틱을 포함하고 바람직하게는 투명하다. 이러한 커버 부재(290)는 또한 기부 부분(25)을 생성하는데 사용된 것과 동일한 유형의 물질로 생성될 수 있다. 커버(290)는 또한 2개의 스로우-정공(291 및 292)을 갖는 것으로 도시되어 있다. 구체적으로, 이를 스로우-정공은 예를 들면 전극 와이어의 스펄(이들 도면에 도시하지 않음)에 연결될 수 있는 예를 들면 전극(5)의 과잉의 부분과 정렬될 수 있다.

[0308] 도 17m 및 도 17n은 제어 장치(20)에 대한 또다른 구성을 도시한다. 이러한 장치에서, 유사하게 번호가 매겨진 부품은 도 17d, 도 17e 및 도 17f에 도시된 부품과 거의 동일하다. 도 17m 및 도 17n에 도시된 제어 장치(20)간의 주요한 차이점은 도 17d, 도 17e 및 도 17f의 실시양태에 도시된 슬레이브휠(24a 또는 241)을 제공하기보다는 유사한 마스터 또는 구동-도르래(23a)를 제공하면서, 탄성 전기 접촉 장치(242)가 도 17m에 도시된 바와 같이 제공되며, 그리고 도 17n에서 242a/242b로서 제공된다. 이와 관련하여, 부분(242, 242a 및 242b)은 와이어(5a 또는 5b)에 대한 탄성 장력을 이들 사이에 제공한다. 추가로, 이와 같은 제어 장치 설계는 전원(50/60) 및 전극(1/5) 사이에서의 전기 접속이 존재하도록 한다. 서보모터(21a)는 상기 논의된 바와 같이 작동하지만, 단일의 전극(도 17m) 또는 2개의 전극(도 17n)은 단일의 서보 구동 모터(21a)에 의하여 구동된다. 따라서, 단일의 구동 모터(21a)는 도 17n에 도시된 실시양태의 경우에서 2개의 구동 모터를 대체할 수 있다. 추가로, 와이어(1/5) 및 전원(50/60) 사이의 전기 접속을 제공하여 모든 전기 접속을 상부면, 즉 액체(3)로부터 멀리 떨어진 표면에 제공하여 특정한 설계 및 생산 이점을 제공한다.

[0309] 도 17d 및 도 17e는 내화성 물질 부품(29)을 도시한다. 부품(29)은 예를 들면 산화알루미늄 등을 비롯한 적절한 내화성 부품으로 생성된다. 내화성 부품(29)은 전극(들)(1 및/또는 5)에 전기 접속을 제공하는 횡방향 스로우-정공을 가질 수 있다. 추가로, 종방향 스로우-정공은 전극 어셈블리(1/5)가 이를 통하여 확장될 수 있도록 내화성 부품(29)의 길이를 따라 존재한다.

[0310] 도 17e는 제어 장치(20)의 기부 부분의 투시도를 도시한다. 이와 같은 도 17e에서, 하나의 전극(들)(1a)은 1차 내화성 부분(29a)을 통하여 확장된 것으로서 도시되며, 하나의 전극(들)(5a)은 2차 내화성 부분(29b)을 통하여 확장된 것으로 도시된다.

[0311] 따라서, 본 명세서에서 명확하게 논의된 각각의 전극 어셈블리뿐 아니라, 본 명세서에서 지칭하는 것은 본 명세서에서 제시한 제어 장치의 바람직한 실시양태와 조합하여 사용될 수 있다.

[0312] 제어 장치(20)를 작동시키기 위하여, 2가지의 일반적인 프로세스를 실시하여야만 한다. 제1의 프로세스는 전극(들)(1 및/또는 5)(예, 바람직한 전원(10)으로부터 전원을 인가함)을 전기 작동시키는 것을 포함하며, 제2의 일반적인 프로세스 실시는 예를 들면 얼마나 많은 전원이 전극(들)에 인가되는지를 결정하고 그리고, 반응에서의 전극(1/5) 높이를 이와 같은 측정으로 적절하게 조절하며(예, 전극(1/5)의 높이를 수동 및/또는 자동 조절하며); 또는 전극 높이를 조절하거나 또는 시간 경과에 대하여 전극을 액체(3)의 접촉으로(예, 액체(3)를 통하여 점진적으로 진행되는 전극(들)(5) 트로프) 또는 액체(3)와의 접촉으로부터 단순히 이동시키는 것을 포함한다. 제어 장치(20)를 사용하는 경우에서, 적절한 기기는 RS-232 포트(22a 및 22b)를 통하여 스텝 모터(21)로 소통된다. 제어 장치(20)의 부품뿐 아니라, 전극 활성화 프로세스의 중요한 실시양태를 본 명세서에서 논의한다.

[0313] 본 발명의 바람직한 실시양태는 본 명세서의 각종 도면에 도시된 자동 제어 장치(20)를 사용한다. 예를 들면 도 17d 내지 도 17f 및 도 17m 내지 도 17n에 도시된 스텝 모터(21a 및 21b)는 도 17g 내지 도 17j[예, 플라즈마(4)를 생성하는 전극 세트(1/5) 또는 전극 세트(5/5)의 경우] 각각에서 다이아그램으로 나타낸 전기 회로에 의하여 제어되거나; 또는 본 명세서의 일부 실시양태에서 전극 세트(5/5)의 경우 도 17k 및 도 17l 각각에서 다이아그램으로 나타낸 전기 회로에 의하여 제어된다.

[0314] 특히, 이러한 실시양태에서, 도 17j의 전기 회로는 전압 모니터링 회로이다. 구체적으로, 변압기(60)내의 2차 코일(603)의 출력 레그의 각각으로부터의 전압 출력은 지점("P-Q") 및 지점("P'-Q'")에 걸쳐 모니터링된다. 구체적으로, "R<sub>L</sub>"에 의해 나타낸 저항기는 멀티 계량기 측정 장치(도시하지 않음)의 내부 저항에 상응한다. 지점("P-Q", "P'-Q'") 사이에서 측정된 출력 전압은 통상적으로 본 명세서의 이하의 예에 나타낸 다수의 바람직한 실시예에 대해 약 200 볼트 내지 약 4,500 볼트의 범위이다. 그러나, 더 높고 더 낮은 전압이 본 명세서에 개시된 다수의 실시양태와 함께 작용할 수 있다. 본 명세서의 실시예 1 내지 4에서, 바람직한 타겟 전압은 트로프 부재(30)를 따른 각각의 위치에서 각각의 전극 세트(1 및/또는 5)에 대해 결정되어 있다. 이러한 바람직한 타겟

전압은 예를 들어 도 17g, 도 17h 및 도 17i에 도시되어 있는 회로 제어를 이용함으로써 실제 인가된 전압으로서 달성된다. 이들 도 17g는 벨레만 K8056 회로 조립체(마이크로 칩 PIC16F630-I/P를 가짐)에 의해 제어된 릴레이의 세트를 언급하고 있다. 특히, 전압은 "P-Q" 또는 "P'-Q'" 위치를 가로질러 검출되고, 이러한 전압은 미리 결정된 기준 전압과 비교한다(실제로 타겟 전압 범위와 비교한다). 측정된 전압이 예를 들어 미리 결정된 전압 타겟 범위의 최고점에 접근하는 지점("P-Q")을 가로지르면, 예를 들어 벨레만 K8056 회로 조립체는 서보 모터(21)(도 17f를 특히 참조)를 시계방향으로 회전시켜 전극(5a)을 유체(3)를 향해 그리고/또는 유체(3)내로 하강시킨다. 대조적으로, 지점("P-Q" 또는 "P'-Q'") 중 하나를 가로지르는 측정된 전압이 타겟 전압의 최저점에 접근하면, 예를 들어 도 17f를 재차 참조하면 서보 모터(21a)는 구동휠(23a)을 반시계방향 위치로 회전시켜 이에 의해 전극(5a)을 유체(3)에 대해 상승시킬 것이다.

[0315] 본 발명의 실시예 1 내지 4의 전극의 각각의 세트는 설정된 타겟 전압 범위를 갖는다. 허용 가능한 범위의 치수 또는 크기는 타겟 전압의 약 1% 내지 약 10%-15%의 양만큼 변경된다. 본 발명의 일부 실시양태는 전압 변화에 더 민감하고, 이들 실시양태는 통상적으로 더 작은 허용 가능한 전압 범위를 가져야 하는 반면, 본 발명의 다른 실시예는 전압에 덜 민감하고 통상적으로 더 큰 허용 가능한 범위를 가져야 한다. 따라서, 도 17j에 도시되어 있는 회로 다이어그램을 이용함으로써, 변압기(60)의 2차 코일(603)로부터의 실제 전압 출력은 " $R_L$ "(단자 "P-Q" 및 "P'-Q'"를 가로질러)에서 측정되고 이어서 미리 결정된 전압 범위에 비교된다. 서보 모터(21)는 필요에 따라 시계방향 또는 반시계방향으로 미리 결정된 양만큼 회전함으로써 응답한다. 더욱이, 도 17g 내지 도 17j를 특히 참조하면, 인테로케이션 절차는 각각의 전극의 전압을 결정하고, 높이(필요하다면)를 조절하고 이어서 다음 전극으로 진행함으로써 순차적으로 발생한다는 것을 주목해야 한다. 달리 말하면, 각각의 변압기(60)는 도 17j에 도시되어 있는 방식으로 전기적으로 접속된다. 각각의 변압기(60) 및 관련 측정 지점("P-Q", "P'-Q'")은 개별 릴레이에 접속된다. 예를 들어, 지점("P-Q")은 도 17g의 릴레이(501)에 상응하고, 지점("P'-Q'")은 도 17g의 릴레이(502)에 상응한다. 따라서, 2개의 릴레이가 각각의 변압기(60)에 요구된다. 각각의 릴레이(501, 502) 등은 2차 코일(603)의 제1의 레그로부터 제1의 출력 전압을, 이어서 2차 코일(603)의 제2의 레그로부터 제2의 출력 전압을 순차적으로 인테로케이션 처리하는데, 이러한 인테로케이션은 그 2차 코일(603)의 제1의 레그 상에서 이어서 2차 코일(603)의 제2의 레그 상에서 제2의 변압기(60b)로부터 제1의 출력 전압 상에 지속된다.

[0316] 개시된 인테로케이션 전압 조절 기술을 위한 컴퓨터 또는 논리 제어는 예를 들어 바람직한 실시양태에서 PC에 사용되는 표준 비쥬얼 베이직 프로그래밍 단계를 포함하는 임의의 통상의 프로그램 또는 제어기에 의해 달성된다. 이러한 프로그래밍 단계는 인터로케이팅, 판독, 비교 및 적절한 작동 심벌을 송신하여 전압을 증가시키거나 감소시키는 것[예를 들어, 액체(3)의 표면(2)에 대해 전극을 상승시키거나 하강시킴]을 포함한다. 이러한 기술은 당업자가 이해할 것이다.

[0317] 추가로, 전극 세트(5/5')에 대한 실시예 16에서 사용된 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 자동 제어 장치(20)는 도 17h, 도 17i, 도 17k 및 도 17l의 전기 회로에 의하여 제어된다. 특히, 도 17l의 전기 회로는 전류를 측정하는데 사용된 전압 모니터링 회로이다. 이러한 경우에서, 전압 및 전류는 저항기(본 명세서에서 차후에 논의됨)의 선택으로 인하여 동일한 수치값이 된다. 구체적으로, 각각의 변압기(50)로부터의 전압 출력은 지점 "P-Q" 및 지점 "P'-Q'"에서 모니터링된다. 구체적으로, " $R_L$ "로 표시한 저항기는 멀티미터 측정 장치(도시하지 않음)의 내부 저항에 해당한다. 본 명세서에서 차후의 실시예에서 제시한 일부의 바람직한 실시양태에 대하여 통상적인 지점 "P-Q" 및 "P'-Q'" 사이에서 측정한 출력 전압은 약 0.05 볼트 내지 약 5 볼트 범위내이다. 그러나, 더 높은 전압 및 더 낮은 전압은 본 명세서에 개시된 다수의 실시양태로 작동될 수 있다. 바람직한 타겟 전압은 트로프 부재(30b')를 따라 각각의 위치에서 각각의 전극 세트(5/5')에 대하여 측정된다. 이러한 바람직한 타겟 전압은 예를 들면 도 17h, 도 17i, 도 17k 및 도 17l에 도시된 회로를 사용하여 실제 인가된 전압으로서 달성된다. 이러한 도 17은 벨레만 K8056 회로 조립체(마이크로 칩 PIC16F630-I/P를 가짐)에 의해 제어된 릴레이의 세트를 언급하고 있다.

[0318] 특히, 실시예 16 실시양태에서, 서보모터(21)는 바람직한 전극(5) 프로파일을 유지하기 위하여 특정한 소정의 시간에서 회전되도록 한다. 서보모터(21)는 소정의 양을 시계 방향으로 회전하여 반응한다. 구체적으로, 서보모터(21)는 전극(5)의 약 0.009 인치(0.229 mm)가 암형 리시버 부분(o5)(예를 들면 도 20 및 21의 일부에 도시함)을 향하여 그리고 이 부분으로 진행되도록 충분량으로 회전된다. 그래서, 전극(5)은 점진적으로 액체(3)를 통하여 진행된다. 본 명세서에서 개시된 하나의 바람직한 실시양태에서, 이러한 전극(5) 이동은 약 5.8 분마다 발생한다. 따라서, 각각의 전극(5)의 암형 리시버 부분(o5)으로 수직 이동 속도가 8 시간마다 약 3/4 인치(약 1.9 cm)이다. 따라서, 실질적으로 일정한 전극(5) 형상 또는 프로파일은 액체(3)로 그리고 액체(3)를 통하여 이의 일정하거나 또는 점진적인 진행에 의하여 유지된다. 추가로, 전극(5)의 진행하는 단부가 암형 리시버 부분

(o5)의 종방향 단부에 도달되면, 전극(5)은 프로세싱 장치로부터 제거될 수 있다. 대안으로, 전극의 "사용된" 부분을 수집하기 위한 전극 수집 수단이 제공될 수 있다.

[0319] 이러한 전극(들)(5)의 수집 수단의 예로는 와인딩 또는 스플링 장치 및 확장된 부분(o5), 와이어 클리핑 또는 절단 장치 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 그러나, 상이한 전류/전압 프로파일(및 그리하여 각종 상이한 나노결정 크기(들) 및/또는 형상(들))을 달성하기 위하여, 전극 이동의 기타의 비율도 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

[0320] 게다가, 도 17h, 도 17i, 도 17k 및 도 17l을 참조하면, 인테로케이션 절차는 각각의 전극의 전압을 결정함으로써 순차적으로 발생한다는 것을 주목해야 하고, 이는 실시예 16의 실시양태에서 도 17l에서 저항기(Ra, Rb)가 대략 1 ohm이고, 이에 따라 V=I이기 때문에 전류량에 해당한다. 달리 말하면, 각각의 변압기(50)는 도 17h, 도 17i, 도 17k 및 도 17l에 도시되어 있는 방식으로 전기적으로 접속된다. 각각의 변압기(50) 및 관련 측정 지점 ("P-Q", "P'-Q'")은 개별 릴레이에 접속된다. 예를 들어, 지점("P-Q")은 도 17k의 릴레이(501, 501')에 상응하고, 지점("P'-Q'")은 도 17k의 릴레이(502, 502')에 상응한다. 따라서, 릴레이가 각각의 전극 세트(5/5)에 대해 요구된다. 각각의 릴레이(501/501' 및 502/502' 등)는 변압기(50)로부터 출력 전압을 이어서 동일한 변압기(50)로부터 제2의 전압 등을 순차적으로 인테로케이션 처리한다.

[0321] 개시된 전극 높이 조절 기술을 위한 컴퓨터 또는 논리 회로는 예를 들어 바람직한 실시예에서 PC에 사용되는 표준 비쥬얼 베이직 프로그래밍 단계를 포함하는 임의의 통상의 프로그램 또는 제어기에 의해 달성된다. 이러한 프로그래밍 단계는 액체(3)의 표면(2)에 대해 전극을 하강시키기 위해 적절한 작동 심벌을 판독하고 송신하는 것을 포함한다. 이러한 기술은 당업자가 이해할 것이다.

#### 정의

[0323] 본 발명에 대하여, 발명의 상세한 설명 및 특허청구범위에서 사용한 하기와 같은 용어 및 표현은 하기의 의미를 갖는 것을 의미한다.

[0324] 본 명세서에서 실시예 23에서 사용한 바와 같은 "카르보머"는 용이한 사용을 위한 향상된 자체 습윤성을 갖는 효율적인 유동학적 개질을 제공하는 합성적으로 유도된 가교 결합된 폴리아크릴산 폴리머의 유형을 의미한다. 일반적으로, 카르보머/용매 혼합물 원하는 농후화(thickening), 혼탁 및 에멀젼 안정화 특성을 달성하여 크림 또는 젤을 제조하기 위해 폴리머를 완전히 개방하도록 트리에탄올아민 또는 수산화나트륨과 같은 염기로 중화된다.

[0325] 본 명세서에서 사용한 바와 같은 "실질적으로 깨끗하다"는 나노결정 표면을 기재하는데 사용될 경우 나노결정이 본 명세서의 실시예에서 설명된 금 나노결정의 상당한 성질중 1종 이상에서 나노결정의 작용을 실질적으로 변경시키는 양으로 표면에 부착 또는 접착된 화학적 성분을 갖고 있지 않다는 것을 의미한다. 대안으로, 금 나노결정은 상당한 부분(예, 적어도 25%의 결정 또는 기타의 실시양태에서는 적어도 50%의 결정)을 도포하는 층, 표면 또는 필름을 갖지 않는다. 또한, 나노결정 표면이 나(bare) 금 결정 표면에 대한 이의 작용성을 실질적으로 변경시키는 임의의 유기 오염물이 완전히 없다는 것을 의미할 수 있다. 본 발명의 나노결정으로의 결합을 야기하며 그리고 본 발명의 나노결정의 작용에 실질적으로 또는 불리하게 영향을 미치지 않는 부수적인 성분은 여전히 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 이해하여야 한다. 이러한 용어는 본 발명의 성장한 나노결정의 표면상에서 통상의 유기계 분자(예, 통상의 환원 화학 기법에 사용되는 것)의 결여를 언급하는 상대적 용어인 것으로 이해하여야 한다.

[0326] 본 명세서에서 사용한 바와 같이, "진단적 유효량"은 질병 또는 병태의 진단이 가능하도록 MIF에 결합되어 MIF-화합물 복합체의 검출이 가능하도록 하기에 충분한 양을 의미한다.

[0327] 본 명세서에서 사용한 바와 같이, "유효량"은 예를 들면 소정의 투약 요법에 따라 투여시 소정의 MIF 시토킨 억제 또는 치료 또는 치료적 활성, 또는 질병/병태 예방 또는 MIF 신호전달 경로(들)를 제공하는 용액 또는 화합물의 특정한 양을 의미한다. 투약은 이들 수분, 수시간, 수일, 수주, 수개월 또는 수년의 간격으로 실시될 수 있거나 또는 이들 기간중 임의의 하나에 걸쳐 연속적으로 실시될 수 있다.

[0328] 본 명세서에서 사용한 바와 같이, "면역 특권"은 면역계로부터의 반응(예, 염증성 면역 반응)을 정상적으로 이끌어내는 항원의 존재에 대하여 내성이 있는 생명체에서의 부위 또는 구역(예, 신체)을 지칭한다.

[0329] 용어 스텐트를 "작동 가능하게 코팅하다"라는 것은 코팅된 스텐트가 투여되면 치료하고자 하는 주변 조직으로 본 발명의 금속계 나노결정(예, 수성 금계 금속 및/또는 금 및 기타의 금속(들)의 혼합물 및/또는 금과 기타의

금속(들)의 합금을 포함함)을 적시에 배출을 허용하도록 스텐트를 코팅하는 것을 의미한다.

[0330] 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 용어 "프로세싱-인핸서" 또는 "프로세싱-인핸싱" 또는 "프로세스 인핸서"이라는 것은 1종 이상의 물질(예, 고체, 액체 및/또는 기체)을 의미하며, 통상적으로 형성된 나노결정에는 상당하게 결합되지는 않지만, 전기화학-자극된 성장 프로세스중에 핵형성/성장을 촉진하는 무기 물질을 의미한다. 이러한 물질은 결정이 성장되도록 전기화학 용액중에서 하전된 이온을 제공하는 것을 포함하는 방법에서 중요한 역할을 한다. 프로세스 인핸서는 임계적으로 용액중에는 잔존하며 및/또는 코팅(한 실시양태에서는 유기 코팅)을 형성하지 않으며 및/또는 형성된 나노결정 또는 형성된 혼탁액(들)에 불리하게 영향을 미치지 않으며, 및/또는 전기화학 결정 성장 프로세스중에 분해, 증발 또는 손실되는 화합물(들)이다.

[0331] 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 용어 "스테로이드-절약"은 증상을 치료/예방하는데 효과적이도록 하는데 필요한 스테로이드의 양을 감소시키는 병행 요법에서 스테로이드를 제외한 물질을 제공하는 것을 의미한다.

[0332] 본 명세서에서 사용한 바와 같은 어구 "트로프 부재(trough member)"는 본 명세서에 개시된 전기화학 프로세스와 적합성을 갖는 한, 물질 또는 물체, 도관, 덕트, 슈트, 호스 및/또는 스파우트에 존재하는 파이프, 하프 파이프, 채널 또는 홈을 비롯한 다양한 유체 취급 장치를 의미하는 것을 이해하여야 한다.

[0333] 하기의 실시예는 본 발명의 특정의 실시태양을 예시하는 것이며, 첨부한 특허청구범위에서 정의하는 바와 같은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석하여서는 안된다.

#### 실시예 1-4

##### 금계\_나노입자/나노입자 용액 GT032, GT031, GT019 및 GT033의 제조

[0336] 일반적으로, 실시예 1 내지 4의 각각은 도 16b, 도 16c 및 도 16g에 일반적으로 도시되어 있는 장치와 관련된 본 발명의 특정 실시양태를 이용한다. 프로세싱 및 장치의 특정 차이점은 각각의 실시예에서 명백할 것이다. 트로프 부재(30)는 플렉시글래스로 제조되는데, 이들 모두는 약 3 mm 내지 4 mm(약 1/8")의 두께를 가졌다. 지지 구조체(34)가 또한 약 1/4" 두께(약 6 mm 두께)인 플렉시글래스로 제조되었다. 트로프 부재(30)의 단면 형상은 도 10b에 도시되어 있는 형상(즉, 절두 원추형 "V")에 해당하였다. 절두 원추형 "V"의 기부("R")는 약 0.5"(약 1 cm)로 측정되었고, 각각의 측면부("S", "S'")는 약 1.5"(약 3.75 cm)로 측정되었다. V형 트로프 부재(30)의 측면부("S", "S')를 분리하는 거리("M")는 약 2 1/4" 내지 2 5/16"(약 5.9 cm)(측면으로부터 측면까지 측정됨)이었다. 각각의 부분의 두께는 또한 약 1/8"(약 3 mm) 두께로 측정되었다. V형 트로프 부재(30)의 종방향 길이("L<sub>T</sub>")(도 11a 참조)는 지점(31)으로부터 지점(32)까지 약 6 피트(약 2 미터) 길이로 측정되었다. 트로프 부재(30)의 단부(31)로부터 단부(32)까지의 수직 높이의 차는 6 피트 길이(약 2 미터)에 걸쳐 약 1/4 내지 1/2"(약 6 mm 내지 12.7 mm)이었다(즉, 1° 미만).

[0337] 정제수(본 명세서에서 이하에 설명됨)가 실시예 1에서 입력 액체(3)로서 사용하였다. 실시예 2 내지 4에서, 프로세싱 인핸서는 트로프 부재(30) 내로 입력되는 액체(3)에 첨가되었다. 첨가된 특정 프로세싱 인핸서뿐 아니라 특정 양의 프로세싱 인핸서가 이들 예에서 효과적이었다. 그러나, 다른 프로세싱 인핸서(들) 및 프로세싱 인핸서의 양이 본 개시 내용의 경계 및 범위에 있는 것으로서 고려되어야 하고, 이들 특정 예는 본 발명의 범주를 한정하는 것으로서 고려되어서는 안된다. V형 트로프 부재(30)내의 물(3)의 깊이("d")(도 10b 참조)는 트로프 부재(30)를 따른 다양한 지점에서 약 7/16" 내지 약 1/2"(약 11 mm 내지 약 13 mm)이었다. 깊이("d")는 댐(80)(도 15a 및 도 15b에 도시되어 있음)의 사용을 통해 부분적으로 제어되었다. 구체적으로, 댐(80)은 단부(32) 부근에 제공되었고 깊이가 약 7/6" 내지 1/2"(약 11 mm 내지 13 mm)가 되도록 깊이("d")(도 10b에 도시되어 있음)를 생성하는 것을 보조하였다. 댐(80)의 높이("j")는 약 1/4"(약 6 mm)로 측정되었고, 종방향 길이("k")는 약 1/2"(약 13 mm)로 측정되었다. 폭(도시하지 않음)은 트로프 부재(30)의 바닥 치수("R")를 완전히 가로지른다. 따라서, V형 트로프 부재(30)내의 물(3)의 총 체적은 그 작동 중에 약 26 in<sup>3</sup>(약 430 ml)이다.

[0338] 트로프 부재(30)내의 물(3)의 유량은 약 90 ml/분이었다. 트로프 부재(30)내의 일부 증발에 기인하여, 트로프 부재(30)로부터의 유출은 약간 작은 약 60 내지 70 ml/분이었다. 트로프 부재(30)로의 물(3)의 이러한 유동은 정격 0.1 마력, 10 내지 600 rpm인 마스터플렉스(Masterflex)<sup>®</sup> L/S 펌프 드라이브(40)를 이용함으로써 얻었다. 마스터플렉스<sup>®</sup> 펌프(40)의 모델 번호는 77300-40이었다. 펌프 드라이브는 이지-로드(Easy-Load) 모델 번호 7518-10으로서 알려진 마스터플렉스<sup>®</sup>에 의해 또한 제조된 펌프 헤드를 가졌다. 일반적으로, 펌프(40)의 헤드는 연동 헤드로서 알려져 있다. 펌프(40) 및 헤드는 마스터플렉스<sup>®</sup> LS 디지털 모듈러 드라이브에 의해 제어되었다.

디지털 모듈러 드라이브의 모델 번호는 77300-80이다. 디지털 모듈러 드라이브의 정확한 설정은 예를 들어 90  $\text{mL/min}$ 이었다. 1/4"의 직경(즉, 크기 06419-25)을 갖는 타이gon(Tygon)<sup>®</sup> 튜빙이 연동 헤드에 배치하였다. 튜빙은 마스터플렉스<sup>®</sup>에 대해 생 고뱅(Saint Gobain)에 의해 제조되었다. 튜빙의 한 단부는 그 내부에 배치된 유동 확산 수단에 의해 트로프 부재(30)의 제1의 단부(31)에 전달되었다. 유동 확산 수단은 트로프 부재(30) 내로 도입된 물(3)내의 장애물 및 기포 뿐 아니라 연동 펌프(40)에 의해 생성된 임의의 펄스 조건을 최소화하도록 의도되었다. 이와 관련하여, 작은 저장조가 확산 수단으로서 기능하였고 트로프 부재(30)의 단부(31) 상부에 수직으로 지점에 제공되어 저장조가 범람할 때 V형 트로프 부재(30)의 단부(31)로의 비교적 안정한 물(3)의 유동이 발생하였다.

[0339] 도 16b 및 도 16c와 관련하여, 8개의 개별 전극 세트(세트 1, 세트 2, 세트 3 내지 세트 8)가 8개의 개별 제어 장치(20)에 부착되었다. 하기 표 1a 내지 표 1d의 각각은 "세트 번호"로 8개의 전극 세트의 각각을 칭하고 있다. 또한, 임의의 세트 번호에서, 도 3a 및 도 3c에 도시되어 있는 전극 조립체와 유사한 전극(1, 5)이 사용하였다. 8개의 전극 세트의 각각의 전극은 특정 타겟 전압 범위 내에서 작동하도록 설정되었다. 실제 타겟 전압은 표 1a 내지 1d의 각각에 열거되어 있다. 각각의 전극 세트의 중심선으로부터 인접한 전극 세트까지의 거리 ("c-c") (도 14 참조)가 또한 표현되어 있다. 또한, 이용된 임의의 전극(들)(1)과 관련된 거리("x")가 또한 보고되었다. 임의의 전극(5)에서, 어떠한 거리("x")도 보고되지 않았다. 다른 관련 거리가 예를 들어 표 1a 내지 1d에 보고되었다.

[0340] 각각의 전극 세트를 위한 전원은 AC 변압기(60)이었다. 구체적으로, 도 16d는 변압기(60)에 접속된 AC 전원(62)을 도시하고 있다. 게다가, 커패시터(61)는 예를 들어 회로내의 손실 팩터가 조절될 수 있도록 제공된다. 변압기(60)의 출력은 제어 장치(20)를 통해 전극(들)(1/5)에 접속된다. 본 발명과 함께 사용하기 위한 바람직한 변압기는 플러스를 용이하게 안내하는 코어(602)내의 교류 자기 플러스를 설정하기 위해 1차 코일(601)에 흐르는 교류 전류를 사용하는 것이다.

[0341] 2차 코일(603)이 1차 코일(601) 및 코어(602) 부근에 위치될 때, 이 플러스는 2차 코일(603)을 1차 코일(601)과 결합할 것이다. 이 2차 코일(603)의 결합은 2차 단자를 가로지르는 전압을 유도한다. 2차 단자에서의 전압의 크기는 1차 코일 권수에 대한 2차 코일 권수의 비에 직접 관련된다. 1차 코일(601)에서보다 더 많은 2차 코일(603)에서의 권수는 전압의 승압을 초래하고, 더 적은 권수는 전압의 강압을 초래한다.

[0342] 이들 예에서 사용하기 위한 바람직한 변압기(들)(60)는 변압기(60)내의 자기 선트의 사용에 의해 가능하게 되는 고의적으로 열악한 출력 전압 조절을 갖는다. 이들 변압기(60)는 네온 사인 변압기로서 알려져 있다. 이 구성은 전극(들)(1/5)으로의 전류 흐름을 제한한다. 출력 부하 전압의 큰 변화에 의해, 변압기(60)는 비교적 좁은 범위 내에서 출력 부하 전류를 유지한다.

[0343] 변압기(60)는 그 2차 개방 회로 전압 및 2차 단락 전류에 대해 정격화된다. 개방 회로 전압(OCV)은 단지 어떠한 전기적인 접속도 존재하지 않을 때에만 변압기(60)의 출력 단자에서 발생한다. 마찬가지로, 단락 회로 전류는 단락이 이들 단자를 가로질러 배치되면(이 경우 출력 전압은 제로임) 출력 단자로부터만 인출된다. 그러나, 부하가 이들 동일한 단자를 가로질러 접속될 때, 변압기(60)의 출력 전압은 제로와 정격화된 OCV 사이의 소정 부분으로 하강되어야 한다. 실제로, 변압기(60)가 적절하게 로딩되면, 전압은 정격화된 OCV의 대략 절반일 것이다.

[0344] 변압기(60)는 균형화된 중간점 기준화된 설계로서 알려져 있다(예를 들어, 또한 균형화된 중간점 접지된 것으로서 이미 알려져 있다). 이는 중간 내지 더 높은 전압 정격 변압기 및 대부분의 60 mA 변압기에서 가장 통상적으로 발견된다. 이는 "중간점 복귀 배선된" 시스템 내에서 허용 가능한 유일한 유형의 변압기이다. "균형화된" 변압기(60)는 1차 코일(601)의 각각의 측면 상에 1개씩 2개의 2차 코일(603)을 갖는 하나의 1차 코일(601)을 갖는다(도 16g에 개략도로 일반적으로 도시되어 있음). 이 변압기(60)는 2개의 변압기와 같이 다수의 방식으로 수행될 수 있다. 불균형 중간점 기준화된 코어 및 코일에서와 같이, 각각의 제2의 코일(603)의 한 단부는 코어(602)에 부착되고 이어서 변압기 포위체에 부착되고, 각각의 2차 코일(603)의 다른 단부는 출력 도선 또는 단자에 부착된다. 따라서, 커넥터가 존재하지 않으면, 이 유형의 언로딩된 15,000 볼트 변압기는 각각의 2차 단자로부터 변압기 포위체로 약 7,500 볼트를 측정할 것이지만, 2개의 출력 단자 사이에는 약 15,000 볼트를 측정할 것이다.

[0345] 라인 전력 팩터 또는 1(또는 100%)을 갖는 교류(AC) 회로에서, 전압 및 전류는 각각 제로에서 시작하여, 최대치로 상승하고, 제로로 하강하고, 네거티브 최대치로 진행하여 재차 제로로 복귀한다. 이는 통상적인 사인파의 한

사이클을 완성한다. 이는 통상적인 US 용례에서 초당 60회 발생한다. 따라서, 이러한 전압 또는 전류는 초당 60회(또는 60 헤르츠) 전력의 특정 "주파수"를 갖는다. 전력 팩터는 전류 파형에 대한 전압 파형의 위치에 관련된다. 양 파형이 함께 제로를 통과하고 이들의 최대치가 함께 합해질 때, 이들은 위상에 있고 전력 팩터는 1 또는 100%이다. 도 16h는 서로 위상에 있고 1 또는 100%의 전력 팩터를 갖는 2개의 파형 "V"(전압) 및 "C"(전류)를 도시하고 있는 반면, 도 16i는 서로 위상 외에 있고 약 60%의 전력 팩터를 갖는 2개의 파형 "V"(전압) 및 "C"(전류)를 도시하고 있는데, 양 파형은 동시에 제로를 통과하지 않는다. 파형들은 위상 외에 있고 이들의 전력 팩터는 100% 미만이다.

[0346] 대부분의 이러한 변압기(60)의 정상 전력 팩터는 전극(1/5)으로의 전류를 제한하기 위해 변압기(60)의 회로의 출력 내로 인덕터를 효과적으로 추가하는 자기 션트(604) 및 2차 코일(603)의 효과에 상당히 기인한다. 전력 팩터는 입력 전압 및 전류파를 더 위상 내로 유도하는 변압기(60)의 1차 코일(601)을 가로질러 배치된 커패시터(들)(61)의 사용에 의해 더 높은 전력 팩터로 증가될 수 있다.

[0347] 본 발명에 사용될 임의의 변압기(60)의 언로딩된 전압 뿐 아니라 그 내부 구조가 중요하다. 본 발명에 사용하기 위한 바람직한 언로딩된 변압기는 약 9,000 볼트, 10,000 볼트, 12,000 볼트 및 15,000 볼트인 것들을 포함한다. 그러나, 이를 특정 언로딩된 볼트 변압기 측정치는 추가의 실시양태로서 범위 허용 가능한 전원을 한정하는 것으로서 고려되어서는 안된다. 본 명세서에 개시되어 있는 본 발명의 다양한 실시예와 함께 사용하기 위한 특정의 바람직한 변압기는 1차로 120 볼트, 60 Hz 및 2차 9,000 볼트, 60 mA에서 작동하는 프란스포머(Francefomer), 카탈로그(Catalog) No. 9060-P-E에 의해 제조된다.

[0348] 도 16e 및 도 16f는 본 발명의 다른 실시예를 도시하고 있고, 여기서 전극 조립체(1/5) 내로 입력되어 있는 변압기(60)의 출력은 다이오드 조립체(63 또는 63')에 의해 정류되어 있다. 그 결과는 일반적으로 AC 파가 DC 파와 실질적으로 유사하게 되는 것이다. 달리 말하면, 거의 편평한 라인 DC 출력이 생성된다(실제로, 약간의 120 Hz 펄스가 종종 얹어질 수 있음). 이 특정 조립체는 본 발명의 2개의 추가의 바람직한 실시양태(예를 들어, 전극 배향에 관한)를 생성한다. 이와 관련하여, 실질적으로 포지티브 단자 또는 출력 및 실질적으로 네거티브 단자 또는 출력이 다이오드 조립체(63)로부터 생성된다. 반대 극성이 다이오드 조립체(63')에 의해 달성된다. 이러한 포지티브 및 네거티브 출력은 전극(들)(1 및/또는 5) 중 하나로 입력될 수 있다. 따라서, 전극(1)은 실질적으로 네거티브이거나 실질적으로 포지티브일 수 있고, 그리고/또는 전극(5)은 실질적으로 네거티브 및/또는 실질적으로 포지티브일 수 있다.

[0349] 도 16j는 그 각각이 각각 상응 제어 장치(20a 내지 20h)에 접속되어 있는 8개의 개별 변압기 조립체(60a 내지 60h)를 도시하고 있다. 이 변압기(60) 및 제어 장치(20)의 세트는 이를 실시예 1 내지 4에서 이용된다.

[0350] 도 16k는 그 각각이 도 16e에 도시되어 있는 정류된 변압기 다이어그램에 상응하는 8개의 개별 변압기(60a' 내지 60h')를 도시하고 있다. 이 변압기 조립체는 또한 제어 장치(20a 내지 20h)의 세트와 소통하고, 본 발명의 바람직한 실시예로서 사용될 수 있지만, 이들은 이를 예에 사용되지 않았다.

[0351] 도 16l은 그 각각이 도 16f에 도시되어 있는 정류된 변압기 다이어그램에 상응하는 8개의 개별 변압기(60a" 내지 60h")를 도시하고 있다. 이 변압기 조립체는 또한 제어 장치(20a 내지 20h)의 세트와 소통하고 본 발명의 바람직한 실시예로서 사용될 수 있지만, 이들은 이를 예에 사용되지 않았다.

[0352] 따라서, 각각의 변압기 조립체(60a 내지 60h)(및/또는 60a' 내지 60h', 및/또는 60a" 내지 60h")는 동일한 변압기일 수 있고, 또는 상이한 변압기(뿐 아니라 상이한 극성)의 조합일 수 있다. 변압기, 전력 팩터, 커패시터(들)(61), 극성, 전극 디자인, 전극 위치, 전극 조성, 트로프 부재(30)의 단면 형상(들), 국부적인 또는 전체적인 전극 조성, 대기(들), 국부적인 또는 전체적인 액체(3) 유량(들), 액체(3) 국부적인 성분, 트로프 부재(30)내의 다양한 장을 국부적으로 받게 되는 액체(3)의 체적, 이웃하는(예를 들어, 상류측 및 하류측의 모두) 전극 세트, 국부 장 농도, 임의의 멤브레인(50)의 사용 및/또는 위치 및/또는 조성 등의 선택은 모두 본 명세서에 개시된 다양한 실시예에 따라 제조된 액체(3)에 생성된 성분, 나노입자 및 나노입자/현탁액 또는 콜로이드의 조성 및/또는 체적 뿐 아니라 프로세싱 조건에 영향을 주는 팩터이다. 따라서, 과잉의 실시양태가 본 명세서에 제시된 상세한 개시 내용에 따라 실시될 수 있다.

[0353] 이용된 각각의 전극(1)의 크기 및 형상은 대략 동일하였다. 각각의 전극(1)의 형상은 약 14 mm×23 mm×27 mm의 척도를 갖는 직각 삼각형의 것이었다. 각각의 전극(1)의 두께는 약 1 mm였다. 각각의 삼각형 전극(1)은 또한 그 기부에서 그를 통한 정공을 가졌는데, 이 정공은 23 mm 및 27 mm 측면에 의해 형성된 첨단이 물(3)의 표면(2)을 향해 날카로워지는 것을 허용하였다. 각각의 전극(1)을 포함하는 물질은 본 명세서에서 달리 언급되지 않으면

99.95% 순수(즉, 3N5)이다. 금이 각각의 전극(1)에 사용될 때, 각각의 전극의 중량은 약 9 그램이었다.

[0354] 삼각형 전극(1)을 변압기(60)에 부착하는데 사용된 와이어는 실시예 1 내지 3에서 약 1 mm의 직경을 갖는 99.95%(3N5) 플래티늄 와이어였다.

[0355] 각각의 전극(5)을 위해 사용된 와이어는 또한 약 0.5 mm의 직경을 갖는 99.95% 순수한(3N5) 금을 포함하였다. 전극(1/5)을 위한 모든 물질은 미국 97520 오레건주 애쉬랜드 벤슨 웨이 1050에 소재하는 ESPI로부터 얻었다.

[0356] 트로프 부재(30)로의 입력으로서의 실시예 1에 사용된(그리고, 프로세싱 인핸서와 조합하여 실시예 2 내지 4에서 사용된) 물(3)은 역삼투 프로세스 및 탈이온화 프로세스에 의해 생성된다. 본질적으로, 역삼투(RO)는 지표수로부터 용해되고 그리고/또는 혼탁된 물질인 종을 분리하는 압력 구동식 멤브레인 분리 프로세스이다. 이는 압력이 삼투의 자연 유동을 역전시키도록 인가되기 때문에(이는 멤브레인의 양 측면상의 물질의 농도의 균형을 추구함) "역"삼투라 칭한다. 인가된 압력은 물을 멤브레인을 통해 강제 이동시켜 멤브레인의 한 측면 상에 오염물을 다른 측면 상에 정제수를 남겨둔다. 역삼투 멤브레인은 함께 접합되어 플라스틱 튜브 둘레에 나선형 형태로 감겨진 다수의 얇은 층 또는 시트를 이용한다. (이는 또한 박막 복합체 또는 TFC 멤브레인으로서 알려져 있다). 용해된 종의 제거에 추가하여, RO 멤브레인은 또한 물에 존재할 수 있는 미생물을 포함하는 혼탁된 물질을 분리한다. RO 프로세싱 후에 혼합된 층 탈이온화 필터가 사용하였다. 양 처리 후의 총 용해된 용매("TDS")는 어큐메트(Acumet)<sup>®</sup> AR20 pH/전도도 계량기에 의해 측정된 바와 같이 약 0.2 ppm이었다.

[0357] 이들 예는 8개의 전극 세트를 위한 금 전극을 사용한다. 이와 관련하여, 표 1a 내지 표 1d는 금계 나노결정/나노결정 혼탁액을 제조하는데 사용된 8개의 전극 세트내의 16개의 전극의 각각과 관련된 관련 작동 변수를 설명한다.

[0358] <표 1a>

#### 방각 입력수(Au)

실시 ID: GT032  
유량: 90 mL/min  
와이어 직경: .5mm  
구성: 직선/직선  
PPM: 0.4  
제타: n/a

세트 번호	전극 번호	타겟 전압 (kV)	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	평균 전압 (kV)
1	1a	1.6113	7/177.8*	0.22/5.59	1.65
	5a	0.8621		N/A	0.84
2	5b	0.4137	8/203.2	N/A	0.39
	5b'	0.7679		N/A	0.76
3	5c	0.491	8/203.2	N/A	0.49
	5c'	0.4816		N/A	0.48
4	1d	0.4579	8/203.2	N/A	0.45
	5d	0.6435		N/A	0.6
5	5e	0.6893	9/228.6	N/A	0.67
	5e'	0.2718		N/A	0.26
6	5f	0.4327	8/203.2	N/A	0.43
	5f'	0.2993		N/A	0.3
7	5g	0.4691	8/203.2	N/A	0.43
	5g'	0.4644		N/A	0.46
8	5h	0.3494	8/203.2	N/A	0.33
	5h'	0.6302		N/A	0.61
8/203.2**				65 C	
출현수 온도					

\* 물 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 물 배출구까지의 거리

[0359]

[0360]

&lt;표 1b&gt;

0.0383 mg/ml의 NaHCO<sub>3</sub>(Au)

설시 ID: GT031  
 유량: 90 ml/min  
 NaHCO<sub>3</sub>: 0.038 mg/ml  
 와이어 직경: .5mm  
 구성: 직선/직선  
 PPM: 1.5  
 제타: n/a

세트 번호	전극 번호	타겟 전압 (kV)	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	평균 전압 (kV)
			7/177.8*		
1	1a 5a	1.7053 1.1484	8/203.2	0.22/5.59 N/A	1.69 1.13
2	5b 5b'	0.6364 0.9287	8/203.2	N/A N/A	0.63 0.92
3	5c 5c'	0.7018 0.6275	8/203.2	N/A N/A	0.71 0.62
4	5d 5d'	0.6798 0.7497	9/228.6	N/A N/A	0.68 0.75
5	5e 5e'	0.8364 0.4474	8/203.2	N/A N/A	0.85 0.45
6	5f 5f'	0.5823 0.4693	8/203.2	N/A N/A	0.59 0.47
7	5g 5g'	0.609 0.5861	8/203.2	N/A N/A	0.61 0.59
8	5h 5h'	0.4756 0.7564	8/203.2	N/A N/A	0.48 0.76
			8/203.2**		64 C
			출력수 온도		

\* 물 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 물 배출구까지의 거리

[0361]

[0362]

&lt;표 1c&gt;

## 0.045 mg/ml의 NaCl(Au)

설시 ID: GT019  
 유량: 90 ml/min  
 NaCl: .045 mg/ml  
 와이어 직경: .5mm  
 구성: 직선/직선  
 PPM: 6.1  
 제타: n/a

세트 번호	전극 번호	타겟 전압 (kV)	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	평균 전압 (kV)
			7/177.8*		
1	1a 5a	1.4105 0.8372	8/203.2	0.22/5.59 N/A	1.41 0.87
2	5b 5b'	0.3244 0.4856	8/203.2	N/A N/A	0.36 0.65
3	5c 5c'	0.3504 0.3147	8/203.2	N/A N/A	0.37 0.36
4	5d 5d'	0.3526 0.4539	9/228.6	N/A N/A	0.37 0.5
5	5e 5e'	0.5811 0.2471	8/203.2	N/A N/A	0.6 0.27
6	5f 5f'	0.3624 0.2905	8/203.2	N/A N/A	0.38 0.31
7	5g 5g'	0.3387 0.3015	8/203.2	N/A N/A	0.36 0.33
8	5h 5h'	0.2995 0.5442	8/203.2	N/A N/A	0.33 0.57
			8/203.2**		77 C
			출력수 온도		

\* 물 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 물 배출구까지의 거리

[0363]

[0364]

&lt;표 1d&gt;

**0.038 mg/ml의 NaHCO<sub>3</sub>(Au)**

설시 ID: GT033  
 유량: 90 ml/min  
 NaHCO<sub>3</sub>: 0.038 mg/ml  
 와이어 직경: .5mm  
 구성: 직선/직선  
 PFM: 2.0  
 제타: n/a

세트 번호	전극 번호	타겟 전압 (kV)	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	평균 전압 (kV)
1	1a	1.6033	7/177.8*	0.22/5.59	1.641826
	5a	1.1759		N/A	1.190259
2	5b	0.6978	8/203.2	N/A	0.727213
	5b'	0.8918		N/A	0.946323
3	5c	0.6329	8/203.2	N/A	0.795378
	5c'	0.526		N/A	0.609542
4	5d	0.609	8/203.2	N/A	0.613669
	5d'	0.6978		N/A	0.719777
5	5e	0.9551	9/228.6	N/A	0.920594
	5e'	0.5594		N/A	0.547233
6	5f	0.6905	8/203.2	N/A	0.657295
	5f'	0.5516		N/A	0.521984
7	5g	0.5741	8/203.2	N/A	0.588502
	5g'	0.5791		N/A	0.541565
8	5h	0.4661	8/203.2	N/A	0.46091
	5h'	0.7329		N/A	0.741009
		8/203.2**			83 C
		출력수 온도			

\* 을 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 을 배출구까지의 거리

[0365]

[0366]

표 1a는 "1/5" 전극 구성이 전극 세트 번호 1 및 전극 세트 번호 4에 대해 사용되었고, 모든 다른 세트가 5/5 구성이었다는 것을 나타내고 있는 반면, 표 1b, 표 1c 및 표 1d는 전극 세트 번호 1이 단지 1/5 구성을 이용하는 전극 세트이었고, 모든 다른 세트가 5/5 구성이었다는 것을 나타내고 있다.

[0367] 추가적으로, 제조 셋업에서의 이하의 차이가 또한 사용하였다.

[0368]

실시예 1: GT032: 트로프 부재(30)로의 입력수(3)는 약 2°C의 온도에 도달할 때까지 냉장고 유닛에서 냉각되었고 이어서 트로프 부재(30) 내로 펌핑되었다.

[0369]

실시예 2: GT031: 프로세싱 인핸서가 트로프 부재(30) 내로 물(3)이 입력되기 전에 입력수(3)에 첨가되었다. 구체적으로, NaHCO<sub>3</sub>의 화학 조성식을 갖는 약 0.145 그램/갤런(즉, 약 38.3 mg/l)의 탄산수소나트륨("소다")이 물(3)에 첨가되어 그와 혼합되었다. 소다는 알파 에이사르(Alfa Aesar)로부터 얻었고, 소다는 84.01의 화학식량 및 약 2.159 g/cm<sup>3</sup>의 밀도를 가졌다(즉, 스톡 번호 14707, 로트 D15T043).

[0370]

실시예 3: GT019: 프로세싱 인핸서가 트로프 부재(30) 내로 물(3)이 입력되기 전에 입력수(3)에 첨가되었다. 구체적으로, NaCl의 화학 조성식을 갖는 약 0.17 그램/갤런(즉, 약 45 mg/l)의 염화나트륨("염")이 물(3)에 첨가되어 그와 혼합되었다.

[0371]

실시예 4: GT033: 프로세싱 인핸서가 트로프 부재(30) 내로 물(3)이 입력되기 전에 입력수(3)에 첨가되었다. 구체적으로, NaHCO<sub>3</sub>의 화학 조성식을 갖는 약 0.145 그램/갤런(즉, 약 38.3 mg/l)의 탄산수소나트륨("소다")이 물(3)에 첨가되어 그와 혼합되었다. 소다는 알파 에이사르로부터 얻었고, 소다는 84.01의 화학식량 및 약 2.159 g/cm<sup>3</sup>의 밀도를 가졌다(즉, 스톡 번호 14707, 로트 D15T043). 건조된 용액 GT033의 대표적인 TEM 현미경 사진이 도 32a에 도시되어 있다. 또한, 도 32b는 용액 GT033의 동적 광 산란 데이터(즉, 유체동력학 반경)를 도시하고 있다.

[0372]

실시예 3에 사용된 염은 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)(로트 번호번호 080787)으로부터 얻었으며, 염은 58.44의 화학식량 및 이하와 같은 실제 분석을 가졌다.

분석	100%
마그네슘(Ba)	테스트 통과
브롬화물	<0.010%
칼슘	0.0002%
염소산염 및 질산염	<0.0003%
증금속(As, Pb)	<5.0ppm
화인	테스트 통과
불용성 물	<0.001%
요오드화물	0.0020%
철(Fe)	<2.0ppm
마그네슘	<0.0005%
25°C에서 Ph 5% 용액	5.9
인산염( $\text{PO}_4$ )	<5.0ppm
칼륨(K)	<0.003%
황산염( $\text{SO}_4$ )	<0.0040%

[0373]

[0374] 하기 표 1e는 3개의 용액 GT032, GT031 및 GT019의 각각에 대한 물리적 특성 결과를 요약하고 있다. GT019의 전체 특징화는 완료되지 않았지만, 본 명세서에 설명된 프로세싱 조건 하에서, 양 프로세싱 인핸서(즉, 소다 및 염)는 GT032에 대해 용액 GT031 및 GT019 중의 금의 측정된 ppm을 증가시킨다.

[0375]

&lt;표 1e&gt;

	PPM	제작 진위 (평균값)	pH	DLS 투과율 (%)	주요 DLS 절량 분포 피크 [반경 (nm)]	현탁액의 색상
GT032	0.4	-19.30	3.29	11.7%	3.80	맑음
GT031	1.5	-29.00	5.66	17.0%	0.78	자주색
GT019	6.1	**	**	**	**	분홍색
GT033	2.0	**	**	30%	**	분홍색

\*\* 수치 측정하지 않음

[0376]

실시예 5-7

[0377]

금계 나노결정/나노결정 혼탁액 GD-007, GD-016 및 GD-015의 제조

[0378]

[0379] 일반적으로, 실시예 5 내지 7의 각각은 도 17b, 도 18a, 도 19a 및 도 21a에 일반적으로 도시되어 있는 장치와 관련된 본 발명의 특정 실시예를 이용한다. 프로세싱 및 장치의 특정 차이점은 각각의 예에서 명백할 것이다. 트로프 부재(30a, 30b)는 1/8"(약 3 mm) 두께의 플렉시글래스 및 1/4"(약 6 mm) 두께의 폴리카보네이트로 각각 제조되었다. 지지 구조체(34)가 또한 약 1/4" 두께(약 6 내지 7 mm 두께)인 플렉시글래스로 제조되었다. 도 18a에 도시되어 있는 트로프 부재(30a)의 단면 형상은 도 10b에 도시되어 있는 형상(즉, 절두 원추형 "V")에 해당하였다. 절두 원추형 "V"의 기부("R")는 약 0.5"(약 1 cm)로 측정되었고, 각각의 측면부("S", "S'")는 약 1.5"(약 3.75 cm)로 측정되었다. V형 트로프 부재(30)의 측면부("S", "S'")를 분리하는 거리("M")는 약 2 1/4" 내지 2 5/16"(약 5.9 cm)(측면으로부터 측면까지 측정됨)이었다. 각각의 부분의 두께는 또한 약 1/8"(약 3 mm) 두께로 측정되었다. V형 트로프 부재(30)의 종방향 길이("L<sub>T</sub>")(도 11a 참조)는 지점(31)으로부터 지점(32)까지 약 3 피트(약 1 미터) 길이로 측정되었다.

[0380]

[0380] 정제수(본 명세서에서 이하에 설명됨)가 약 0.396 g/ℓ의  $\text{NaHCO}_3$ 와 혼합되었고 트로프 부재(30a) 내로 임력된 액체(3)로서 사용하였다. 사용된  $\text{NaHCO}_3$ 의 양은 효율적이지만, 이 양은 본 발명의 경계 및 범위를 한정하는 것으로서 고려되어서는 안되고, 다른 양이 본 개시 내용의 경계 및 범위에 있다. V형 트로프 부재(30a)내의 물(3)의 깊이("d") (도 10b 참조)는 트로프 부재(30a)를 따른 다양한 지점에서 약 7/16" 내지 약 1/2" (약 11 mm 내지 약 13 mm)이었다. 깊이("d")는 댐(80)(도 18a에 도시되어 있음)의 사용을 통해 부분적으로 제어되었다. 구체적으로, 댐(80)은 단부(32) 부근에 제공되었고 깊이가 약 7/6" 내지 1/2" (약 11 내지 13 mm)가 되도록 깊이("d") (도 10b에 도시되어 있음)를 생성하는 것을 보조하였다. 댐(80)의 높이("j")는 약 1/4" (약 6 mm)로 측정되었고, 종방향 길이("k")는 약 1/2" (약 13 mm)로 측정되었다. 폭(도시하지 않음)은 트로프 부재(30a)의 바닥 치수("R")를 완전히 가로지른다. 따라서, V형 트로프 부재(30a)내의 물(3)의 총 체적은 그 작동 중에 약 6.4 in<sup>3</sup> (약 105 ml)이다.

[0381]

[0381] 트로프 부재(30a)내의 물(3)의 유량은 약 150 ml/분이었다 [주: 트로프 부재(30a)에 최소의 증발이 존재하였다]. 트로프 부재(30a)로의 물(3)의 이러한 유동은 정격 0.1 마력, 10 내지 600 rpm인 마스터플렉스® L/S 펌프 드라

이브(40)를 이용함으로써 얻었다. 마스터플렉스® 펌프(40)의 모델 번호는 77300-40이었다. 펌프 드라이브는 이지-로드 모델 번호 7518-10으로서 알려진 마스터플렉스®에 의해 또한 제조된 펌프 헤드를 가졌다. 일반적으로, 펌프(40)의 헤드는 연동 헤드로서 알려져 있다. 펌프(40) 및 헤드는 마스터플렉스® LS 디지털 모듈러 드라이브에 의해 제어되었다. 디지털 모듈러 드라이브의 모델 번호는 77300-80이다. 디지털 모듈러 드라이브의 정확한 설정은 예를 들어 150 ml/min이었다. 1/4"의 직경(즉, 크기 06419-25)을 갖는 타이콘® 튜빙이 연동 헤드에 배치하였다. 튜빙은 마스터플렉스®에 대해 생 고뱅에 의해 제조되었다. 튜빙의 한 단부는 그 내부에 배치된 유동 확산 수단에 의해 트로프 부재(30a)의 제1의 단부(31)에 전달되었다. 유동 확산 수단은 트로프 부재(30a) 내로 도입된 물(3)내의 장애물 및 기포 뿐 아니라 연동 펌프(40)에 의해 생성된 임의의 펄스 조건을 최소화하도록 의도되었다. 이와 관련하여, 작은 저장조가 확산 수단으로서 기능하였고 트로프 부재(30a)의 단부(31) 상부에 수직으로 지점에 제공되어 저장조가 범람할 때 V형 트로프 부재(30a)의 단부(31)로의 비교적 안정한 물(3)의 유동이 발생하였다.

[0382]

실시예 5 내지 7에서 5개의 전극 세트가 사용되었고, 하나의 세트는 트로프 부재(30a)에 배치된 단일의 전극 세트(1a/5a)이었다. 트로프 부재(30a)내의 전극(1a)으로부터의 플라즈마(4)는 도 5e에 도시되어 있는 것과 형상이 유사한 전극(1a)으로 생성되었고 약 9.2 그램의 무게였다. 이 전극은 99.95% 순수한 금이었다. 다른 전극(5a)은 액체(3')에 약 9 mm가 침지된 약 1 mm 두께의 약 14 mm×23 mm×27 mm인 직각 삼각형 플래티늄 플레이트를 포함하였다. 플라즈마(4)를 생성하는데 사용된 AC 변압기는 도 16d에 도시되어 있고 본 명세서에서 논의된 변압기(60)이다. AC 변압기(50)(이하에 설명됨)는 다른 전극 세트(5/5)에 접속되었다. 모든 기타 관련 실시 조건이 표 2a, 표 2b 및 표 2c에 표시되어 있다.

[0383]

프로세싱 향상된 상태조절된 물(3')의 출력이 저장조(41)에 수집되고, 이후에 펌프(40)와 실질적으로 동일한 유량으로[예를 들어, 트로프 부재(30a) 내에서 발생된 최소 증발] 제2의 트로프 부재(30b) 내로 다른 펌프(40')에 의해 펌핑된다. 제2의 트로프 부재(30b)는 약 30 인치 길이×1.5 인치 폭×5.75 인치 높이로 측정되었고, 그 내부에 약 2,500 ml의 물(3")을 포함하였다. 4개의 전극 세트(5b, 5b', 5e, 5e')의 각각은 약 0.5 mm 직경 및 약 5 인치(약 12 cm)의 길이로 측정된 99.95% 순수한 금 와이어를 포함하였고 실질적으로 직선형이었다. 약 4.25 인치(약 11 cm)의 와이어가 약 4.5 인치(약 11 cm) 깊이인 물(3")에 침지되었다.

[0384]

도 19a 및 도 21a와 관련하여, 개별 전극 세트(세트 2, 세트 3, 세트 4 및 세트 5)가 도 19a에 도시되어 있는 바와 같이, 2개의 개별 변압기 장치(50, 50a)에 부착되었다. 구체적으로, 변압기(50, 50a)는 도 19a에 도시되어 있는 배선 다이어그램에 따라, 각각의 전극 세트에 전기적 접속되었다. 각각의 변압기 장치(50, 50a)는 서로에 대해 120° 위상외에 있는 개별 AC 입력 라인에 접속되었다. 변압기(50, 50a)는 단일 전기 회로를 과부하되지 않게 하는 방식으로 전기적으로 접속되고, 예를 들어 상류측 회로 차단기가 분리되게 한다[예를 들어, 이를 조건 하에서 이용될 때, 단일의 변압기(50/50a)가 상류측 전기 문제점을 발생시키기에 충분한 전류를 견인할 수 있음]. 각각의 변압기(50/50a)는 와이어의 단일 코일/권선으로 구성된 가변 AC 변압기였다. 이 권선은 1차 및 2차 권선의 모두의 부분으로서 작용한다. 입력 전압은 권선의 고정부를 가로질러 인가된다. 출력 전압은 권선의 한 단부와 권선을 따른 다른 접속부 사이에서 취해진다. 권선의 부분을 노출시키고 활주 브러시를 사용하여 2차 접속부를 제조함으로써, 연속적으로 가변하는 비율이 얻어질 수 있다. 출력 대 입력 전압의 비는 이들이 접속되는 권선의 권수의 비와 동일하다. 구체적으로, 각각의 변압기는 마스텍 TDGC2-5kVA, 10A 전압 조절기, 출력 0 내지 250 V이었다.

[0385]

표 2a 내지 표 2c의 각각은 "세트 번호"로 트로프 부재(30b)내의 4개의 전극 세트의 각각에 관한 프로세싱 정보를 포함하고 있다. 트로프 부재(30b)내의 4개의 전극 세트의 각각의 전극은 특정 타겟 전압에서 작동하도록 설정되었다. 약 255 볼트의 실제 작동 전압이 표 2a 내지 표 2c의 각각에 열거된 바와 같이, 전극 세트를 가로질러 인가되었다. 각각의 전극 세트의 중심선으로부터 인접한 전극 세트까지의 거리("c-c")(도 14 참조)가 또한 표현되어 있다. 또한, 트로프 부재(30a)에 이용된 전극(1)과 관련된 거리("x")가 또한 보고되었다. 전극(5)에서, 어떠한 거리("x")도 보고되지 않았다. 다른 관련 변수가 예를 들어 표 2a 내지 표 2c에 보고되었다.

[0386]

전극(1/5)을 위한 모든 물질은 미국 97520 오레건주 애쉬랜드 벤슨 웨이 1050에 소재하는 ESPI로부터 얻었다.

[0387]

실시예 5 내지 7에 사용된 물(3)은 역삼투 프로세스 및 탈이온화 프로세스에 의해 생성되었고, NaHCO<sub>3</sub> 프로세싱 인핸서와 혼합되었고 트로프 부재(30a) 내로 함께 입력되었다. 본질적으로, 역삼투(RO)는 지표수로부터 용해되

고 그리고/또는 혼탁된 물질인 종을 분리하는 압력 구동식 멤브레인 분리 프로세스이다. 이는 압력이 삼투의 자연 유동을 역전시키도록 인가되기 때문에(이는 멤브레인의 양 측면상의 물질의 농도의 균형을 추구함) "역"삼투라 칭한다. 인가된 압력은 물을 멤브레인을 통해 강제 이동시켜 멤브레인의 한 측면 상에 오염물을 다른 측면 상에 정제수를 남겨둔다. 역삼투 멤브레인은 함께 접합되어 플라스틱 튜브 둘레에 나선형 형태로 감겨진 다수의 흰은 층 또는 시트를 이용한다. (이는 또한 박막 복합체 또는 TFC 멤브레인으로서 알려져 있다). 용해된 종의 제거에 추가하여, RO 멤브레인은 또한 물에 존재할 수 있는 미생물을 포함하는 혼탁된 물질을 분리한다. RO 프로세싱 후에 혼합된 층 탈이온화 필터가 사용하였다. 양 처리 후의 총 용해된 용매("TDS")는 어큐엣<sup>®</sup> AR20 pH/전도도 계량기에 의해 측정된 바와 같이 약 0.2 ppm이었다.

[0388]

&lt;표 2a&gt;

0.396 mg/ml의 NaHCO<sub>3</sub>(Au)

설시 ID:	GD-007
유량:	150 ml/min
전압:	255V
NaHCO <sub>3</sub> :	0.396 mg/ml
와이어 직경:	.5mm
구성:	직선/직선
PPM:	14.8
제타:	n/a

세트 번호	전극 번호	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	전압	단면
1	1a 5a	4.5/14.3*	0.25 N/A	750 750	V
2	5b 5b'	23/584.2** 2.5/63.5*	N/A N/A	255	
3	5c 5c'	8.5/215.9	N/A N/A	255	직사각형 5.25"
4	5d 5d'	8.5/215.9	N/A N/A	255	깊이
5	5e 5e'	8/203.2 2/50.8**	N/A N/A	255	

출력수 온도 96 C

\* 을 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리  
 \*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 물 배출구까지의 거리

[0389]

&lt;표 2b&gt;

0.396 mg/ml의 NaHCO<sub>3</sub>(Au)

설시 ID:	GD-016
유량:	150 ml/min
전압:	255V
NaHCO <sub>3</sub> :	0.396 mg/ml
와이어 직경:	.5mm
구성:	직선/직선
PPM:	12.5
제타:	-56.12

세트 번호	전극 번호	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	전압	단면
1	1a 5a	4.5/14.3*	0.25 N/A	750 750	V
2	5b 5b'	23/584.2** 2.5/63.5*	N/A N/A	255	
3	5c 5c'	8.5/215.9	N/A N/A	255	직사각형 5.25"
4	5d 5d'	8.5/215.9	N/A N/A	255	깊이
5	5e 5e'	8/203.2 2/50.8**	N/A N/A	255	

출력수 온도 97 C

\* 을 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리  
 \*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 물 배출구까지의 거리

[0391]

[0392]

&lt;표 2c&gt;

0.396 mg/ml의 NaHCO <sub>3</sub> (Au)					
세트 번호	전극 번호	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	전압	단면
1	1a	4.5/114.3*	0.25	750	V
	5a	23/584.2**	N/A	750	
		2.5/63.5*			
2	5b		N/A	255	
	5b'	8.5/215.9	N/A		
3	5c		N/A	255	직사각형 5.25"
	5c'	8.5/215.9	N/A		
4	5d		N/A	255	깊이
	5d'	8/203.2	N/A		
5	5e		N/A	255	
	5e'	2/50.8**	N/A		
출력수 온도 96 C					

\* 둘 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 끝을 구까지의 거리

[0393]

[0394]

대표적인 투과 전자 현미경(TEM) 현미경 사진(도 25a, 도 26a 및 도 27a)이 이를 실시예 5 내지 7의 각각에 따라 제조된 각각의 건조된 혼탁액에서 촬영되었다.

[0395]

### 투과 전자 현미경

[0396]

구체적으로, TEM 샘플은 200의 메쉬 크기를 갖는 탄소로 안정화된 포름바(Formvar) 코팅된 그리드를 사용하여 준비하였다. 그리드는 먼저 진공 하에서 플라즈마 처리에 의해 전처리하였다. 그리드는 필터 페이퍼의 직사각형 부분과 정렬된 현미경 슬라이드 상에 배치하고, 이어서 설치된 필수 플라즈마 발생기 부속품을 갖는 덴톤 진공 장치(Denton Vacuum apparatus)에 배치하였다. 진공은 75 mTorr에서 유지되었고, 플라즈마가 개시되어 약 30초 동안 실시되었다. 완료시에, 시스템은 통기되고 그리드는 제거하였다. 그리드는 습도 조건에 따라 7 내지 10일 까지 안정되었지만, 모든 경우에 12시간 이내에 사용하였다.

[0397]

대략 1 μl의 각각의 본 발명의 나노입자 용액이 각각의 그리드 상에 배치되었고, 20 내지 30분 동안, 또는 액적이 증발할 때까지 실온에서 공기 건조되도록 하였다. 완전한 증발시에, 그리드는 TEM 분석이 수행될 때까지 훌더 플레이트 상에 배치하였다.

[0398]

필립스(Philips)/FEI 테크나이(Tecnai) 12 투과 전자 현미경이 모든 준비된 샘플을 인테로케이션 처리하는데 사용하였다. 도구는 100 keV의 가속 전압에서 실시되었다. 빔의 정렬 후에, 샘플은 630,000x를 포함하는 다양한 최대 배율에서 검사되었다. 이미지는 카메라 및 TEM 도구의 제어의 모두를 각각 제공하는 iTEM 및 테크나이 유저 인터페이스 소프트웨어가 장착된 PC에 직접 이미지를 전송하는 부착된 올림푸스 메가뷰(Olympus Megaview) III 측면 장착 카메라를 통해 수집되었다.

[0399]

iTEM 소프트웨어 내에서, 원형 기준 평면상의 십자선(crosshair)의 위치를 조절함으로써 그리드 주위로 랜덤하게 이동하는 것이 가능하였다. 십자선을 선택하고 이동시킴으로써, 그리드 주위에서 조종할 수 있다. 이 기능을 사용하여, 샘플이 원형 기준의 4개의 4분면에서 분석하여 샘플의 편향되지 않은 표현을 허용하였다. 이미지는 이어서 이미지제이(ImageJ) 1.42 소프트웨어로 분석되었다. 스페이스 바의 공지의 수의 화소에 대한 각각의 입자를 가로지른 화소의 수를 측정하는 또 다른 유사한 소프트웨어 프로그램은 입자 계수 프로세스를 효율적으로 하는데 사용하였다. 입자는 각각의 개별 입자를 측정하기에 앞서 소프트웨어를 보정(calibration)하기 위해 방법으로서 이미지 상에 스케일 바를 사용하여 측정되었다. 일단 보정되면, 입자를 하기의 변수에 기초하여 측정하였다: 4면체 입자를 삼각형의 꼭지점으로부터 밀변까지 측정한다. 오각형 쌍뿔은 그리드의 입자 배향에 기초하여 마름모꼴의 꼭지점으로부터 마름모꼴의 꼭지점으로 또는 오각형의 꼭지점으로부터 오각형의 밀변까지 측정한다. 20면체는 6각형 입자의 두 면 사이의 최장 길이를 사용하여 측정한다. 구체 또는 불규칙 형상을 갖는 입자는 최장축을 따라 측정한다. 각각의 샘플 세트로부터 수집한 데이터를 엑셀로 보내고, 최소 5 nm 및 최대 50 nm의 50 개의 빈(bin)을 사용한 단순 히스토그램 함수를 사용하여 히스토그램을 생성하였다.

- [0400] 그후, 엑셀로 생성한 데이터를 프리즘(GraphPad™)으로 보내고, 각각 고유한 확률 밀도 함수(PDF)를 갖는 정규 분포 또는 로그 정규 분포인 2가지의 모델중 하나에 대입한다. 프리즘내에서 정규 분포로서 공지된 분포를 생성하는 데이터에 비-선형 대입을 실시하여 히스토그램 데이터를 분석할 수 있다. 게다가, 비-선형 데이터 세트에서의 로그 변환을 실시하여 데이터 세트를 생성한 후, 이를 비-선형 모델에 대입한 후, 지수 변환에 의하여 변환시켜 데이터의 로그-정규 대입을 생성하였다. 그후, 2가지의 모델을 히스토그램으로 시각적으로 비교하고, 더 우수한 정도로 데이터를 대입한 모델을 선택하였다. 상기 언급하고, 본 명세서에서의 히스토그램 도면 및 표에서 보고한 입자 직경은 로그-정규 또는 정규 PDF 곡선의 최대값으로서 정의되는 PDF의 모드이다. 이러한 PDF 곡선은 모든 히스토그램 수치에서 중첩되며, 여기서 모드 값은 상기에서 직접 제시하며, 문현에서는 TEM 평균 직경으로서 인용하였다.
- [0401] 예를 들면, 도 25b, 도 26b 및 도 27b는 실시예 5, 6 및 7 각각에 해당하는 건조된 용액 GD-007, GD-016 및 GD-015에 해당하는 TEM 현미경 사진으로부터 측정한 결정 크기 분포 히스토그램이다. 이러한 히스토그램에서 보고한 각각의 수치는 상기 논의에 해당한다.
- [0402] 도 25a, 도 26a 및 도 27a는 실시예 5, 6 및 7 각각에 상응하는 건조된 용액 GD-007, GD-016 및 GD-015에 상응하는 대표적인 TEM 현미경 사진이다.
- [0403] 도 25d 및 도 25e에 제시된 결과는 에너지 분산 X선 분광학 검출기(EDS)가 장착된 필립스(Philipps) 420ST 투과 전자 현미경을 사용하여 얻었다. 현미경을 존스 홉킨스 대학의 전자 마이크로비임 분석 학부에 소재하며, 숙련된 작동자의 안내하에서 작동시켰다. 간략하게, 약  $1 \mu\text{m}$ 의 GD-007 나노결정질 혼탁액을 포름바 탄소-코팅된 200 스퀘어 메쉬 니켈 그리드상에 배치하고, 실온에서 약 20-30 분 동안 또는 액적이 증발될 때까지 공기 건조되도록 하였다. 완전 증발시, 그리드를 TEM 샘플 홀더에 배치하고, 120 keV의 가속 전압에서 인테로케이션 처리하였다. 현미경의 EDS 시스템은 옥스포드(Oxford) 광 전자 검출기, 옥스포드 XP3 펄스 프로세서 및 매킨토시 컴퓨터에 연결된 4 pi 멀티-채널 분석기로 이루어졌다. 입자 조성은 에너지 분산 X선 분광학에 의하여 측정하였으며, 여기서 전자의 고 에너지 비임은 나노결정의 표면으로 보내져서 내부 셀내의 전자를 방출하게 되어 외부 전자에 대한 이용 가능한 부위가 "낙하"하도록 하며, 그리하여 특징적인 X선을 방출한다. 그후, X선은 173.00eV의 해상도를 갖는 검출기에 의하여 검출하였다.
- [0404] 도 25d는 실시예 5에 따라 성장된 금 나노결정중 하나(즉, GD-007)를 도시한다. 나노결정을 본 명세서에서 논의한 바와 같은 전자 비임으로 인테로케이션 처리하였다.
- [0405] 도 25e는 용액 GD-007로부터 나노결정의 인테로케이션 비임 포인트의 에너지 분산성 X선 패턴을 도시한다. 이러한 측정 기법은 원자의 단일층 주위에서는 정확하므로, 나트륨 피크에 해당하는 패턴의 부재는 나트륨계 단층이 결정의 표면상에 존재하지 않는다는 것을 나타낸다. 마찬가지로, 상당한 탄소계 피크는 관찰되지 않았는데, 이는 임의의 탄소계 단층이 존재하지 않는다는 것을 나타낸다. 아래에 있는 니켈 그리드에 해당하는 산소 피크의 존재에 유의한다. 따라서, 이들 도 25d 및 도 25e는 1) 유기 물질이 이들 분자상에 존재하지 않으며, 2) 나노결정은 불리한 분자 또는 코팅 없이 비교적 깨끗한 표면을 포함한다는 것을 나타낸다.
- [0406] 추가로, 동적 광 산란 기법은 또한 본 명세서의 실시예에 의하여 생성된 결정 크기(예, 유체동력학 반경)의 표시를 얻는데 사용된다. 도 25c, 도 26c 및 도 27c는 별도의 동적 광 산란 데이터 세트의 그래프 결과를 도시한다.
- [0407] 동적 광 산란
- [0408] 구체적으로, 동적 광 산란(DLS) 측정은 비스코텍(Viscotek) 802 DLS 도구 상에서 수행되었다. DLS에서, 레이저 광이 작은 입자에 타격되고 그리고/또는 작은 입자(과장보다 작은) 주위에서 물 구조체에 편성될 때, 광은 모든 방향에서 산란 강도에서 시간 의존성 변동을 초래한다. 강도 변동은 산란 입자/물 구조체 조합의 브라운 운동에 기인하고 입자 크기 분포에 대한 정보를 포함한다.
- [0409] 도구는 실험에 앞서 적어도 30분 동안 워밍업되도록 하였다. 측정은  $12 \mu\text{l}$  석영 셀을 사용하여 이루어졌다. 이하의 절차가 사용하였다.
- [0410] 1. 먼저,  $1 \text{ ml}$ 의 DI 수가  $1 \text{ ml}$  마이크로피펫을 사용하여 셀에 첨가하고, 이어서 물을 폐기물 비이커에 셀로부터 부었고, 물의 나머지를 셀 측정 캐비티로부터 흔들어 제거하였다. 이 단계는 셀을 완전하게 행구기 위해 2회 이상 반복하였다.
- [0411] 2.  $100 \mu\text{l}$ 의 샘플이  $200 \mu\text{l}$  마이크로피펫을 사용하여 셀에 첨가하였다. 그 후에, 모든 액체가 동일한 피펫 팁을

사용하여 동일한 피펫으로 셀로부터 제거하고, 폐기물 비이커 내로 축출되었다. 100  $\mu\text{l}$ 의 샘플이 동일한 텁을 사용하여 재차 첨가되었다.

[0412] 3. 샘플을 갖는 셀은 셀의 동결된 측면이 좌측을 향하는 상태로 비스코텍 도구의 온도 제어된 셀 블록에 배치하였다. 비스코텍 옴니사이즈 소프트웨어내의 새로운 실험이 개방되었다. 측정은 온도가 평형화된지 1분 후에 시작되었고, 레이저 파워가 적절한 값으로 감쇠되었다. 결과는 모든 실시가 종료된 후에 저장되었다.

[0413] 4. 셀은 도구로부터 취하고, 샘플은 단계 2에서 사용되면 동일한 피펫 및 텁을 사용하여 셀로부터 제거하였다.

[0414] 5. 단계 2 내지 4가 각각의 샘플에 대해 2회 이상 반복하였다.

[0415] 6. 새로운 샘플에 대해 200  $\mu\text{l}$  피펫에 대한 새로운 피펫 텁이 이전의 샘플로의 오염을 회피하기 위해 취해졌고, 단계 1 내지 5가 반복하였다.

[0416] 데이터 수집 및 프로세싱이 옴니사이즈 소프트웨어 버전 3,0,0,291로 수행되었다. 이하의 변수, 즉 실시 기간 - 3 s, 실험 - 100, 용매 - 물, 0 mmol, 점도 - 1 cP, 굴절률 - 1.333, 스파이크 공차 - 20%, 기준선 드리프트 - 15%, 타겟 감쇠 - 300 kCounts, 블록 온도 - +40°C가 모든 실험에 대해 사용하였다. 각각의 실험에 대한 데이터가 저장된 후에, 결과가 소프트웨어의 "결과" 페이지 상에 표시되었다. 입자 크기 분포(즉, 유체동력학 반경)가 "강도 분포" 그래프에서 분석되었다. 이 그래프에서, 0.1 nm 내지 10  $\mu\text{m}$  범위 외의 임의의 피크는 인공산물로서 간주되었다. 특히, 깨끗한 물(입자가 없음)은 0.1 nm 내지 10  $\mu\text{m}$  범위 이내의 어떠한 피크도 그리고 0.1 nm 미만의 넓은 피크도 생성하지 않았다. 이 피크는 도구의 노이즈 피크(노이즈 유통)로서 취하였다. 매우 낮은 농도 또는 매우 작은 크기의 혼탁된 나노결정 또는 나노입자를 갖는 샘플이 "강도 분포" 그래프에서 측정 가능한 노이즈 피크를 나타낼 수 있다. 0.1 nm 내지 10  $\mu\text{m}$  범위 이내의 피크가 노이즈 피크보다 높은 강도를 가지면, 이를 피크는 실제인 것으로 고려되고, 그렇지 않으면 피크는 문제가 될 수 있고 데이터 프로세싱의 인공산물을 표현할 수 있다.

[0417] 도 25c는 실시예 5(즉, GD-007)에 대한 대표적인 비스코텍 출력 데이터 세트에 상응하는 그래프 데이터를 도시하고 있고, 도 26c는 실시예 6(즉, GD-016)에 대한 대표적인 비스코텍 출력 데이터 세트에 상응하는 그래프 데이터를 도시하고 있고, 도 27c는 실시예 7(즉, GD-015)에 대한 대표적인 비스코텍 출력 데이터 세트에 상응하는 그래프 데이터를 도시하고 있다. 도 25c, 도 26c 및 도 27c의 각각의 피크의 상부에 보고된 수는 나노결정의 평균 유체동력학 반경에 상응하고, 이러한 나노결정 주위에서 광 산란되고, 각각의 용액 내에서 검출된다. 다수의 (예를 들어, 수백의) 데이터 점이 "s-형" 곡선에 의해 표현되는 바와 같이, 각각의 데이터 세트 내에서 보고된 수를 제공하도록 검사하였다(즉, 각각의 곡선은 일련의 수집된 데이터 점을 표현함)는 것을 주목해야 한다. 각각의 데이터 세트에서 보고된 "% 투과율"은 동적 광 산란 데이터를 달성하기 위해 요구되는 인테로케이션 범위 강도에 상응한다. 일반적으로, 항상은 아니지만, 보고된 "% 투과율"이 50% 미만일 때, 매우 강한 입자 및/또는 입자/규칙 물 구조체가 존재한다. 또한, "% 투과율"이 100%에 접근할 때, 종종 이온 및/또는 매우 작은 입자(예를 들어, 피코-크기 입자)가 존재하고, 보고된 유체동력학 반경은 실제 고체 입자보다 더 규칙 또는 구조화된 물을 포함할 수 있다.

[0418] 동적 광 산란이 입자가 모두 구형(이들이 아님)일 뿐 아니라 유체동력학 반경을 측정하는 것으로 가정하는(예를 들어, 물에 대한 나노결정의 영향이 또한 입자의 실제 물리적 반경에 추가하여 검출되고 보고됨) 알고리즘을 사용하기 때문에 동적 광 산란 입자 크기 정보는 TEM 측정된 히스토그램과는 상이하다는 것을 주목해야 한다. 따라서, 본 명세서에 포함된 다른 실시예에서와 같이, TEM 히스토그램 데이터에 보고된 것들과 동적 광 산란 데이터에 보고된 것들 사이의 보고된 입자 크기의 차이가 존재한다는 것은 놀라운 일은 아니다.

#### 원자 흡광 분광학

[0420] AAS 값이 퍼킨 엘머 에이애널리스트(Perkin Elmer AAnalyst) 300 분광계 시스템으로부터 얻었다.

#### I) 원리

[0422] 화염 원자 흡광 분광의 기술은 액체 샘플이 흡인되고, 분무되고, 아세틸렌 및 공기와 같은 연소성 기체와 혼합되는 것을 요구한다. 혼합물은 그 온도가 약 2,100°C 내지 약 2,400°C의 범위인 화염 내에서 점화된다. 연소 중에, 샘플 중의 관심 원소의 원자는 자유의 비여기된 접지 상태 원자로 환원되고, 이는 고유 파장에서 광을 흡수한다. 고유 파장은 원소 특정하고, 0.01 내지 0.1 nm로 정확하다. 원소 고유 파장을 제공하기 위해, 그 캐소드가 결정되는 원소로 제조되는 중공 캐소드 램프(HCL)로부터의 광빔이 화염을 통해 통과된다. 광검출기가 분석물에 의한 흡수에 기인하여 광 강도의 감소량을 검출한다. 단색화 장치가 광검출기의 전방에 사용되어 배경 주위

광을 감소시키고 검출을 위해 요구되는 HCL로부터의 특정 파장을 선택한다. 게다가, 중수소 아크 램프가 원자 구름 중의 비원자 중에 의해 발생된 배경 흡수성을 보정한다.

[0423] II) 샘플 준비

10 mL의 샘플, 0.6 mL의 36% v/v 염화수소산 및 0.15 mL의 50% v/v 질산이 유리병 내에서 함께 혼합되고 70°C 수조 내에서 약 10분 동안 배양되었다. 금 농도가 10 ppm을 초과하는 것으로 예상되면, 샘플은 1 내지 10 ppm의 범위의 최종 금 농도를 유도하기 위해 산의 첨가 전에 DI 수로 희석된다. 예를 들어, 대략 100 ppm의 금 농도에 대해, 0.5 mL의 샘플이 산의 첨가 전에 9.5 mL의 DI 수로 희석된다. 분취(aliquoting)는 조절 가능한 마이크로 피펫으로 수행되고, 정확한 양의 샘플, DI 수 및 산이 오하우스(Ohaus) PA313 미량 천칭(microbalance)에 의해 측정되었다. 성분의 중량은 DI 수 및 산에 의한 희석을 위해 측정된 농도를 보정하는데 사용된다. 각각의 샘플은 3회 준비하고, 수조내에서의 배양 후에 측정이 이루어지기 전에 실온으로 냉각되도록 하였다.

[0425] III) 도구 셋업

이하의 세팅이 펠킨 엘머 에이애틀리스트 400 분광계 시스템에 대해 사용하였다.

[0427] a) 버너 헤드: 10 cm 단일 슬롯형, 2 ppm Cu 표준을 갖는 최대 흡수성을 얻기 위해 제조 절차에 따라 3축에서 정렬됨.

[0428] b) 분무화기: 충격 비드의 전방에 스페이서를 갖는 플라스틱.

[0429] c) 기체 유동: 약 12 L/min의 산화제(공기) 유량, 약 1.9 mL/min의 연료(아세틸렌) 유량.

[0430] d) 램프/단색화 장치: Au 중공 캐소드 램프, 10 mA 작동 전류, 1.8/1.35 mm 슬릿, 242.8 nm 파장, 배경 보정(중수소 램프)이 온 상태임.

[0431] IV) 분석 절차

[0432] a) 시스템을 위밍업하기 위해 대략 30분 동안 Au 램프 및 화염을 실시한다.

[0433] b) 3.7% v/v 염화수소산의 매트릭스에 1 ppm, 4 ppm 및 10 ppm Au 표준으로 도구를 보정한다. 3.7% v/v 염화수소산을 블랭크로서 사용한다.

[0434] c) 샘플로서 4 ppm 표준을 측정함으로써 보정 스케일을 검증한다. 측정된 농도는 3.88 ppm 내지 4.12 ppm이어야 한다. 이 범위 밖에 있으면 단계 b)를 반복한다.

[0435] d) 샘플을 3회 반복 측정한다. 반복 사이의 표준 편차가 5%를 초과하면, 측정을 반복하고, 그렇지 않으면 다음 샘플로 진행한다.

[0436] e) 6개 이상의 샘플을 측정한 후에 검증 단계 c)를 수행한다. 검증이 실패하면, 단계 b) 및 c)는 최종 성공적인 검증 후에 측정된 모든 샘플을 재측정한다.

[0437] V) 데이터 분석

[0438] 각각의 반복에 대한 측정된 농도값은 실제 샘플 농도를 계산하기 위해 물과 산에 의한 희석에 대하여 보정하였다. 보고된 Au ppm 값은 개별 반복에 대한 3개의 보정된 값의 평균이다.

플라즈마 방사도 및 특성화

[0440] 본 실시예는 그 모두가 본 명세서의 실시예에 사용되는 금 전극(1)을 사용하는 조절 가능한 플라즈마(4)의 분광 분석을 제공한다. 감도가 높은 3개의 상이한 분광계가 플라즈마(4)에 대한 스펙트럼 정보를 수집하는데 사용하였다. 구체적으로, 분광 분석은 여러개의 금 전극 플라스몬에서 실시되었다. 플라즈마(4)에서의 종뿐 아니라, 일부 종의 상이한 강도가 관찰되었다. 이러한 종의 존재/부재는 본 명세서의 교시내용에 따라 제조된 제품 및 프로세싱 변수에 영향을 미칠 수 있다(예를 들어, 긍정적으로 및 부정적으로).

[0441] 이와 관련하여, 도 25f는 본 명세서에 이용된 조절 가능한 플라즈마(4)로부터 방사 분광법 정보를 수집하는데 사용된 실험적인 셋업의 개략도를 도시하고 있다.

[0442] 구체적으로, 플라즈마 방출 데이터(예를 들어, 방사도)를 수집하기 위한 실험적인 셋업이 도 25f에 도시되어 있다. 일반적으로, 3개의 분광계(520, 521, 522)가 경로(527)를 따라 조립체(524)에 의해 수집된 스펙트럼 방사선을 전송하는 UV 광 파이버(523)를 통한 방출 분광 데이터를 수신한다. 조립체(524)는 X-Z 스테이지(525)

로 조립체(524)를 이동시킴으로써 조절 가능한 플라즈마(4)내의 상이한 수직 위치에서 스펙트럼 방사선을 수집하도록 수직으로 위치될 수 있다. 따라서, 플라즈마 종의 존재/부재 및 강도는 플라즈마(4)내의 인테로게이션의 함수로서 결정될 수 있다. 분광계(520, 521, 522)의 출력은 컴퓨터(528)에 설치된 적절한 소프트웨어에 의해 분석되었다. 모든 방사도 데이터는 비반사 물질(530)에 대략적으로 대향되어 배치되어 있는 정공(531)을 통해 수집된다. 정공(531)의 기부는 액체(3)의 상부면에 위치되었다. 방출 방사선을 수집하기 위한 장치의 더 많은 세부 사항은 하기와 같다.

[0443] 조립체(524)는 170 내지 2,400 nm 범위에 대한 리포커싱 조립체(LF-10U100)를 갖는 하나의 UV 시준기(LC-10U)를 포함하였다. 조립체(524)는 멀티모드 파이버 옵틱스 인크(Multimode Fiber Optics, Inc.)에 의해 제조된 SMA 암형 커넥터를 또한 포함하였다. 각각의 LC-10U 및 LF-10U100은 그와 관련된 하나의 UV 융합된 실리카렌즈를 가졌다. 조절 가능한 포커싱이 조립체(524)에 또한 포함된 LF-10U100의 렌즈의 와동으로부터 약 100 mm에서 LF-10U100에 의해 제공되었다.

[0444] 조절 가능한 플라즈마(4)의 양 단부에서의 시준기 시야는 반전 현상(solarization) 저항성 UV 광 파이버(523)(180 내지 900 nm 범위, 미츠비시에 의해 제조됨)를 포함하는 455 μm 파이버 코어 직경에 의해 결정된 바와 같은 약 1.5 mm 직경이었다. UV 광 파이버(523)는 SMA 수형 커넥터(옵션 옵틱스에 의해 판매됨, QP450-1-XSR)에 의해 각각의 단부에서 종료되었다.

[0445] UV 시준기-파이버 시스템(523, 524)은 조절 가능한 플라즈마(4)내의 상이한 위치에 수평으로 배향된 1.5 mm 직경 플라즈마 실린더로부터 도래하는 플라즈마 방사도에 대한 180 내지 900 nm 범위의 감도를 제공하였다.

[0446] X-Z 스테이지(525)는 X축 및 Z축을 따라 UV 시준기(524)를 유지하고 이동을 제어하는 토르랩스 인크(Thor labs Inc)에 의해 제조된 2개의 선형 스테이지(PT1)를 포함하였다. 따라서, 조절 가능한 플라즈마(4)를 수평으로 및 수직으로 각각 스캔하는 것이 가능하다.

[0447] UV 시준기-파이버 시스템(523, 524)에 의해 수집된 플라즈마 방사선의 방출은 스텔라넷 인크(StellarNet, Inc.)에 의해 제조된 3개의 파이버 결합 분광계(520, 521 또는 522)[즉, 180 내지 295 nm, 2,400 g/mm 격자에 대해 EPP2000-HR, 290 내지 400 nm, 1,800 g/mm 격자에 대해 EPP2000-HR 및 395 내지 505 nm, 1,200 g/mm 격자에 대해 EPP2000-HR] 중 하나에 전달되었다. 각각의 분광계(520, 521, 522)는 7 μm 입구 슬릿, 0.1 nm 광학 해상도 및 2048 화소 CCD 검출기를 가졌다. 측정된 도구 스펙트럼 라인 확장은 313.1 nm에서 0.13 nm이다.

[0448] 스펙트럼 데이터 획득이 스텔라넷에 의해 제조된 윈도우즈/XP용 스펙트라위즈(SpectraWiz) 소프트웨어에 의해 제어되었다. 모든 3개의 EPP2000-HR 분광계(520, 521, 522)가 4개의 USB 포트가 장착된 하나의 퍼스널 컴퓨터(528)와 인터페이스하였다. 다양한 스펙트럼 범위와 플라즈마 방전에 대한 평균의 적분 시간 및 수가 적절하게 설정되어 최선의 가능한 신호 대 노이즈비를 불포화 신호 강도에 제공하였다. 통상적으로, 스펙트럼 적분 시간은 1초 정도였고, 수 평균 스펙트럼은 1 내지 10의 범위였다. 모든 기록된 스펙트럼이 감사된 최적 배경을 갖고 획득되었다. 광학 배경은 동일한 데이터 획득 변수를 각각 갖는 상응 측정 세트의 획득의 시작 전에 획득되었다.

[0449] 각각의 UV 파이버-분광계 시스템(즉, 523/520, 523/521 및 523/522)이 아반테스(Avantes)(도시 생략)에 의해 제조된 아바라이트(AvaLight)-DH-CAL 방사 보정된 광원으로 보정하였다. 보정 후에, 모든 획득된 스펙트럼 강도는 스펙트럼 방사도의 (절대) 단위(mW/m<sup>2</sup>/nm)로 표현될 뿐 아니라, UV-파이버-분광계의 비선형 응답에 대해 보정되었다. 200 내지 1,100 nm 범위의 아바라이트-DH-CAL 방사 보정된 광원의 상대 에러는 10% 이하이다.

[0450] 금속 전극(1)의 팁(9)에 대한 UV 시준기 조립체(524)의 시야의 정렬이 각각의 세트의 측정 전에 수행되었다. UV 시준기 조립체(524) 시야의 중심은 2개의 선형 스테이지의 정렬에 의해 그리고 UV 시준기-파이버 시스템(523, 524)을 통해 각각의 금속 전극(1)의 중심에 광을 송출함으로써 팁(9)에 배치하였다.

[0451] X-Z 스테이지(525)는 조절 가능한 플라즈마(4)내의 상이한 수직 높이에서 스펙트럼 방출의 분석이 이루어질 수 있도록 조립체(524)를 수직으로 이동하는 것이 가능하면서 조절 가능한 플라즈마(4)의 대략 수평의 중심부 내로 조립체(524)를 이동시키는데 이용된다. 이와 관련하여, 조립체(524)는 상이한 높이에 배치되어 있고, 그 첫번째 높이는 전극(1)의 팁(9)에 가능한 한 근접하여 배치되어 있고, 그 후에 특정량으로 팁(9)으로부터 이격하여 이동되었다. 플라즈마의 방출 분광법은 인테로게이션 위치의 함수로서 변경되지 않는다.

[0452] 예를 들어, 도 25g 내지 도 25j는 조절 가능한 플라즈마(4)를 형성하는데 사용한 금(Au) 전극(1)과 관련된 방사 데이터를 도시하고 있다. 전술된 도 25g 내지 도 25j의 각각은 조절 가능한 플라즈마(4)내의 3개의 상이한 수직 인테로게이션 위치와 관련된 방출 데이터를 도시하고 있다. 수직 위치 "0"(0 nm)은 전극(1)의 팁(9)에 바로 인

접하여 수집된 방출 분광법 데이터에 상응하고, 수직 위치 "1/40"(0.635 mm)은 텁(9)으로부터 0.635 mm 이격하고 물(3)의 표면을 향한 방출 분광법 데이터에 상응한다. 수직 위치 "3/20"(3.81 mm)은 텁(9)으로부터 3.81 mm 이격하여 물(3)의 표면을 향한 방출 분광법 데이터에 상응한다.

[0453] 표 2d는 금 전극(1)이 플라즈마(4)를 생성하기 위해 사용될 때 조절 가능한 플라즈마(4)에 식별된 스펙트럼 라인의 각각을 구체적으로 도시하고 있다.

[0454] <표 2d>

전이	$\lambda_{\text{tab.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{meas.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{meas.}}$ $-\lambda_{\text{tab.}}$ (nm)	$E_{\text{n}}$ (1/cm)	$E_{\text{m}}$ (1/cm)	gn	gm	Amn (1/s)
NO $A^2\Sigma^+ - X^2\Pi \gamma$ -시스템 : (1-0)	214.7	214.7000	0.0000					
NO $A^2\Sigma^+ - X^2\Pi \gamma$ -시스템 : (0-0)	226.9	226.8300	-0.0700					
NO $A^2\Sigma^+ - X^2\Pi \gamma$ -시스템 : (0-1)	236.3	236.2100	-0.0900					
Au I $5s^{10}8s^2S_{1/2} - 5d^56s^2D_{3/2}$	242.795	242.7900	-0.0050	0	41174.613	2	4	1.99E+8
NO $A^2\Sigma^+ - X^2\Pi \gamma$ -시스템 : (0-2)	247.1	246.9300	-0.1700					
NO $A^2\Sigma^+ - X^2\Pi \gamma$ -시스템 : (0-3)	258.3	258.5300	0.2300					
NO $A^2\Sigma^+ - X^2\Pi \gamma$ -시스템 : (1-1)	267.1	267.0600	-0.0400					
Au I $5s^{10}6s^2S_{1/2} - 5d^56p^2P_{3/2}$	267.595	267.59	-0.0050	0	37356.991	2	2	1.64E+8
NO $A^2\Sigma^+ - X^2\Pi \gamma$ -시스템 : (0-4)	271	271.1400	0.1400					
Au I $5s^26s^2D_{5/2} - 5d^56s6p^24^{\circ}7/2$	274.825	274.82	-0.0050	9161.177	45537.195	6	8	
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$ (1-0)	281.2	281.2000	0.0000					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$ (1-0)	282	281.9600	-0.0400					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (4-2)	295.32	295.3300	0.0100					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (3-1)	296.2	296.1900	-0.0100					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (2-0)	297.7	297.7000	0.0000					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$ (0-0)	306.537	306.4600	-0.0770					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$ (0-0)	306.776	306.8400	0.0640					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$ (0-0)	307.844	307.8700	0.0260					
OH $A^2\Sigma-X^2\Pi$ (0-0)	308.986	309.0700	0.0840					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (2-1)	313.57	313.5800	0.0100					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (1-0)	316	315.9200	-0.0800					
O <sub>2</sub> ( $B^3\Sigma_g - X^3\Sigma_g$ ) (0-14)	337	337.0800	0.0800					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (0-0)	337.1	337.1400	0.0400					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (2-3)	350.05	349.9700	-0.0800					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (1-2)	353.67	353.6400	-0.0300					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (0-1)	357.69	357.6500	-0.0400					
N <sub>2</sub> <sup>+</sup> ( $B^3\Sigma_u - X^2\Sigma_g$ ) 1 <sup>+</sup> -시스템 (1-0)	358.2	358.2000	0.0000					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (2-4)	371	370.9500	-0.0500					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (1-3)	375.54	375.4500	-0.0900					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (0-2)	380.49	380.4000	-0.0900					
N <sub>2</sub> <sup>+</sup> ( $B^3\Sigma_u - X^2\Sigma_g$ ) 1 <sup>+</sup> -시스템 (1-1)	388.4	388.4200	0.0200					
N <sub>2</sub> <sup>+</sup> ( $B^3\Sigma_u - X^2\Sigma_g$ ) 1 <sup>+</sup> -시스템 (0-0)	391.4	391.3700	-0.0300					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (1-4)	399.8	399.7100	-0.0900					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (0-3)	405.94	405.8100	-0.1300					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (4-8)	409.48	409.4900	0.0100					
N <sub>2</sub> <sup>+</sup> ( $B^3\Sigma_u - X^2\Sigma_g$ ) 1 <sup>+</sup> -시스템 (2-3)	419.96	420.0000	0.0400					
N <sub>2</sub> <sup>+</sup> ( $B^3\Sigma_u - X^2\Sigma_g$ ) 1 <sup>+</sup> -시스템 (1-2)	423.65	423.6400	-0.0100					
N <sub>2</sub> <sup>+</sup> ( $B^3\Sigma_u - X^2\Sigma_g$ ) 1 <sup>+</sup> -시스템 (0-1)	427.785	427.7700	-0.0150					
N <sub>2</sub> ( $C^3\Pi_u - B^3\Pi_g$ ) 2 <sup>+</sup> -시스템 (3-8)	441.67	441.6200	-0.0500					
Au I $5s^2(^3D_{5/2})6s6p^24^{\circ}7/2 - 5d^3(^3D_{5/2})6s7s 10^{\circ}7/2$	448.8263	448.7500	-0.0763	45537.195	67811.329	8	8	

[0455]

N <sub>2</sub> <sup>+</sup> ( $B^2\Sigma^+_u - X^2\Sigma_g$ ) 1 <sup>+</sup> -시스템 (1-3)	465.1	465.1300	0.0300					
N <sub>2</sub> <sup>+</sup> ( $B^2\Sigma^+_u - X^2\Sigma_g$ ) 1 <sup>+</sup> -시스템 (0-2)	470.9	470.8400	-0.0600					
Na I $3s^2S_{1/2} - 3p^2P_{3/2}$	588.99	588.995	0.0050					
H I $2p^2P_{3/2} - 3d^2D_{5/2}$	656.2852	655.8447	-0.4405	82259.287	97492.357	4	6	6.47E+7
N I $3s^2P_{3/2} - 3p^2S_{1/2}$	746.8312	746.8815	0.0503	83364.62	96750.84	6	4	1.93E+7
N <sub>2</sub> ( $B^3\Pi_g - A^3\Sigma_g$ ) 1 <sup>+</sup> -시스템	750	749.9618	-0.0382					
O I $3s^2S - 3p^2P_2$	777.1944	776.8659	-0.3285	73768.2	86631.454	5	7	3.69E+7
O I $3s^2S - 3p^2P_2$	844.6359	844.2905	-0.3454	76794.978	88631.146	3	5	3.22E+7
N I $3s^2P_{3/2} - 3p^2D_{5/2}$	868.0282	868.2219	0.1937	83364.62	94881.82	6	8	2.46E+7
O I $3p^2P_3 - 3d^2D_4$	926.6006	926.3226	-0.2780	86631.454	97420.63	7	9	4.45E+7

[0456]

[0457] 금 금속 전극(1)과 관련된 각종 종을 상기 표 2d에서 확인하였다. 이를 종은 예를 들어 전극(1)으로부터의 금뿐 아니라 NO, OH, N<sub>2</sub> 등을 포함하는 공통 종을 포함한다. 일부 종의 존재 및/또는 강도(예를 들어, 양)는 조절 가능한 플라즈마 중의 위치의 함수라는 것이 흥미롭다. 따라서, 이는 다양한 종이 본 발명의 다양한 프로세싱 조건[예를 들어, 전극(1)의 전력, 위치, 조성 등]의 함수로서 발생하게 될 수 있는 것을 시사한다.

[0458] 실시예 8-10

[0459] 금계\_나노결정/나노결정 혼탁액 GB-018, GB-019 및 GB-020의 제조

[0460] 일반적으로, 실시예 8 내지 10 각각은 도 17a, 도 18a, 도 19b 및 도 22a에 일반적으로 도시되어 있는 장치와 관련된 본 발명의 특정 실시예를 이용한다[예를 들어, 테이퍼링된 트로프 부재(30b)]. 프로세싱 및 장치의 특정 차이점은 각각의 실시예에서 명백할 것이다. 트로프 부재(30a, 30b)는 1/8"(약 3 mm) 두께의 플렉시글래스 및

1/4"(약 6 mm) 두께의 폴리카보네이트로 각각 제조되었다. 지지 구조체(34)가 또한 약 1/4" 두께(약 6 내지 7 mm 두께)인 플렉시글래스로 제조되었다. 도 18a에 도시되어 있는 트로프 부재(30a)의 단면 형상은 도 10b에 도시되어 있는 형상(즉, 절두 원추형 "V")에 상응한다. 절두 원추형 "V"의 기부("R")는 약 0.5"(약 1 cm)로 측정되었고, 각각의 측면부("S", "S'")는 약 1.5"(약 3.75 cm)로 측정되었다. V형 트로프 부재(30a)의 측면부("S", "S'")를 분리하는 거리("M")는 약 2 1/4" 내지 2 5/16"(약 5.9 cm)(측면으로부터 측면까지 측정됨)이었다. 각각의 부분의 두께는 또한 약 1/8"(약 3 mm) 두께로 측정되었다. V형 트로프 부재(30a)의 종방향 길이("L<sub>T</sub>")(도 11a 참조)는 지점(31)으로부터 지점(32)까지 약 3 피트(약 1 미터) 길이로 측정되었다.

[0461] 정제수(본 명세서에서 이하에 설명됨)가 약 0.396 g/ℓ 내지 0.528 g/ℓ의 범위의 NaHCO<sub>3</sub>와 혼합되었고 트로프 부재(30a) 내로 입력된 액체(3)로서 사용하였다. 이용된 이 범위의 NaHCO<sub>3</sub>의 양은 효율적이지만, 이 양은 본 발명의 경계 및 범위를 한정하는 것으로서 고려되어서는 안된다. V형 트로프 부재(30a)내의 물(3)의 깊이("d") (도 10b 참조)는 트로프 부재(30a)를 따른 다양한 지점에서 약 7/16" 내지 약 1/2"(약 11 mm 내지 약 13 mm)이었다. 깊이("d")는 땜(80)(도 18a에 도시되어 있음)의 사용을 통해 부분적으로 제어되었다. 구체적으로, 땜(80)은 단부(32) 부근에 제공되었고 깊이가 약 7/6" 내지 1/2"(약 11 내지 13 mm)가 되도록 깊이("d") (도 10b에 도시되어 있음)를 생성하는 것을 보조하였다. 땜(80)의 높이("j")는 약 1/4"(약 6 mm)로 측정되었고, 종방향 길이("k")는 약 1/2"(약 13 mm)로 측정되었다. 폭(도시하지 않음)은 트로프 부재(30a)의 바닥 치수("R")를 완전히 가로지른다. 따라서, V형 트로프 부재(30a)내의 물(3)의 총 체적은 그 작동 중에 약 6.4 in<sup>3</sup>(약 105 ml)이다.

[0462] 트로프 부재(30a)내의 물(3)의 유량은 약 150 ml/분 내지 적어도 280 ml/분의 범위였다. 물(3)의 이러한 유동은 정격 0.1 마력, 10 내지 600 rpm인 마스터플렉스® L/S 펌프 드라이브(40)를 이용함으로써 얻었다. 마스터플렉스® 펌프(40)의 모델 번호는 77300-40이었다. 펌프 드라이브는 이지-로드 모델 번호 7518-10으로서 알려진 마스터 플렉스®에 의해 또한 제조된 펌프 헤드를 가졌다. 일반적으로, 펌프(40)의 헤드는 연동 헤드로서 알려져 있다. 펌프(40) 및 헤드는 마스터플렉스® LS 디지털 모듈러 드라이브에 의해 제어되었다. 디지털 모듈러 드라이브의 모델 번호는 77300-80이다. 디지털 모듈러 드라이브의 정확한 설정은 예를 들어 150 ml/min이었다. 1/4"의 직경(즉, 크기 06419-25)을 갖는 타이곤® 투빙이 연동 헤드에 배치하였다. 투빙은 마스터플렉스®에 대해 생 고뱅에 의해 제조되었다. 투빙의 한 단부는 그 내부에 배치된 유동 확산 수단에 의해 트로프 부재(30a)의 제1의 단부(31)에 전달되었다. 유동 확산 수단은 트로프 부재(30a) 내로 도입된 물(3)내의 장애물 및 기포 뿐 아니라 연동 펌프(40)에 의해 생성된 임의의 웨尔斯 조건을 최소화하도록 의도되었다. 이와 관련하여, 작은 저장조가 확산 수단으로서 기능하였고 트로프 부재(30a)의 단부(31) 상부에 수직으로 지점에 제공되어 저장조가 범람할 때 V형 트로프 부재(30a)의 단부(31)로의 비교적 안정한 물(3)의 유동이 발생하였다.

[0463] 실시예 8 내지 10에서 5개의 전극 세트가 사용되었고, 하나의 세트는 트로프 부재(30a)에 배치된 단일의 전극 세트(1a/5a)이었다. 트로프 부재(30a)내의 전극(1a)으로부터의 플라즈마(4)는 도 5e에 도시되어 있는 것과 형상이 유사한 전극(1)으로 생성되었고 약 9.2 그램의 무게였다. 이 전극은 99.95% 순수한 금이었다. 다른 전극(5a)은 액체(3')에 약 9 mm가 침지된 약 1 mm 두께의 약 14 mm×23 mm×27 mm인 직각 삼각형 플래티늄 플레이트를 포함하였다. 플라즈마(4)를 생성하는데 사용된 AC 변압기는 도 16d에 도시되어 있고 본 명세서에서 논의된 변압기(60)이다. AC 변압기(50)(본 명세서에서 논의됨)는 다른 전극 세트(5/5)에 접속되었다. 모든 기타 관련 실시 조건이 표 3a, 표 3b 및 표 3c에 표시되어 있다.

[0464] 프로세싱 향상된 조절된 물(3')의 출력이 저장조(41)에 수집되고, 이후에 펌프(40)와 실질적으로 동일한 유량으로 [예를 들어, 트로프 부재(30a) 내에서 발생된 최소 증발] 제2의 트로프 부재(30b) 내로 다른 펌프(40')에 의해 펌핑된다. 도 22a에 도시되어 있는 제2의 트로프 부재(30b)는 테이퍼링되며, 그 단부(32)에서 약 3.75 인치 높이, 약 3.75 인치 폭으로, 그 단부(31)에서 약 1 인치 폭으로 측정되며, 그리하여 테이퍼링된 형상을 형성하였다. 이 트로프 부재(30b)는 약 2.5 인치 깊이인 약 1,450 ml의 액체(3")를 그 내부에 포함하였다. 4개의 전극 세트(5b, 5b', 5e, 5e')의 각각은 실시예 8 및 9에서 약 5 인치(약 13 cm) 길이 및 약 0.5 mm 직경으로 측정되고, 실시예 10에서 약 1.0 mm 직경으로 측정된 99.95% 순수한 금 와이어를 포함하였다. 실시예 8 내지 10의 각각에서, 대략 4.25 인치(약 11 cm)의 와이어가 약 2.5 인치(약 6 cm)의 깊이를 갖는 물(3")에 침지되었다. 각각의 전극 세트(5a, 5a', 5d, 5d')는 도 17a에 도시되어 있는 바와 같이 "J"와 같은 형상이었다. 도 17a에 도시되어 있는 바와 같은 거리("g")는 약 1 내지 8 mm로 측정되었다.

[0465] 도 19b 및 도 22a와 관련하여, 4개의 개별 전극 세트(세트 2, 세트 3, 세트 4 및 세트 5)가 단일의 변압기 장치

(50)에 부착되었다. 구체적으로, 변압기(50)는 실시예 5 내지 7에 사용된 동일한 변압기였지만, 도 19b에 도시되어 있는 배선 다이어그램에 따라, 각각의 전극 세트에 전기적으로 접속되었다. 대조적으로, 이 권선 구성은 전술된 실시예 5 내지 7에 사용된 것과는 상이하였고, 단지 단일의 변압기(50)가 본 발명의 트로프 부재(30b) 디자인의 낮은 전류량 요건[예를 들어, 더 적은 와이어가 액체(3)와 접촉하고 있음]에 기인하여 요구되었다.

[0466] 표 3a 내지 표 3c의 각각은 "세트 번호"로 4개의 전극 세트의 각각에 관한 프로세싱 정보를 포함하고 있다. 트로프(30b)내의 4개의 전극 세트의 각각의 전극은 특정 타겟 전압에서 작동하도록 설정되었다. 약 255 볼트의 실제 작동 전압이 표 3a 내지 표 3c의 각각에 열거된 바와 같이, 4개의 전극 세트에 인가되었다. 각각의 전극 세트의 중심선으로부터 인접한 전극 세트까지의 거리("c-c") (도 14 참조)가 또한 표현되어 있다. 또한, 트로프 부재(30a)에 사용된 전극(1)과 관련된 거리("x")가 또한 보고되었다. 전극(5)에서, 어떠한 거리("x")도 보고되지 않았다. 다른 관련 변수가 예를 들어 표 3a 내지 표 3c의 각각에 보고되었다.

[0467] 전극(1/5)을 위한 모든 물질은 미국 97520 오레건주 애쉬랜드 벤슨 웨이 1050에 소재하는 ESPI로부터 얻었다.

[0468] 실시예 8 내지 10에 사용된 물(3)은 역삼투 프로세스 및 탈이온화 프로세스에 의해 생성되었고, NaHCO<sub>3</sub> 프로세싱 인핸서와 혼합되었고 트로프 부재(30a) 내로 함께 입력되었다. 본질적으로, 역삼투(RO)는 지표수로부터 용해되고 그리고/또는 혼탁된 물질인 종을 분리하는 압력 구동식 멤브레인 분리 프로세스이다. 이는 압력이 삼투의 자연 유동을 역전시키도록 인가되기 때문에(이는 멤브레인의 양 측면상의 물질의 농도의 균형을 추구함) "역"삼투라 칭한다. 인가된 압력은 물을 멤브레인을 통해 강제 이동시켜 멤브레인의 한 측면 상에 오염물을 다른 측면 상에 정제수를 남겨둔다. 역삼투 멤브레인은 함께 접합되어 플라스틱 튜브 둘레에 나선형 형태로 감겨진 다수의 얇은 층 또는 시트를 이용한다. (이는 또한 박막 복합체 또는 TFC 멤브레인으로서 알려져 있다). 용해된 종의 제거에 추가하여, RO 멤브레인은 또한 물에 존재할 수 있는 미생물을 포함하는 혼탁된 물질을 분리한다. RO 프로세싱 후에 혼합된 층 탈이온화 필터가 사용하였다. 양 처리 후의 총 용해된 용매("TDS")는 어큐맷® AR20 pH/전도도 계량기에 의해 측정된 바와 같이 약 0.2 ppm이었다.

[0469] <표 3a>

0.528 mg/ml의 NaHCO <sub>3</sub> (Au)					
설시 ID:	GB-018				
유량:	280 ml/min				
전압:	255V				
NaHCO <sub>3</sub> :	0.528 mg/ml				
와이어 직경:	.5mm				
구성:	J/J				
PPM:	2.9				
제타:	-98.84				
세트 번호	전극 번호	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	전압	단면
1	1a	4.5/114.3*	0.25	750	V
	5a	23/584.2** 2.5/63.5*	N/A	750	
2	5b	N/A	N/A	255	테이퍼링 3° 깊이
	5b'	3.5/88.9	N/A	N/A	
3	5c	N/A	N/A	255	3° 깊이
	5c'	3.5/88.9	N/A	N/A	
4	5d	N/A	N/A	255	3° 깊이
	5d'	3.5/88.9	N/A	N/A	
5	5e	N/A	N/A	255	376.2**
	5e'	376.2**	N/A	N/A	
출력수 온도 80 C					

\* 물 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 물 배출구까지의 거리

[0470]

[0471]

&lt;표 3b&gt;

0.396 mg/ml의 NaHCO<sub>3</sub> (Au)

실시 ID:	GB-019				
유량:	150 ml/min				
전압:	255V				
NaHCO <sub>3</sub> :	0.396 mg/ml				
와이어 직경:	1mm				
구성:	J/J				
PPM:	23.6				
제타:	-56.6				
세트 번호	전극 번호	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	전압	단면
		4.5/114.3*			
1	1a 5a		0.25/6.35 N/A	750 750	V
		23/584.2** 2.5/63.5*			
2	5b 5b'		N/A N/A	255	
		3.5/88.9			
3	5c 5c'		N/A N/A	255	
		3.5/88.9			테이퍼링 3° 깊이
4	5d 5d'		N/A N/A	255	
		3.5/88.9			
5	5e 5e'		N/A N/A	255	
		376.2**			
				출력수 온도	97 C

\* 물 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 물 배출구까지의 거리

[0472]

[0473]

&lt;표 3c&gt;

0.396 mg/ml의 NaHCO<sub>3</sub> (Au)

실시 ID:	GB-020				
유량:	250 ml/min				
전압:	255V				
NaHCO <sub>3</sub> :	0.396 mg/ml				
와이어 직경:	1mm				
구성:	J/J				
PPM:	4.9				
제타:	-58.01				
세트 번호	전극 번호	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	전압	단면
		4.5/114.3*			
1	1a 5a		0.25 N/A	750 750	V
		23/584.2** 2.5/63.5*			
2	5b 5b'		N/A N/A	255	
		3.5/88.9			
3	5c 5c'		N/A N/A	255	
		3.5/88.9			테이퍼링 3° 깊이
4	5d 5d'		N/A N/A	255	
		3.5/88.9			
5	5e 5e'		N/A N/A	255	
		376.2**			
				출력수 온도	86 C

\* 물 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 물 배출구까지의 거리

[0474]

[0475]

도 28a, 도 29a 및 도 30a는 실시예 8, 9 및 10의 각각에서 성장된 금 결정을 도시하고 있는 건조된 혼탁액 GB-018, GB-019 및 GB-020에 상응하는 대표적인 TEM 현미경 사진이다.

[0476]

도 28b, 도 29b 및 도 30b는 실시예 8, 9 및 10 각각으로부터 취한 건조된 혼탁액에 상응하는 TEM 현미경 사진(즉, 실시예 5 내지 7에서 전술된 소프트웨어를 사용하여)으로부터 측정된 입자 크기 분포 히스토그램이다.

[0477]

도 28c, 도 29c 및 도 30c는 실시예 8, 9 및 10 각각에서 제조된 금 나노결정 혼탁액의 동적 광 산란 데이터(즉, 유체동력학 반경)를 도시하고 있다. 이를 도면의 각각은 동적 광 산란 데이터 세트의 그래프 결과를 도시하고 있다.

[0478]

동적 광 산란은 결정이 모두 구형(이들이 아님)일 뿐 아니라 유체동력학 반경을 측정하는 것으로 가정하는(예를 들어, 물에 대한 입자의 영향이 또한 입자의 실제 물리적 반경에 추가하여 검출되고 보고됨) 알고리즘을 사용하기 때문에 동적 광 산란 입자 크기 정보는 TEM 측정된 히스토그램과는 상이하다는 것을 주목해야 한다. 따라서, 본 명세서에 포함된 다른 실시예에서와 같이, TEM 히스토그램 데이터에 보고된 것들과 동적 광 산란 데이터에 보고된 것들 사이의 보고된 입자 크기의 차이가 존재한다는 것은 놀라운 일은 아니다.

실시예 11

회분식 프로세스에 의한 금계 나노입자/나노입자 용액 또는 콜로이드 IAC-202-7의 제조

본 실시예는 본 발명에 따른 회분식 프로세스를 이용한다. 도 24a는 액체(3)를 조절하는데 사용된 장치를 도시하고 있다. 일단 상태조절되면, 액체(3')는 도 24b에 도시되어 있는 장치에서 프로세싱된다.

표 4a는 프로세싱 인핸서 베이킹 소다(즉,  $\text{NaHCO}_3$ )가 약 1 그램/갤런으로부터 2 그램/갤런(즉, 약 0.264 g/l 내지 약 0.528 g/l)으로 변경된 매트릭스를 나타내고 있고, 도 24a의 장치에서 표 4a에 반영된 체류 시간[즉, 프로세싱 인핸서를 갖는 물(3)이 플라즈마(4)에 노출되어 있는 시간량]은 도 24c에 도시되어 있는 장치에서 후속의 프로세싱에 앞서 약 20분 내지 약 60분으로 변경되었다. 전극(1)에 의해 제조된 각각의 플라즈마(4)에 대한 인가된 전압은 약 750 볼트였다. 이 전압은 본 명세서에 논의된 변압기(60)(즉, 균형화된 중간점 기준화된 설계)에 의해 달성되었다. 제2의 및 상이한 변압기가 도 24c에 도시되어 있는 전극(5a/5b)에 전기적으로 접속되었다. 이 변압기는 0 내지 300 V의 전압 범위, 47 내지 400 Hz의 주파수 및 1 kVA의 최대 전력 정격을 갖는 hy AC 전원이었다. 표 4a 및 표 4b에서의 각각의 식별된 실시에 대한 인가된 전압은 약 250 볼트였다. 최소 및 최대 볼트를 갖는 시간의 함수로서 변화된 전류가 표 4b에 보고되어 있다. 모든 다른 프로세스 변수는 일정하게 유지되었다.

따라서, 표 4a는 다수의 변수(예를 들어, 프로세스 인핸서 및 사전 결정된 체류 시간)가 수 중의 금 나노결정의 양 또는 농도와 금 나노결정의 크기 분포의 모두에 영향을 미치는 것을 나타내고 있다. 일반적으로, 프로세싱 인핸서의 농도가 약  $1 \text{ g}/\text{겔런}(0.264 \text{ g}/\ell)$ 으로부터 약  $2 \text{ g}/\text{겔런}(0.528 \text{ g}/\ell)$ 으로 증가할 때, 농도(즉, "ppm")는 소정의 프로세싱 조건의 세트 하에서 다소 증가한다. 그러나, 일부 경우에, 입자 크기 분포("psd")가 바람직하지 않게 증가하여 형성된 나노결정이 더 이상 안정하지 않게 되고 이들은 시간의 함수로서 "침전"된다(예를 들어, 불안정한 혼탁액이 제조됨). 이들 침전 상태는 즉각적이지는 않고 따라서 물 속의 나노결정의 혼탁액이 예를 들어 젤 또는 크림과 같은 유용한 생성물로 즉시 프로세싱될 수 있는 것을 제안한다. 본 실시예는 적어도 방향적으로 본 명세서에서 논의된 본 발명의 연속적 프로세스로 변환될 수 있는 다수의 프로세싱 변수의 다양한 중요한 효과를 명백하게 나타내고 있다. 이들 데이터는 예시적인 것이고 본 발명의 범위 및 경계를 한정하는 것으로서 고려되어서는 안된다. 더욱이, 이들 예시적인 데이터는 당 기술 분야의 숙련자에게 얻고자 하는 우수한 작동 방향을 제공하여야 한다.

특정 예로서, 표 4c는 제1의 전극 세트 번호 1(즉, 도 24a)이 약 750 볼트의 전압에서 작동하여 플라즈마(4)를 형성하는 것을 나타내고 있다. 이는 본 명세서에서 논의된 다른 플라즈마(4)와 유사하다. 그러나, 전극 세트 번호 2(즉, 도 24c)는 전술된 hy-AC 소스에 의해 전력 공급받는다.

<豆 4a>

15

[0489]

&lt;표 4c&gt;

**1.5 g/Gal의 NaHCO<sub>3</sub> (Au)**

실시 ID: 1AC-202-7  
 전처리: 3600ml 중의 20min GZA  
 부피: 800 ml  
 실시 시간: 35 분  
 전압: 250V  
 NaHCO<sub>3</sub>: 0.396 mg/ml  
 와이어 직경: .5mm  
 구성: JJ  
 PPM: 16.1  
 제타: n/a

세트 번호	전극 번호	거리 "x" (m/mm)	전압
1	1a 5a	0.25/6.35 N/A	750 750
2	5b 5b'	N/A N/A	250

[0490]

도 31a는 실시예 11에 따라 제조된 용액으로부터 건조된 금 결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하고 있다.

[0491]

도 31b는 실시예 11에 따라 제조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초하는 입자 크기 분포 히스토그램을 도시하고 있다.

[0492]

도 31c는 실시예 11로부터의 도식적인 동적 광 산란 입자 크기 데이터(즉, 유체동력학 반경)를 도시하고 있다. 구체적으로, 대표적인 비스코텍 데이터 세트가 본 명세서에서 논의된 것과 유사하게 이 도면에 설명되어 있다.

[0493]

동적 광 산란이 입자가 모두 구형(이들이 아님)일 뿐 아니라 유체동력학 반경을 측정하는 것으로 가정하는(예를 들어, 물에 대한 나노결정의 영향이 또한 나노결정의 실제 물리적 반경에 추가하여 검출되고 보고됨) 알고리즘을 사용하기 때문에 동적 광 산란 입자 크기 정보는 TEM 측정된 히스토그램과는 상이하다는 것을 주목해야 한다. 따라서, 본 명세서에 포함된 다른 실시예에서와 같이, TEM 히스토그램 데이터에 보고된 것들과 동적 광 산란 데이터에 보고된 것들 사이의 보고된 입자 크기의 차이가 존재한다는 것은 놀라운 일은 아니다.

[0494]

실시예 12

[0495]

회분식 프로세스에 의한 금계 나노입자/나노입자 용액 또는 콜로이드 IAC-261의 제조

[0496]

본 실시예는 본 발명에 의한 회분식 프로세스를 사용한다. 도 24a는 액체(3)를 상태조절하는데 사용된 장치를 도시한다. 일단 상태조절되면, 액체(3')를 도 24c에 도시한 장치로 처리하였다.

[0497]

프로세싱 인핸서 베이킹 소다(예, NaHCO<sub>3</sub>)의 양은 약 1.5 그램/갤런(예, 약 0.396 g/ℓ)이다. 도 24c에 도시된 장치에서의 차후의 프로세싱 이전에 프로세싱 인핸서를 사용한 물(3)을 플라즈마(4)에 노출시킨 시간의 양은 약 60 분이다.

[0498]

전극(1)에 의하여 생성된 각각의 플라즈마(4)를 위한 인가된 전압은 약 750 볼트이다. 이러한 전압은 본 명세서에서 논의된 균형화된 중간점 기준화된 설계)에 의하여 달성되었다.

[0499]

2차 및 상이한 변압기는 도 24c에 도시한 전극(5a/5b)에 전기 접속되었다. 이러한 변압기는 0 내지 300 V의 전압 범위, 47 내지 400 Hz의 주파수 범위 및 1 kVA의 최대 전원 등급을 갖는 hy AC 전원에 의한 것이다. 인가된 전압은 약 300 볼트이었다. 전류는 60 분의 작동 시간에 걸쳐 0.390의 최소 amp 및 0.420 amp의 최대 amp의 시간에 함수로서 변경되었다. 금 와이어 전극의 직경은 1 mm이다.

[0500]

현탁액중에 생성된 금 나노입자의 양은 본 명세서에서 논의된 원자 흡광 분광학에 의하여 측정한 바와 같이 약 13.7 ppm이다. 본 실시예에 의하여 생성된 나노입자의 크기 및 형상은 본 명세서의 표 12에 명백하게 논의되었다.

[0501]

도 33a는 실시예 12에 의하여 생성된 현탁액 IAC-261로부터 건조된 금 결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

[0502]

도 33b는 실시예 12에 의하여 생성된 건조된 금 나노입자의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0503]

실시예 13

[0505] 금계 나노결정/나노결정 혼탁액 GB-154-20Hz, GB-157-40Hz, GB-159-60Hz, GB-161-80Hz, GB-173-100Hz 및 GB-156-300Hz의 제조

[0506] 일반적으로, 본 실시예는 실시예 16에서 GB-134의 제조에 사용된 것과 동일한 제조 셋업을 사용하였으며, 사용한 트로프 장치의 세부 사항은 실시예에서 상세하게 논의하였다. 본 실시예에서 혼탁액 또는 콜로이드의 제조에서의 주요한 차이는 프로그래밍 가능한 AC 전원으로부터의 상이한 사인 과형 주파수는 전극(5a/5b)으로의 전기 입력으로서 사용된다.

[0507] 특히, 본 명세서에서의 교시내용에 의하여 20Hz 정도로 낮으며 그리고 300Hz 정도로 높은 사인파 AC 주파수를 사용하여 나노결정 혼탁액 또는 콜로이드를 생성하였다. AC 전원 501AC는 크로마(Chroma) 61604 프로그래밍 가능한 AC 전원에 사용된다. 인가된 전압은 300 볼트이었다. 과형은 6종의 상이한 주파수인 20, 40, 60, 80, 100 및 300Hz에서의 사인파이다. 인가된 전류는 4.2 amp 내지 4.8 amp 사이에서 변동된다.

[0508] 도 34a는 혼탁액 GB-154로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 34b는 혼탁액 GB-154로부터 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0509] 도 35a는 혼탁액 GB-157로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 35b는 혼탁액 GB-157로부터 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0510] 도 36a는 혼탁액 GB-159로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 36b는 혼탁액 GB-159로부터 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0511] 도 37a는 혼탁액 GB-161로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 37b는 혼탁액 GB-161로부터 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0512] 도 38a는 혼탁액 GB-173로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 38b는 혼탁액 GB-173으로부터의 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0513] 도 39a는 혼탁액 GB-156로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 39b는 혼탁액 GB-156으로부터의 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0514] 본 실시예로부터는 입자 크기 "모드" 및 입자 크기 분포 모두는 본 실시예의 조건하에서 주파수 AC 사인 과형의 증가에 따라 증가되었다는 것이 명백하다.

#### 실시예 14

[0516] 금계 나노결정/나노결정 혼탁액(GB-166-사인, GB-165-사각형 및 GB-162-삼각형)의 제조

[0517] 일반적으로, 본 실시예는 실시예 16에서 GB-134를 생성하는데 사용된 것과 동일한 제조 셋업을 사용하였으며, 간략하게는, 사용한 트로프 장치의 세부사항은 본 실시예에서 상세하게 논의한다. 본 실시예에서 혼탁액 또는 콜로이드의 제조에서의 주요한 차이는 과형(예, 사인, 사각형 및 삼각형 과)의 3종의 상이한 유형이 BK 프리시전(Precision) 4040 20MHz 함수 발생기, 501FG에 의하여 생성하였다. 과형 출력은 크로마 61604 프로그래밍 가능한 AC 전원, 501AC으로 입력하였다. 사인파("SI") 및 네모파("SQ")에 대한 인가된 전압은 300 볼트이며, 삼각형-형상의 과형("TR")에 대한 인가된 전압은 250 볼트이었다. 이들 각각의 과형은 도 41에 도시하였다. 구체적으로, 전극(5a/5b)로의 전기 입력으로서 GB-166은 사인파를 사용하였으며; GB-165는 네모파를 사용하였으며; GB-162는 삼각형 과를 사용하였다.

[0518] 도 42a는 혼탁액 GB-166으로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 42b는 혼탁액 GB-166으로부터의 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0519] 도 43a는 혼탁액 GB-165로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며; 도 43b는 혼탁액 GB-165로부터의 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0520] 도 44a는 혼탁액 GB-162로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 44b는 혼탁액 GB-162로부터의 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

#### 실시예 15

[0522] 금계 나노입자/나노입자 혼탁액(GB-163 및 GB-164)의 제조

[0523] 일반적으로, 본 실시예는 실시예 16에서 GB-134를 생성하는데 사용된 것과 동일한 제조 셋업을 사용하였으며,

간략하게는, 사용한 트로프 장치의 세부사항은 본 실시예에서 상세하게 논의한다. 본 실시예에서 혼탁액 또는 콜로이드의 제조에서의 주요한 차이는 신호파 발생기 501FG로부터 삼각형 파형에 대한 2종의 상이한 듀티 사이클이며, 프로그래밍 가능한 AC 전원 501AC(예, 실시예 14에 논의됨)를 사용하였다. 각각의 삼각형 파형에 대한 인가된 전압은 250 볼트이다. 구체적으로, 각각의 GB-166 및 GB-164는 전극(5a/5b)로의 전기 입력으로서 도 45에 도시된 삼각형-형상의 파형 TR-1, TR-2 및 TR-3을 사용하였다. 파형 TR-2는 최대 듀티 사이클이며, TR-3은 최소 듀티 사이클이다.

[0524] 도 46a는 혼탁액 GB-163로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 46b는 혼탁액 GB-163으로부터의 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

[0525] 도 47a는 혼탁액 GB-164로부터 건조된 금 나노결정의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하며, 도 47b는 혼탁액 GB-164로부터의 건조된 금 나노결정의 TEM 측정에 기초한 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다.

#### 실시예 16

[0527] 금계 나노결정/나노결정 혼탁액(GB-134); (GB-098, GB-113 및 GB-118); (GB-120 및 GB-123); (GB-141 및 GB-144); (GB-079, GB-089 및 GB-062); 및 (GB-076 및 GB-077)의 제조

[0528] 일반적으로, 본 실시예 16은 도 20c-h, 도 21b-g 및 도 22b에 일반적으로 도시한 장치와 관련된 본 발명의 특정한 실시양태를 사용한다. 추가로, 하기 표 5는 도 20c-h, 도 21b-g 및 도 22b와 관련하여 사용한 핵심 프로세싱 변수를 요약한다. 또한, 표 5는 1) 생성된 "ppm"(즉, 금 나노입자 농도), 2) 도 49c 내지 도 61(본 명세서에서 이하에 논의됨)의 각각에 도시되어 있는 3개의 최고 진폭 피크의 평균으로부터 취한 "유체동력학 반경"에 대한 단일 수 및 3) 도 49b 내지 도 61b에 도시되어 있는 TEM 히스토그램에 의해 결정된 가장 빈번하게 발생하는 입자 직경에 상응하는 모드인 "TEM 평균 직경"을 개시하고 있다. 이를 물리적 특성은 본 명세서에서 논의된 바와 같이 수행된다.

#### <표 5>

실시 ID:	GB-134	GB-098	GB-113	GB-118	GB-120	GB-123	GB-139
유량:	입력 (ml/min)	150	150	150	150	150	150
	출력 (ml/min)	110	110	110	110	110	110
볼트:	세트 번호 1	750	750	750	750	750	750
	세트 번호 2	300	297	300	300	300	300
	세트 번호 3-9	300	297	300	300	300	300
PE: NaHCO3 (mg/ml)	0.53	<b>0.40</b>	0.53	0.53	0.53	0.53	0.53
와이어 직경(mm)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
접촉 "W <sub>t</sub> " (in/mm)	75/19	1/25	0.5/13	0.5/13	0.5/13	0.5/13	0.75/19
전극 구성 도면	17b	<b>17b</b>	<b>17c</b>	<b>17b</b>	<b>17b</b>	<b>17d</b>	
생성된 Au(ppm)	8.9	8.0	10.3	9.3	10.4	10.1	10.0
32에서 출력 온도(°C)	85	93	88	86	84	93	87
플라즈마 4 도면	18a	18a	18a	18a	18a	18a	18a
프로세스 도면	20h,21a	<b>20f,21b</b>	<b>20f,21b</b>	<b>20g,21d</b>	<b>20g,21d</b>	<b>20g,21d</b>	<b>20c,20h</b>
치수	M1 (in/mm)	2/51	<b>1/25</b>	2/51	3.5/89	<b>2/51</b>	2/51
	M2 (in/mm)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	LT (in/mm)	36/914	<b>48/1219</b>	36/914	36/914	<b>36/914</b>	36/914
	d (in/mm)	75/19	<b>1/25</b>	0.5/13	0.5/13	<b>0.5/13</b>	0.75/19
	S (in/mm)	1.5/38.1	<b>3/76.2</b>	2.5/63.5	2.5/63.5	<b>2.5/63.5</b>	1.5/38.1
전극 전류 (A)	0.56	0.53	0.53	0.52	0.51	0.48	Fig 54d
총 인출 전류 (A)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
유체동력학 반경 (nm)	16.2	20.02	12.8	12.3	12.8	12.8	15.9
TEM 평균 직경 (nm)	17.48	20.03	13.02	12.06	13.34	13.65	13.97
"c-c" (mm)	76	83	83	83	83	83	83
전극 번호	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a
세트 1	"x" (in/mm)	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4
	전극 번호	5a	5a	5a	5a	5a	5a
	"c-c"	89	83	89	89	89	83
세트 2	전극 번호	5b	5b	5b	5b	5b	5b
	"x" (in/mm)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	전극 번호	5b'	5b'	5b'	5b'	5b'	5b'
	"c-c"	38	76	59	56	57	76
세트 3	전극 번호	5c	5c	5c	5c	5c	5c
	전극 번호	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'
	"c-c"	(mm)	38	105	60	59	64
세트 4	전극 번호	5d	5d	5d	5d	5d	5d
	전극 번호	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'
	"c-c"	(mm)	89	143	70	68	70
세트 5	전극 번호	5e	5e	5e	5e	5e	5e
	전극 번호	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'
	"c-c"	(mm)	89	165	84	103	70
세트 6	전극 번호	5f	5f	5f	5f	5f	5f
	전극 번호	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'
	"c-c"	(mm)	89	178	108	102	64
세트 7	전극 번호	5g	5g	5g	5g	5g	5g
	전극 번호	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'
	"c-c"	(mm)	178	178	100	100	76
세트 8	전극 번호	5h	5h	5h	5h	5h	5h
	전극 번호	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'
	"c-c"	(mm)	89	216	127	135	76
세트 9	전극 번호	n/a	5i	5i	5i	5i	n/a
	전극 번호	n/a	5i'	5i'	5i'	5i'	n/a
	"c-c"	(mm)	n/a	76	191	178	324

#### [0530]

실시 ID:	GB-141	GB-144	GB-079	GB-089	GB-062	GB-076	GB-077
유량:	입력 (ml/min)	150	110	150	150	150	150
	출력 (ml/min)	110	62	110	110	110	110
볼트:	세트 번호 1	750	750	750	750	750	750
	세트 번호 2	299	299	255	255	255	255
	세트 번호 3-9	299	299	255	255	249	306
PE: NaHCO <sub>3</sub> (mg/ml)	0.53	0.53	0.40	0.40	0.40	0.53	0.40
와이어 직경(mm)	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
접촉 "W <sub>t</sub> " (in/mm)	0.5/13	0.5/13	2/51	2/51	2/51	1/25	1/25
전극 구성 도면	17d	17d	17b	17b	17b	17b	17b
생성된 Au(ppm)	10.1	20.2	10.8	12.4	16.7	7.8	7.5
32에서 출력 온도(°C)	86	89	94	99	95	98	97
플라즈마 4 도면	18a	18a	18a	18a	18b	18b	18b
프로세스 도면	20c, 20h 21e, 21f, 21g	20c, 20h 21e, 21f, 21g	20d, 21c	20d, 21c	20e, 21c	20e, 22b	20e, 22b
치수	M1 (in/mm)	2/51	2/51	1/25	0.75/19	1/25	6
	M2 (in/mm)	n/a	n/a	n/a	n/a	0.5/13	0.5/13
	L <sub>T</sub> (in/mm)	36/914	36/914	24/610	24/610	24/610	24/610
	d (in/mm)	0.5/13	0.5/13	2/51	2/51	1/25	1/25
	S (in/mm)	3.0/83.	3.3/83.	3.3/83.	3.5/88.	3.5/88.	3.5/88.
전극 전류 (A)	1.5/38.1	1.5/38.1	8	8	8	9	9
도 55d	n/a	n/a	1a	1a	1a	1a	1a
총 인출 전류 (A)	n/a	n/a	11.94	8.98	12.48	13.62	12.47
유체동력학 변경 (nm)	26.2	16.4	14.9	17.2	17.0	9.7	11.5
TEM 평균 직경 (nm)	11.42	18.12	10.63	15.89	11.75	11.07	8.69
"c-c" (mm)	n/a	83	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
전극 번호	n/a	1a	1a	1a	1a	1a	1a
세트 1	"x" (in/mm)	n/a	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4
	전극 번호	n/a	5a	5a	5a	5a	5a
	"c-c" (mm)	83	83	n/m	n/m	n/m	n/m
	전극 번호	5b	5b	5b	5b	1b	1b
세트 2	"x" (in/mm)	n/a	n/a	n/a	0.25/6.	0.25/6.	0.25/6.
	전극 번호	5b'	5b'	5b'	5b'	5b	5b
	"c-c" (mm)	76	76	n/m	n/m	n/m	n/m
세트 3	전극 번호	5c	5c	5c	5c	5c	5c
	전극 번호	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'
	"c-c" (mm)	76	76	n/m	n/m	n/m	n/m
세트 4	전극 번호	5d	5d	5d	5d	5d	5d
	전극 번호	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'	5d
	"c-c" (mm)	127	127	n/m	n/m	n/m	n/m
세트 5	전극 번호	5e	5e	5e	5e	5e	5e
	전극 번호	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'
	"c-c" (mm)	127	127	n/m	n/m	n/m	n/m
세트 6	전극 번호	5f	5f	5f	5f	5f	5f
	전극 번호	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'
	"c-c" (mm)	127	127	n/m	n/m	n/m	n/m
세트 7	전극 번호	5g	5g	5g	5g	5g	5g
	전극 번호	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'
	"c-c" (mm)	216	216	n/m	n/m	n/m	n/m
세트 8	전극 번호	5h	5h	5h	5h	5h	5h
	전극 번호	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'
	"c-c" (mm)	83	83	n/m	n/m	n/m	n/m
세트 9	전극 번호	n/a	n/a	n/a	n/a	5i	5i
	전극 번호	n/a	n/a	n/a	n/a	5i'	5i'
	"c-c" (mm)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/m	n/m

[0531]

[0532]

전술된 도면에서의 모든 트로프 부재(30a', 30b')는 1/8"(약 3 mm) 두께의 플렉시글래스 및 1/4"(약 6 mm) 두께의 폴리카보네이트로 각각 제조되었다. 지지 구조체(34)(다수의 도면에서는 생략되어 있지만, 본 명세서에서 논의됨)는 또한 약 1/4" 두께(약 6 내지 7 mm 두께)인 플렉시글래스로 제조되었다. 도 19a 및 도 19b에 도시되어 있는 실시양태와는 대조적으로, 각각의 트로프 부재(30a)는 트로프 부재(30b')와 일체이고, 따라서 도면 부호 30a'로 나타낸다[예를 들어, 특정의 이전의 실시예에서와 같이, 별도의 펌핑 수단도 트로프 부재(30a) 다음에 제공되지 않음]. 본 실시예에서 사용된 각각의 트로프 부재(30a')의 단면 형상은 도 10b에 도시되어 있는 형상에 상응한다(즉, 사다리꼴 형상 단면임). 각각의 트로프 부재 부분(30b')의 관련 치수는 표 15에 "M1"[즉, 트로프 부재(30b')의 투입구 부분에서 트로프의 내부폭], "M2"[즉, 트로프 부재(30b')의 배출구 부분에서 트로프의 내부폭], "L<sub>T</sub>"[즉, 트로프 부재(30b')의 횡방향 길이 또는 유동 길이], "S"[즉, 트로프 부재(30b')의 높이] 및 "d"[즉, 트로프 부재(30b')내의 액체(3")의 깊이]로서 보고되어 있다. 일부 실시양태에서, 트로프 부재(30b')의 측면부("S", "S") (도 10a 참조)를 분리하는 거리 "M"은 동일하였다. 이들 경우에, 표 15는 단지 "M1"에 대한 값 치수만을 표현하고 있고, "M2"에 대한 투입구는 "N/A"로서 표현되어 있다. 달리 말하면, 일부 트로프 부재(30b')는 이들의 종방향 길이를 따라 테이퍼링되고, 다른 경우에 트로프 부재(30b')는 이들의 종방향 길이를 따라 실질적으로 직선형이었다. 각각의 측벽부의 두께는 또한 약 1/4"(약 6 mm) 두께로 측정되었다. 3개의 상이한 종방향 길이("L<sub>T</sub>")가 트로프 부재(30b')에 대해 보고되지만(즉, 610 mm, 914 mm 또는 1,219 mm), 다른 길이(L<sub>T</sub>)가 본 발명의 트로프 부재의 경계 및 범위 이내에 있는 것으로 고려되어야 한다.

[0533]

표 5는 프로세싱 인핸서(NaHCO<sub>3</sub>)가 약 0.4 mg/ml 또는 0.53 mg/ml의 양으로 정제수(본 명세서에서 논의됨)에 첨가되는 것을 나타내고 있다. 다른 양의 이 프로세싱 인핸서가 또한 본 발명의 범위 및 경계 내에서 기능한 것으로 이해하여야 한다. 정제수/NaHCO<sub>3</sub> 혼합물은 트로프 부재(30a')로 투입된 액체(3)로서 사용하였다. 트로프 부재(30a')내의 액체(3')의 깊이("d") [즉, 플라즈마(들)(4)가 형성되어 있음]는 트로프 부재(30a')를 따른 다양한 지점에서 약 7/16" 내지 약 1/2"(약 11 mm 내지 약 13 mm)이었다. 깊이 "d"는 댐(80)(도 18a 및 도 18b에 도시되어 있음)의 사용을 통해 부분적으로 제어된다. 구체적으로, 댐(80)은 트로프 부재(30a')의 출력 단부(32) 부근에 제공되었고, 약 7/6" 내지 1/2"(약 11 내지 13 mm) 깊이가 되도록 깊이 "d"(도 10b에는 "d"로서 도시되어

있음)를 생성하는 것을 보조한다. 램(80)의 높이 "j"는 약 1/4"(약 6 mm)로 측정되었고, 종방향 길이 "k"는 약 1/2"(약 13 mm)로 측정되었다. 폭(도시 생략)은 트로프 부재(30a')의 기부 치수("R")를 완전히 가로지른다. 따라서, 이들의 작동 중에 트로프 부재(30a')내의 액체(3')의 총 체적은 약 2.14 in<sup>3</sup>(약 35 ml) 내지 약 0.80 in<sup>3</sup>(약 14.58 ml)이었다.

[0534] 트로프 부재(30a')뿐 아니라 트로프 부재(30b')로의 액체(3')의 유량은 형성된 샘플 중 하나(즉, 약 110 ml/분인 GB-144)를 제외한 모두에 대해 약 150 ml/분이었고, 지점(32)에서 트로프 부재(30b')로부터의 유량은 약 62 ml/분인 GB-144를 제외하고는 모든 샘플에 대해 약 110 ml/분(즉, 증발에 기인하여)이었다. GB-144에서 발생된 증발의 양은 트로프 부재(30b')내의 액체(3")의 체류 시간이 이 실시예에 따라 제조된 다른 샘플에 대해 더 길기 때문에 다른 샘플보다 비율이 더 크다. 다른 허용 가능한 유량이 본 발명의 범위 및 경계에 있는 것으로 고려되어야 한다.

[0535] 액체(3')의 이러한 유동은 정격 0.1 마력, 10 내지 600 rpm인 마스터플렉스® L/S 펌프 드라이브(40)를 사용하여 얻었다. 마스터플렉스® 펌프(40)의 모델 번호는 77300-40이었다. 펌프 드라이브는 이지-로드 모델 번호 7518-10으로서 알려진 마스터플렉스®에 의해 또한 제조된 펌프 헤드를 가졌다. 일반적으로, 펌프(40)의 헤드는 연동 헤드로서 알려져 있다. 펌프(40) 및 헤드는 마스터플렉스® LS 디지털 모듈러 드라이브에 의해 제어되었다. 디지털 모듈러 드라이브의 모델 번호는 77300-80이다. 디지털 모듈러 드라이브의 정확한 설정은 예를 들어 110 mm/min인 GB-144를 제외하고는 모든 샘플에 대해 150 ml/min이었다. 1/4"의 직경(즉, 크기 06419-25)을 갖는 타이콘® 투빙이 연동 헤드에 배치하였다. 투빙은 마스터플렉스®에 대해 생 고뱅에 의해 제조되었다. 투빙의 한 단부는 그 내부에 배치된 유동 확산 수단에 의해 트로프 부재(30')의 제1의 단부(31)에 전달되었다. 유동 확산 수단은 트로프 부재(30') 내로 도입된 물(3)내의 장애물 및 기포 뿐 아니라 연동 펌프(40)에 의해 생성된 임의의 펄스 조건을 최소화하도록 의도되었다. 이와 관련하여, 작은 저장조가 확산 수단으로서 기능하였고 트로프 부재(30')의 단부(31) 상부에 수직으로 지점에 제공되어 저장조가 범람할 때 V형 트로프 부재(30a')의 단부(31)로의 비교적 안정한 액체(3')의 유동이 발생하였다.

[0536] 표 5는 단일 전극 세트(1a/5a) 또는 2개의 전극 세트(1a/5a)가 이 실시예 18에서 사용되고 있다는 것을 나타내고 있다. 플라즈마(4)는 도 5e에 도시되어 있는 것과 형상이 유사한 전극(1)으로 생성되었고 약 9.2 그램의 무게였다. 이 전극은 99.95% 순수한 금이었다. 다른 전극(5a)은 액체(3')에 약 9 mm가 침지된 약 1 mm 두께의 약 14 mm×23 mm×27 mm인 직각 삼각형 플래티늄 플레이트를 포함하였다. 모든 기타 관련 실시 조건이 표 15에 표시되어 있다.

[0537] 도 20c 내지 도 20h에 도시되어 있는 바와 같이, 트로프 부재(30a')로부터의 출력은 상태조절된 액체(3')이었고, 조절된 액체(3')는 제2의 트로프 부재(30b') 내로 직접 유동되었다. 도 21b 내지 도 21g 및 도 22b에 도시되어 있는 제2의 트로프 부재(30b')는 표 5에 보고되어 있는 바와 같은 측정치를 가졌다. 이 트로프 부재(30b')는 트로프의 치수 및 그 내부의 액체(3")의 깊이 "d""에 따라 액체(3")의 약 600 ml로부터 약 1,100 ml를 포함하였다. 표 5는 도 20c 내지 도 20h, 도 21b 내지 도 21g 및 도 22b와 연계하여, 다양한 상이한 전극 구성을 도시하고 있다. 예를 들어, 본 명세서의 이전의 예는 하나의 전극 세트(1/5)를 갖는 4개의 전극(5/5) 세트의 사용을 개시하였다. 본 실시예에서, 8개 또는 9개의 전극 세트가 사용하였다(예를 들어, 7개 또는 8개 5/5' 세트를 갖는 하나의 1/5 세트, 또는 7개의 5/5' 세트를 갖는 2개의 1/5 세트). 각각의 전극 세트(5/5')는 표 5에 보고되어 있는 바와 같이 약 0.5 mm 직경 또는 1.0 mm 직경인 99.99% 순수한 금 와이어를 포함하였다. 액체(3")와 접촉하고 있는 각각의 와이어 전극(5)의 길이(표 5에 "W<sub>L</sub>"로서 보고되어 있음)는 약 0.5 인치(약 13 mm) 길이 내지 약 2.0 인치(약 51 mm) 길이로 측정되었다. 2개의 상이한 전극 세트 구성(5/5')이 사용하였다. 도 21b, 도 21c, 도 21e, 도 21f, 도 21g 및 도 22b는 모두 평면을 따라 배향된[즉, 액체(3")의 유동 방향을 따라 라인 형태로 구성됨] 전극 세트(5/5')를 도시하고 있다. 반면에, 도 21d는 전극 세트(5/5')가 전술된 전극 세트(5/5')에 대해 약 90° 회전되어 있는 것을 도시하고 있다. 또한, 도 20a 내지 도 20h에 도시되어 있는 실시 양태는 전극 세트(1/5, 5/5')가 모두 동일한 평면을 따라 배치되어 있는 것을 도시하고 있다. 그러나, 각각의 전극 세트(1/5 및/또는 5/5')내의 전극 사이에 생성된 가상 평면은 액체(3")의 유동 방향에 평행하거나 또는 액체(3")의 유동 방향에 수직이거나 또는 액체(3")의 유동 방향에 대해 소정 각도를 가질 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

[0538] 도 20c 내지 도 20h, 도 21b 내지 도 21g 및 도 22b와 관련하여, 각각의 개별 전극 세트(5/5')(예를 들어, 세트

2, 세트 3 내지 8 또는 세트 9)가 본 명세서에서 도시되어 있는 바와 같이 변압기 장치(50, 50a)에 전기적으로 접속되었다. 구체적으로, 변압기(50, 50a)는 도 20c 내지 도 20h에 도시되어 있는 배선 다이어그램에 따라, 각각의 전극 세트에 전기적으로 접속되었다. 정확한 배선은 예 사이에서 변경되고 특정 전기 접속 정보에 대해 도 20c 내지 도 20g의 참조가 이루어져야 한다. 대부분의 경우에, 각각의 변압기 장치(50, 50a)는 서로에 대해 120° 위상외에 있는 개별 AC 입력 라인에 접속되었다. 변압기(50, 50a)는 단일 전기 회로를 과부하하지 않게 하는 방식으로 전기적으로 접속되고, 예를 들어 상류측 회로 차단기가 분리된다[예를 들어, 이를 조건하에서 사용될 때, 단일의 변압기(50/50a)가 상류측 전기 문제점을 발생시키기에 충분한 전류를 인출할 수 있음]. 각각의 변압기(50/50a)는 와이어의 단일 코일/권선으로 구성된 가변 AC 변압기이었다. 이 권선은 1차 및 2차 권선의 모두의 부분으로서 작용한다. 입력 전압은 권선의 고정부를 가로질러 인가된다. 출력 전압은 권선의 한 단부와 권선을 따른 다른 접속부 사이에서 취해진다. 권선의 부분을 노출시키고 활주 브러시를 사용하여 2차 접속부를 제조함으로써, 연속적으로 가변하는 비율이 얻어질 수 있다. 출력 대 입력 전압의 비는 이들이 접속되는 권선의 권수의 비에 해당한다. 구체적으로, 각각의 변압기는 마스텍 TDGC2-5kVA, 10A 전압 조절기, 출력 0 내지 250 V였다.

[0539] 표 5는 "세트 번호"(예를 들어, "세트 1" 내지 "세트 9")로 각각의 전극 세트를 칭하고 있다. 1/5 또는 5/5 전극 세트의 각각의 전극은 특정 전압 범위에서 작동하도록 설정되었다. 표 5에 열거된 전압은 각각의 전극 세트에 대해 사용된 전압이다. 각각의 전극 세트의 중심선으로부터 인접한 전극 세트까지의 거리("c-c") (도 14 참조)가 또한 표현되어 있다. 추가로, 사용된 각각의 전극(1)과 관련된 거리("x")가 또한 보고되었다. 전극(5)에서, 어떠한 거리("x")도 보고되지 않았다. 샘플 GB-118은 본 명세서의 다른 예와는 약간 상이한 전극(5a/5b) 구성을 가졌다. 구체적으로, 전극(5a/5b)의 텁 또는 단부(5t, 5t')의 각각은 전극(5a/5b)의 다른 부분보다 서로에 대해 근접하여 위치되었다. 텁(5t, 5t') 사이의 거리("dt")는 약 7/16 인치(약 1.2 cm)와 약 2 인치(약 5 cm) 사이에서 변경되었다. 기타 관련 변수는 표 5에 보고하였다.

[0540] 전극(1/5)을 위한 모든 물질은 미국 97520 오레건주 애쉬랜드 벤슨 웨이 1050에 소재하는 ESPI로부터 얻었다. 실시 GB-139, GB-141, GB-144, GB-076, GB-077, GB-079, GB-089, GB-098, GB-113, GB-118, GB-120 및 GB-123에서의 전극(5/5)에 대한 모든 물질은 미국 01835 와드 힐 파크리지 로드 26의 주소를 갖는 알파 에이사르로부터 얻었다. 실시 GB-062에서 전극(5/5)에 대한 모든 물질은 미국 97520 오레건주 애쉬랜드 벤슨 웨이 1050에 소재하는 ESPI로부터 얻었다.

[0541] 도 49a 내지 도 61a는 표 5에 언급된 각각의 혼탁액 또는 콜로이드로부터 건조되고 실시예 16에 따라 형성된 금 나노결정의 각각에 대한 2개의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하고 있다.

[0542] 도 49b 내지 도 61b는 표 5에 언급된 각각의 용액 또는 콜로이드에 대해 실시예 5 내지 7에서 전술된 TEM 도구/소프트웨어를 사용하여 측정되고 실시예 16에 따라 형성된 금 나노결정의 측정된 크기 분포를 도시하고 있다.

[0543] 도 49c 내지 도 61c는 표 5에 언급된 각각의 혼탁액 또는 콜로이드에 따라 제조되고 실시예 16에 따라 형성된 나노결정(즉, 유체동력학 반경)에 대한 동적 광 산란 데이터 측정 세트를 도식적으로 도시하고 있다. 동적 광 산란 입자 크기 정보는 동적 광 산란이 입자가 모두 구형(이들이 아님)일 뿐 아니라 유체동력학 반경을 측정하는 것으로 가정하는(예를 들어, 물에 대한 입자의 영향이 또한 입자의 실제 물리적 반경에 추가하여 검출되고 보고됨) 알고리즘을 사용하기 때문에 TEM 측정된 히스토그램과는 상이하다는 것을 주목해야 한다. 따라서, 본 명세서에 포함된 다른 실시예에서와 같이, TEM 히스토그램 데이터에 보고된 것들과 동적 광 산란 데이터에 보고된 것들 사이의 보고된 입자 크기의 차이가 존재한다는 것은 놀라운 일은 아니다.

[0544] 샘플 GB-139, GB-141 및 GB-144를 제조하는데 사용된 구조체를 대표하는 도 20c, 도 20h, 도 21e, 도 21f 및 도 20g를 이제 참조한다. 이를 샘플을 제조하는데 사용된 트로프 부재(30b')는 1) 8개의 전극 세트(1/5, 5/5)가 예를 들어 각각의 전극 세트(1/5)내의 각각의 전극(1/5 또는 5/5)의 높이를 자동으로 조정하는 제어 장치(20, 20a 내지 20g)(즉, 도 20h 참조)에 모두 접속되어 있고, 2) 요구될 때 또는 요구되는 경우에 각각의 전극 세트(5/5)내의 전극이 각각의 암형 수신기튜브(o5)에 제거 가능하게 삽입될 수 있도록 암형 수신기튜브(o5a/o5a' 내지 o5g/o5g')가 트로프 부재(30b')의 기부 부분에 접속되어 있기 때문에 이 실시예 16에 사용된 다른 트로프 부재(30b')와 상이하였다. 각각의 암형 수신기튜브(o5)는 폴리카보네이트로 제조되었고 약 1/8 인치(약 3.2 mm)의 내부 직경을 가졌고, 트로프 부재(30b')의 기부 부분에 용매 접착제에 의해 적소에 고정되었다. 트로프 부재(30b')의 기부내의 정공은 각각의 튜브(o5)의 외부 직경이 그 내부에 고정되는 것을 허용하여 튜브(o5)의 한 단부가 트로프 부재(30b')의 기부 부분의 표면과 동일 높이가 되게 한다. 튜브(o5)의 내부 직경은 임의의 상당한 양의 액체(3")가 암형 수신기튜브(o5)에 투입되는 것을 효과적으로 방지하였다. 그러나, 일부 액체는 하나 이상의 암형 수신기튜브(o5)의 내부로 유동할 수 있다. 본 실시예에 사용된 각각의 암형 수신기튜브(o5)의

길이 또는 수직 높이는 약 6 인치(약 15.24 cm)였지만, 더 짧거나 더 긴 길이가 본 발명의 범위 및 경계에 있다. 또한, 암형 수신기 튜브(o5)는 이후에 적선인 것으로서 도시되어 있지만, 이러한 튜브는 트로프 부재 (30b')로부터 이격하는 이들의 개구가 원한다면 액체(3")의 상부면 위에 있을 수 있도록 J-형 또는 U-형 방식으로 만곡될 수 있다.

[0545] 도 21e, 도 21f 및 도 21g를 참조하면, 각각의 전극(5/5')은 먼저 액체(3")와 접촉하여 배치되어 암형 수신기 튜브(o5)에 진입한다. 특정량의 프로세스 시간 후에, 금 금속은, 예를 들어 금 나노입자가 형성되는 전류 밀도 및/또는 속도를 변경하는 전극(5)이 얇아지게 하는(즉, 직경이 작아지게 함) 각각의 와이어 전극(5)으로부터 제거된다. 따라서, 전극(5)은 암형 수신기 튜브(o5)를 향해 이동하여 신선한 더 두꺼운 전극(5)이 이들의 상부면 부분에서 액체(3")에 진입하게 한다. 본질적으로, 부식 프로파일 또는 테이퍼링 효과가 소정량의 프로세싱 시간이 경과한 후에 전극(5) 상에 형성되고[즉, 액체(3")의 표면 부근의 와이어의 부분은 통상적으로 암형 수신기 튜브(o5) 부근의 부분보다 통상적으로 더 두꺼움], 이러한 와이어 전극 프로파일 또는 테이퍼링은 필요할 경우 제조 프로세스 전체에 걸쳐 본질적으로 일정하게 유지될 수 있어, 제조 실시 중에 초기의 사전 평형 상태 후에 임의의 시간 지점에서 본질적으로 동일한 제품이 제조되게 하여, 예를 들어 프로세스가 현재의 FDA 가이드라인 하에서 cGMP가 되고/되거나 마찬가지로 ISO 9000에 부합되도록 한다.

[0546] 암형 수신기 튜브(o5)로의 전극(5)의 이동은 시간의 함수로서 변경되는 다양한 특정 프로세스 변수(예를 들어, 전류, 전류량, 나노결정 농도, 광학 밀도 또는 컬러, 전도도, pH 등)를 모니터링함으로써 발생할 수 있거나, 또는 총 프로세싱 상황하에서 더 편리할 수 있을 수도 있으나, 고정된 이동 속도를 생성하기 위해 다양한 시간 간격에서 사전 결정된 양으로 이동될 수 있다. 이와 관련하여, 도 54d, 도 55d 및 도 56d는 전류가 각각 샘플 GB-139, GB-141 및 GB-144를 제조하는데 사용된 16개의 전극 각각에 대해 시간의 함수로서 모니터링되고/제어되어 암형 수신기 튜브(o5)로의 전극(5)의 수직 이동을 발생시키는 것을 도시하고 있다. 이를 프로세싱 조건 하에서, 각각의 전극(5)은 도 54d, 도 55d 및 도 56d에 보고되어 있는 전류를 유지하기 위해 매 8시간마다 약 3/4 인치(약 2.4 mm/hour)의 속도로 이동되었다. 도 55d 및 도 56d는 전류가 약 0.2 내지 0.4 amp에서 시작하고 약 20 내지 30분 후에 약 0.4 내지 0.75로 증가하는 통상의 상승 또는 사전 평형 상태를 도시하고 있다. 샘플은 평형 상태로부터만 수집되었다. 액체(3")에 생성된 나노입자의 농도는 본 명세서에 개시된 제어 프로세스로 인하여 프로세싱의 나머지를 통해 실질적으로 일정하게 유지될 수 있는 평형 조건에 도달할 때의 시간의 함수로서 농도가 증가하기 때문에 사전 평형 상태가 발생한다.

[0547] 에너지 흡수 스펙트럼은 UV-Vis 분광법을 사용하여 실시예 16의 샘플에 대해 얻었다. 이 정보는 190 nm 내지 1,100 nm의 파장 범위를 스캐닝하는 것이 가능한 이중 빔 스캐닝 단색화 장치 시스템을 사용하여 획득되었다. 자스코(Jasco) V-530 UV-Vis 분광계가 흡수 분광을 수집하는데 사용하였다. 도구는 다수의 융합된 석영 샘플 홀더 또는 "큐벳(cuvettes)" 중 하나를 사용하여 저농도 액체 샘플의 측정을 지지하도록 셋업되었다. 다양한 큐벳이 샘플의 10 mm, 1 mm 또는 0.1 mm 광학 경로에서 데이터가 수집될 수 있게 한다. 데이터는 하기 변수, 즉 2 nm의 대역폭, 0.5 nm의 데이터 피치를 갖는 250 내지 900 nm 검출기 및 물 기준선 배경을 갖는 실리콘 포토다이오드를 사용하여 파장 범위에 걸쳐 획득된다. 400 nm/mm 소스의 중수소(D2) 및 할로겐(WI) 스캔 속도 모두가 주 에너지 소스로서 사용하였다. 이를 분광계의 광학 경로는 에너지 빔이 샘플 큐벳의 중심을 통과할 수 있도록 셋업되었다. 샘플 준비는 큐벳을 충전하고 캡핑하고 이어서 완전히 포위된 샘플 격실 내에서 큐벳 홀더에 샘플을 물리적으로 배치하는 것에 한정되지 않는다. 관심 물질에 의한 에너지의 광학적 흡수가 결정되었다. 데이터 출력이 측정되었고 파장에 대한 흡광도 유닛[비어 램버트 법칙(Beer-Lambert Law)에 따라]으로서 표시되었다.

[0548] UV-가시 범위내의 스펙트럼 패턴은 실시예 16에서 생성된 용액/콜로이드의 각각에 대하여 얻었다.

[0549] 구체적으로, 도 61d는 약 250 nm-750 nm의 파장 범위내에서 각각 14개의 혼탁액/콜로이드(GB-134)(GB-098, GB-113 및 GB-118), (GB-120 및 GB-123), (GB-139), (GB-141 및 GB-141); (GB-079, GB-089 및 GB-062); 및 (GB-076 및 GB-077)의 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시하고 있다.

[0550] 도 61e는 약 435 nm 내지 635 nm의 파장 범위에 걸쳐 14개의 혼탁액/콜로이드의 각각에 대한 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시하고 있다.

[0551] 일반적으로, UV-Vis 분광법은 샘플에 의한 균자외선 및 가시광의 흡수의 파장 및 강도의 측정이다. 자외선 및 가시광은 더 높은 에너지 레벨로 외부 전자를 촉진시키는데 충분히 활력적이다. UV-Vis 분광법은 용액 또는 혼탁액내의 분자 및 무기 이온 또는 쟉체에 적용될 수 있다.

[0552] UV-Vis 스펙트럼은 샘플 식별을 위해 사용될 수 있지만 정량적 측정을 위해 또한 유용할 수 있는 광범위한 특징

을 갖는다. 용액 중의 분석물의 농도는 일부 과장에서 흡광도를 측정하고 비어-램버트 법칙을 적용함으로써 결정될 수 있다.

[0553] 실시예 17

[0554] 금계\_나노결정/나노결정 혼탁액 GB-056의 제조

일반적으로, 실시예 17은 도 17a, 도 18a, 도 20b 및 도 22a에 일반적으로 도시되어 있는 장치와 관련된 본 발명의 특정 실시예를 이용한다. 트로프 부재[30a(30a') 및 30b]는 1/4"(약 6 mm) 두께의 플렉시글래스 및 1/8"(약 3 mm) 두께의 폴리카보네이트 각각으로 생성된다. 지지 구조체(34)가 또한 약 1/4" 두께(약 6 내지 7 mm 두께)인 플렉시글래스로 제조되었다. 도 20b에 도시되어 있는 바와 같이, 트로프 부재(30a)는 트로프 부재(30b')와 일체화되고 도면 부호 30a'로 나타내었다[예를 들어, 특정 상기 예에서와 같이 트로프 부재(30a) 다음에 별도의 펌핑 수단은 제공되지 않음]. 도 18a 및 도 20b에 도시되어 있는 바와 같이 트로프 부재(30a')의 단면 형상은 도 10b에 도시되어 있는 형상(즉, 절두 원추형 "V")에 상응한다. 절두 원추형 "V"의 기부("R")는 약 0.5"(약 1 cm)로 측정되었고, 각각의 측면부("S", "S'")는 약 1.5"(약 3.75 cm)로 측정되었다. V형 트로프 부재(30a)의 측면부("S", "S'")를 분리하는 거리("M")는 약 2 1/4" 내지 2 5/16"(약 5.9 cm)(측면으로부터 측면까지 측정됨)이었다. 각각의 측벽부의 두께는 또한 약 1/8"(약 3 mm) 두께로 측정되었다. V형 트로프 부재(30a')의 종방향 길이("L<sub>T</sub>") (도 11a 참조)는 지점(31)으로부터 지점(32)까지 약 1 피트(약 30 cm) 길이로 측정되었다.

[0556] 정제수(본 명세서에서 논의됨)는 약 0.396 g/L의 범위의 NaHCO<sub>3</sub>와 혼합되었고 트로프 부재(30a') 내로 입력된 액체(3)로서 사용하였다. V형 트로프 부재(30a')내의 액체(3')의 깊이("d") (도 10b 참조)는 트로프 부재(30a')를 따른 다양한 지점에서 약 7/16" 내지 약 1/2" (약 11 mm 내지 약 13 mm)이었다. 깊이("d")는 댐(80) (도 18a에 도시되어 있음)의 사용을 통해 부분적으로 제어되었다. 구체적으로, 댐(80)은 단부(32) 부근에 제공되었고 깊이가 약 7/6" 내지 1/2" (약 11 내지 13 mm)가 되도록 깊이("d") (도 10b에 도시되어 있음)를 생성하는 것을 보조하였다. 댐(80)의 높이("j")는 약 1/4" (약 6 mm)로 측정되었고, 종방향 길이("k")는 약 1/2" (약 13 mm)로 측정되었다. 폭(도시하지 않음)은 트로프 부재(30a')의 기부 치수("R")를 완전히 가로지른다. 따라서, V형 트로프 부재(30a')내의 액체(3')의 총 체적은 그 작동 중에 약 2.14 in<sup>3</sup> (약 35 mL)이다.

[0557] 트로프 부재(30a')내의 액체(3')의 유량은 약 150 mL/분이고, 지점(32)에서 트로프 부재(30b')로부터의 유량은 약 110 mL/분의 범위였다(증발에 기인하여). 액체(3')의 이러한 유동은 정격 0.1 마력, 10 내지 600 rpm인 마스터플렉스<sup>®</sup> L/S 펌프 드라이브(40)를 이용함으로써 얻었다. 마스터플렉스<sup>®</sup> 펌프(40)의 모델 번호는 77300-40이었다. 펌프 드라이브는 이지-로드 모델 번호 7518-10으로서 알려진 마스터플렉스<sup>®</sup>에 의해 또한 제조된 펌프 헤드를 가졌다. 일반적으로, 펌프(40)의 헤드는 연동 헤드로서 알려져 있다. 펌프(40) 및 헤드는 마스터플렉스<sup>®</sup> LS 디지털 모듈러 드라이브에 의해 제어되었다. 디지털 모듈러 드라이브의 모델 번호는 77300-80이다. 디지털 모듈러 드라이브의 정확한 설정은 예를 들어 150 mL/min이었다. 1/4"의 직경(즉, 크기 06419-25)을 갖는 타이콘<sup>®</sup> 튜빙이 연동 헤드에 배치하였다. 튜빙은 마스터플렉스<sup>®</sup>에 대해 생 고뱅에 의해 제조되었다. 튜빙의 한 단부는 그 내부에 배치된 유동 확산 수단에 의해 트로프 부재(30')의 제1의 단부(31)에 전달되었다. 유동 확산 수단은 트로프 부재(30') 내로 도입된 물(3)내의 장애물 및 기포 뿐 아니라 연동 펌프(40)에 의해 생성된 임의의 펄스 조건을 최소화하도록 의도되었다. 이와 관련하여, 작은 저장조가 확산 수단으로서 기능하였고 트로프 부재(30')의 단부(31) 상부에 수직으로 지점에 제공되어 저장조가 범람할 때 V형 트로프 부재(30a')의 단부(31)로의 비교적 안정한 액체(3')의 유동이 발생하였다.

[0558] 실시예 17에서 단일의 전극 세트(1a/5a)가 사용하였다. 플라즈마(4)는 도 5e에 도시되어 있는 것과 형상이 유사한 전극(1)으로 생성되었고, 중량이 약 9.2 그램이었다. 이 전극은 99.95% 순수한 금이었다. 다른 전극(5a)은 액체(3')에 약 9 mm가 침지된 약 1 mm 두께의 약 14 mm×23 mm×27 mm인 직각 삼각형 플래티늄 플레이트를 포함하였다. 모든 기타 관련 실시 조건이 표 10에 표시되어 있다.

[0559] 도 20b에 도시되어 있는 바와 같이, 트로프 부재(30')로부터의 출력은 상태조절된 액체(3')이었고, 조절된 액체(3')는 제2의 트로프 부재(30b') 내로 직접 유동되었다. 도 22a에 도시되어 있는 제2의 트로프 부재(30b')는 약 3.75 인치 높이, 그 단부(32)에서 약 3.75 인치 폭으로, 그 단부(31)에서 약 1 인치 폭으로 측정되었다. 이 트로프 부재(30b')는 약 2.5 인치 깊이인 약 1,450 mL의 액체(3")를 그 내부에 포함하였다. 본 실시예에서, 4개의 전극 세트(5a, 5a', 5d, 5d')의 각각은 약 0.5 mm 직경으로 측정된 99.95% 순수한 금 와이어를 포함하였다. 각각의 와이어(5)의 길이는 약 5 인치(약 12 cm) 길이로 측정되었다. 액체(3")는 약 4.25 인치(약 11 cm)의 j-형

와이어가 그 내부에 침지되어 있는 상태로 약 2.5 인치(약 6 cm)의 깊이였다. 각각의 전극 세트(5b, 5b', 5e, 5e')는 도 17a에 도시되어 있는 바와 같이 "J"와 같은 형상이었다. 도 17a에 도시되어 있는 거리("g")는 약 1 내지 8 mm로 측정되었다.

[0560] 도 20b 및 도 22a와 관련하여, 4개의 개별 전극 세트(세트 2, 세트 3, 세트 4 및 세트 5)가 도 20b에 도시되어 있는 바와 같이 2개의 개별 변압기 장치(50, 50a)에 부착되었다. 구체적으로, 변압기(50, 50a)는 도 19a에 도시되어 있는 배선 다이어그램에 따라, 각각의 전극 세트에 전기적으로 접속되었다. 각각의 변압기 장치(50, 50a)는 서로에 대해 120° 위상외에 있는 개별 AC 입력 라인에 접속되었다. 변압기(50, 50a)는 단일 전기 회로를 과부하되지 않게 하는 방식으로 전기적 접속되고, 예를 들어 상류측 회로 차단기가 분리되게 한다[예를 들어, 이들 조건 하에서 사용시, 단일의 변압기(50/50a)가 상류측 전기 문제점을 발생시키기에 충분한 전류를 인출할 수 있음]. 각각의 변압기(50/50a)는 와이어의 단일 코일/권선으로 구성된 가변 AC 변압기였다. 이 권선은 1차 및 2차 권선의 모두의 부분으로서 작용한다. 입력 전압은 권선의 고정부를 가로질러 인가된다. 출력 전압은 권선의 한 단부와 권선을 따른 다른 접속부 사이에서 취해진다. 권선의 부분을 노출시키고 활주 브러시를 사용하여 2차 접속부를 제조함으로써, 연속적으로 가변하는 비율을 얻었다. 출력 대 입력 전압의 비는 이들이 접속되는 권선의 권수의 비와 동일하다. 구체적으로, 각각의 변압기는 마스텍 TDGC2-5kVA, 10A 전압 조절기, 출력 0 내지 250 V였다.

[0561] 표 6은 "세트 번호"로 4개의 전극 세트의 각각을 나타내고 있다. 4개의 전극 세트의 각각의 전극은 특정 전압 범위 내에서 작동하도록 설정되었다. 표 10에 열거된 실제 전압은 약 255 볼트였다. 각각의 전극 세트의 중심선으로부터 인접한 전극 세트까지의 거리("c-c")(도 14 참조)가 또한 표현되어 있다. 또한, 전극(1)과 관련된 거리("x")가 또한 보고되었다. 전극(5)에서, 어떠한 거리("x")도 보고되지 않았다. 기타 관련 변수는 예를 들어 표 6에 보고되었다.

[0562] 전극(1/5)을 위한 모든 물질은 미국 97520 오래건주 애쉬랜드 벤슨 웨이 1050에 소재하는 ESPI로부터 얻었다.

[0563] <표 6>

0.396 mg/ml의 NaHCO<sub>3</sub> (Au)

실시 ID: GB-056  
유량: 150 ml/min  
전압: 255V  
NaHCO<sub>3</sub>: 0.396 mg/ml  
와이어 직경: .5mm  
구성: JJ  
PPM: 12

세트 번호	전극 번호	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	전압	단면
1	1a 5a	4.5/14.3* 23/584.2**	0.25/6.35 N/A	750 750	V
2	5b 5b'	2.5/63.5*	N/A N/A	255	
3	5c 5c'	3.5/88.9	N/A N/A	255	
4	5d 5d'	3.5/88.9	N/A N/A	255	테이퍼링 3" 깊이
5	5e 5e'	3.5/88.9 376.2**	N/A N/A	255	
출력수 온도 98 C					

\* 을 두입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 을 배출구까지의 거리

[0564]

[0565] 도 100a 내지 도 100e는 실시예 16에 따라 형성된 용액/콜로이드 GB-056으로부터 건조된 금 나노결정의 5개의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하고 있다.

[0566] 도 101a는 실시예 5 내지 7에서 전술된 TEM 도구/소프트웨어를 사용함으로써 측정된 혼탁액/콜로이드로부터 건조된 금 나노결정의 측정된 크기 분포를 도시하고 있다.

[0567] 도 101b는 이 실시예 17에 따라 제조된 나노결정에 대한 3개의 동적 광 산란 데이터 측정 세트(즉, 유체동력학 반경)를 도식적으로 도시하고 있다. 동적 광 산란이 입자가 모두 구형(이들이 아님)일 뿐 아니라 유체동력학 반경을 측정하는 것으로 가정하는(예를 들어, 물에 대한 입자의 영향이 또한 나노결정의 실제 물리적 반경에 추가하여 검출되고 보고됨) 알고리즘을 사용하기 때문에 동적 광 산란 입자 크기 정보는 TEM 측정된 히스토그램과는 상이하다는 것을 주목해야 한다. 따라서, 본 명세서에 포함된 다른 실시예에서와 같이, TEM 히스토그램 데이터

에 보고된 것들과 동적 광 산란 데이터에 보고된 것들 사이의 보고된 입자 크기의 차이가 존재한다는 것은 놀라운 일은 아니다.

[0568] 도 102a 내지 도 102d는 실시예 17에 의하여 생성된 동일한 혼탁액/콜로이드 GB-056의 추가의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하지만, 이러한 혼탁액/콜로이드는 실시예 26에서 논의한 쳐치균 B에서 물 병을 통하여 마우스에게 노출하였다. 이러한 대표적인 TEM 나노결정 화상은 건조된 용액 GB-056의 것이어서 특정한 건조 상태가 화상에 영향을 미칠 수 있다는 점에 유의하여야 한다. 금 나노결정의 일부 클러스터 형성은 예를 들면 건조중에 발생하는 것이 명백하다. 그러나, 도 103a는 나노결정 크기 분포가 도 101a에 도시된 것과 실질적으로 유사하다. 이와 관련하여, 도 102 및 도 103에 도시된 데이터는 실시예 26 EAE 실험의 2일차와 3일차 사이의 24시간 동안 마우스의 음용수병에 존재하는 혼탁액에 해당한다. 도 103b 내지 도 101b의 비교가 중요하다. 이와 관련하여, 동적 광 산란 데이터가 변경되었다. 구체적으로, 도 101b에 도시된 가장 큰 유체동력학 반경은 약 16.8 nm인 반면, 도 103b에서는 약 20.2 nm이다. 동적 광 산란 데이터는 도 102a 내지 도 102d에 도시된 건조된 혼탁액/금 나노결정 TEM 현미경 사진에 의하여 도시되는 혼탁액 중의 나노결정의 클러스터 형성의 일부 유형인 것으로 인지되는 것이 명백하다.

[0569] 마찬가지로, 도 104a 내지 104c; 도 105a; 및 도 105c는 모두 실시예 26에 논의된 EAE 실험의 4일차와 5일차 사이의 24시간 동안 음용수병에 존재하는 혼탁액/콜로이드 GB-056에 해당한다. 다시 한번, 나노결정의 클럼핑(clumping)이 발생한 것이 명백하다.

[0570] 도 101a, 도 103a 및 도 105a는 모두 TEM 측정된 나노결정 크기에 대하여 모두 실질적으로 유사한데, 이는 나노결정의 동적 광 산란 반경(예, 유체동력학 반경)이 도 101b에 보고한 더 작은 유체동력학 반경에 대한 도 103b에서 확대된 바와 같이, 도 105b에 도시된 바와 같이 확대되었음이 명백하다.

[0571] 이들 데이터는 본 명세서에 개시된 본 발명의 조성물의 예를 들면 마우스 타액 중의 특정 성분으로의 노출이 액체중에 혼탁된 나노결정의 클러스터 또는 클럼핑 형성을 야기할 수 있다는 것을 시사한다. 따라서, 특정 단백질에 대한 연장된 노출은 이들 본 발명의 조성물에 대한 "변성" 효과를 가질 수 있다. 이러한 "변성" 효과는 측정 가능하며, 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, 매우 "깨끗한" 표면으로 인한 이러한 반응성이 바람직한 생체내 활성(예, 특정한 단백질-결합 기전)을 지지할 수 있다는 것이 매우 바람직하다.

#### 실시예 18

[0573] 금계 나노결정/나노결정 혼탁액(GB-151, GB-188, GB-175, GB-177, GB-176, GB-189, GB-194, GB-195, GB-196, GB-198 및 GB-199)의 제조

[0574] 일반적으로, 본 실시예는 도 18a 및 도 21d에 일반적으로 도시되어 있는 장치와 관련된 본 발명의 특정 실시양태를 이용한다. 제어 장치(20)(도 21d에 도시하지 않음)는 전극(1/5 및 5/5)에 연결되었으나, 각각의 "실시 I D"에서의 짧은 실시 시간으로 인하여 제어 장치(20)를 작동시킬 필요는 없다. 따라서, 도 3c 및 도 9c를 참고하면, 전극(5a 및 5b)의 단부(9')는 트로프 부재(30b')의 기부와 별별 배치된다. 추가로, 표 7은 도 18a 내지 도 21d와 관련하여 사용된 주요 프로세싱 변수를 요약하고 있다. 또한, 표 7은 1) 생성된 "ppm"(즉, 금 나노결정 농도), 2) 도 62b 내지 도 72b에 도시되어 있는 TEM 히스토그램에 의하여 측정된, 가장 흔하게 발생하는 결정 직경에 상응하는 모드인 "TEM 평균 직경"을 개시하고 있다. 이들 물리적 특성은 본 명세서에서 논의된 바와 같이 수행된다.

[0575]

&lt;표 7&gt;

설시 ID:	GB-151	GB-188	GB-175	GB-177	GB-176
유량:	입력 (ml/min)	220	230	230	230
	출력 (ml/min)	175	184	184	184
볼트:	세트 번호 1	750	750	750	750
	세트 번호 2-8	230	198	210	208
PE: NaHCO3 (mg/ml)	0.53	0.53	0.53	0.53	0.53
와이어 직경 (mm)	1.0	1.0	2.0	1.1	3.0
접촉 "W <sub>c</sub> " (in/mm)	1/25	1/25	1/25	1/25	1/25
전극 분리 "y" (in/mm)	25/6.4	25/6.4	25/6.4	25/6.4	25/6.4
전극 구성 도면		17b	17b	17b	17b
생성된 Au(ppm)	8.3	8.4	10.5	9.5	10.1
32에서 출력 온도(°C)	89	84	89	88	86
플라즈마 4 도면	18a	18a	18a	18a	n/a
프로세스 도면	21d	21d	21d	21d	21d
치수	M1 (in/mm)	2/51	1.5/38	1.5/38	1.5/38
	LT (in/mm)	30/762	36/914	36/914	36/914
	d (in/mm)	1/25	1/25	1/25	1/25
	S (in/mm)	1.5/38	1.5/38	2/51	2/51
전극 전류 (A)	0.89	.85	.93	.80	.88
총 인출 전류 (A)	n/m	6.06	7.02	6.84	6.82
유체동역학 반경 (nm)	11.6	12	14	13.1	13.2
TEM 평균 직경 (nm)	10.85	10.63	11.76	10.85	10.42
"c-c" (mm)	152	76	76	76	n/a
전극 번호	1a	1a	1a	1a	n/a
세트 1	"x" (in/mm)	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4
	전극 번호	5a	5a	5a	5a
	"c-c" (mm)	63	102	102	102
세트 2	전극 번호	5b	5b	5b	5b
	"x" (in/mm)	n/a	n/a	n/a	n/a
	전극 번호	5b'	5b'	5b'	5b'
	"c-c" (mm)	76	76	76	76
세트 3	전극 번호	5c	5c	5c	5c
	"c-c" (mm)	76	76	76	76
세트 4	전극 번호	5d	5d	5d	5d
	전극 번호	5d'	5d'	5d'	5d'
	"c-c" (mm)	114	127	127	127
세트 5	전극 번호	5e	5e	5e	5e
	전극 번호	5e'	5e'	5e'	5e'
	"c-c" (mm)	114	127	127	127
세트 6	전극 번호	5f	5f	5f	5f
	전극 번호	5f'	5f'	5f'	5f'
	"c-c" (mm)	114	152	152	152
세트 7	전극 번호	5g	5g	5g	5g
	전극 번호	5g'	5g'	5g'	5g'
	"c-c" (mm)	127	178	178	178
세트 8	전극 번호	5h	5h	5h	5h
	"c-c" (mm)	76	76	76	76

[0576]

설시 ID:	GB-189	GB-194	GB-195	GB-196	GB-198	GB-199
유량:	입력 (ml/min)	230	250	250	250	150
	출력 (ml/min)	'184	200	200	200	120
볼트:	세트 번호 1	750	750	750	750	n/a
	세트 번호 2-8	208	210	210	210	205
PE: NaHCO3 (mg/ml)	0.53	0.53	0.53	0.53	0.26	0.26
와이어 직경 (mm)	1.2	4.0	1.3	5.0	1.4	6.0
접촉 "W <sub>c</sub> " (in/mm)	1/25	1/25	1/25	1/25	1/25	1/25
전극 분리 "y" (in/mm)	25/6.4	25/6.4	25/6.4	25/6.4	125/3.18	125/3.18
전극 구성 도면		17b	17b	17b	17b	17b
생성된 Au(ppm)	8.4	8.7	7.7	8.7	9.9	12.4
32에서 출력 온도(°C)	85	93	96	89	74	80
플라즈마 4 도면	18a	18a	18a	18a	n/a	18a
프로세스 도면	21d	21d	21d	21d	21d	21d
치수	M1 (in/mm)	1.5/38	75/19	5/13	1/25	1.5/38
	LT (in/mm)	36/914	36/914	36/914	36/914	36/914
	d (in/mm)	1/25	1/25	1/25	1/25	75/19
	S (in/mm)	2/51	2/51	1.5/38	2/51	2/51
전극 전류 (A)	.91	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
총 인출 전류 (A)	6.36	6.25	5.59	5.93	3.57	3.71
유체동역학 반경 (nm)	12	16	16	12.5	13.9	14.2
TEM 평균 직경 (nm)	10.42	12.06	11.11	12.06	11.74	13.02
"c-c" (mm)	76	76	76	76	n/a	76
세트 1	전극 번호	1a	1a	1a	1a	1a
	"x" (in/mm)	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4
	전극 번호	5a	5a	5a	5a	5a
	"c-c" (mm)	102	102	102	102	102
세트 2	전극 번호	5b	5b	5b	5b	5b
	"x" (in/mm)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	전극 번호	5b'	5b'	5b'	5b'	5b'
	"c-c" (mm)	76	76	76	76	76
세트 3	전극 번호	5c	5c	5c	5c	5c
	전극 번호	5c'	5c'	5c'	5c'	5c'
	"c-c" (mm)	76	76	76	76	76
세트 4	전극 번호	5d	5d	5d	5d	5d
	전극 번호	5d'	5d'	5d'	5d'	5d'
	"c-c" (mm)	127	127	127	127	127
세트 5	전극 번호	5e	5e	5e	5e	5e
	전극 번호	5e'	5e'	5e'	5e'	5e'
	"c-c" (mm)	127	127	127	127	127
세트 6	전극 번호	5f	5f	5f	5f	5f
	전극 번호	5f'	5f'	5f'	5f'	5f'
	"c-c" (mm)	152	152	152	152	152
세트 7	전극 번호	5g	5g	5g	5g	5g
	전극 번호	5g'	5g'	5g'	5g'	5g'
	"c-c" (mm)	178	178	178	178	178
세트 8	전극 번호	5h	5h	5h	5h	5h
	전극 번호	5h'	5h'	5h'	5h'	5h'
	"c-c" (mm)	76	76	76	76	76

[0577]

전술한 도 18a 내지 도 21d에서의 모든 트로프 부재(30a', 30b')는 1/8"(약 3 mm) 두께의 플렉시글래스 및 1/4"(약 6 mm) 두께의 폴리카보네이트로 각각 제조되었다. 지지 구조체(34)(도면에서는 생략되어 있지만, 본 명세서에서 논의됨)는 또한 약 1/4" 두께(약 6 내지 7 mm 두께)인 플렉시글래스로 제조되었다. 도 19a 및 도 19b에 도시되어 있는 실시양태와는 대조적으로, 각각의 트로프 부재(30a)는 트로프 부재(30b')와 일체형이고, 따라

[0578]

서 도면 부호 30a'로 나타낸다[예를 들어, 특정의 이전의 실시예에서와 같이, 어떠한 별도의 펌프 수단도 트로프 부재(30a) 다음에 제공되어 있지 않음]. 본 실시예에서 사용된 각각의 트로프 부재(30a')의 단면 형상은 도 10b에 도시되어 있는 형상에 상응한다(즉, 사다리꼴 형상 단면임). 각각의 트로프 부재 부분(30b')의 관련 치수는 표 7에 "M1"[즉, 트로프 부재(30b')의 배출구 부분에서 트로프의 내부폭과 동일한 트로프 부재(30b')의 출구 부에서 트로프의 내부폭], " $L_T$ "[즉, 트로프 부재(30b')의 횡방향 길이 또는 유동 길이], "S"[즉, 트로프 부재(30b')의 높이] 및 "d"[즉, 트로프 부재(30b')내의 액체(3")의 깊이]로서 보고되어 있다. 각각의 측벽부의 두께는 또한 약 1/4"(약 6 mm) 두께로 측정되었다. 2개의 상이한 종방향 길이("L<sub>T</sub>")가 트로프 부재(30b')에 대해 보고되지만(즉, 762 mm 또는 914 mm), 다른 길이(L<sub>T</sub>)가 본 발명의 트로프 부재의 경계 및 범위 이내에 있는 것으로 고려되어야 한다.

[0579] 표 7은 프로세싱 인핸서(NaHCO<sub>3</sub>)가 약 0.26 mg/ml 또는 0.53 mg/ml의 양의 정제수(본 명세서에서 논의됨)에 첨가되는 것을 나타내고 있다. 다른 양의 이 프로세싱 인핸서가 또한 본 발명의 범위 및 경계 내에서 기능하는 것으로 이해하여야 한다. 정제수/NaHCO<sub>3</sub> 혼합물은 트로프 부재(30a') 내로 입력된 액체(3)로서 사용하였다. 트로프 부재(30a')내의 액체(3')의 깊이("d")[즉, 플라즈마(들)(4)가 형성되어 있는]는 트로프 부재(30a')를 따른 다양한 지점에서 약 7/16" 내지 약 1/2"(약 11 mm 내지 약 13 mm)이었다. 깊이 "d"는 댐(80)(도 18a 및 도 18b에 도시되어 있음)의 사용을 통해 부분적으로 제어된다. 구체적으로, 댐(80)은 트로프 부재(30a')의 출력 단부(32) 부근에 제공되었고, 약 7/6" 내지 1/2"(약 11 내지 13 mm) 깊이가 되도록 깊이 "d"(도 10b에는 "d"로서 도시되어 있음)를 생성하는 것을 보조한다. 댐(80)의 높이 "j"는 약 1/4"(약 6 mm)로 측정되었고, 종방향 길이 "k"는 약 1/2"(약 13 mm)로 측정되었다. 폭(도시 생략)은 트로프 부재(30a')의 기부 치수("R")를 완전히 가로지른다. 따라서, 이들의 작동 중에 트로프 부재(30a')내의 액체(3')의 총 체적은 약 2.14 in<sup>3</sup>(약 35 ml) 내지 약 0.89 in<sup>3</sup>(약 14.58 ml)이었다.

[0580] 트로프 부재(30a')뿐 아니라 트로프 부재(30b')로의 액체(3')의 유량은 변경되며(표 7에 제시되어 있는 바와 같음), 지점(32)에서 트로프 부재(30b')로부터의 유량은 상이한 유량 투입 및 증발로 인하여 변경된다. 기타 허용 가능한 유량은 본 발명의 범위 및 경계에 있는 것으로 고려되어야 한다.

[0581] 액체(3')의 이러한 유동은 정격 0.1 마력, 10 내지 600 rpm인 마스터플렉스<sup>®</sup> L/S 펌프 드라이브(40)를 사용함으로써 얻었다. 마스터플렉스<sup>®</sup> 펌프(40)의 모델 번호는 77300-40이었다. 펌프 드라이브는 이지-로드 모델 번호 7518-10으로서 알려진 마스터플렉스<sup>®</sup>에 의해 또한 제조된 펌프 헤드를 가졌다. 일반적으로, 펌프(40)의 헤드는 연동 헤드로서 알려져 있다. 펌프(40) 및 헤드는 마스터플렉스<sup>®</sup> LS 디지털 모듈러 드라이브에 의해 제어되었다. 디지털 모듈러 드라이브의 모델 번호는 77300-80이다. 디지털 모듈러 드라이브의 정확한 설정은 예를 들어 110 ml/min인 GB-144를 제외하고는 모든 샘플에 대해 150 ml/min이었다. 1/4"의 직경(즉, 크기 06419-25)을 갖는 타이gon<sup>®</sup>튜빙이 연동 헤드에 배치하였다. 튜빙은 마스터플렉스<sup>®</sup>에 대해 생 고랭에 의해 제조되었다. 튜빙의 한 단부는 그 내부에 배치된 유동 확산 수단에 의해 트로프 부재(30')의 제1의 단부(31)에 전달되었다. 유동 확산 수단은 트로프 부재(30a') 내로 도입된 물(3)내의 장애물 및 기포 뿐 아니라 연동 펌프(40)에 의해 생성된 임의의 펄스 조건을 최소화하도록 의도되었다. 이와 관련하여, 작은 저장조가 확산 수단으로서 기능하였고 트로프 부재(30a')의 단부(31) 상부에 수직으로 지점에 제공되어 저장조가 범람할 때 V형 트로프 부재(30a')의 단부(31)로의 비교적 안정한 액체(3')의 유동이 발생하였다.

[0582] 표 7은 실시예 18에서 사용된 단일 전극 세트(1a/5a)가 존재한다는 것을 나타내고 있다. 플라즈마(4)는 도 5e에 도시되어 있는 것과 형상이 유사한 전극(1)으로 생성되었고, 중량이 약 9.2 그램이다. 이 전극은 99.95% 순수한 금이었다. 다른 전극(5a)은 액체(3')에 침지된 99.95% 약 1 mm 금을 포함하였다. 모든 기타 관련 실시 조건이 표 7에 표시되어 있다.

[0583] 트로프 부재(30a')로부터의 출력은 상태조절된 액체(3')이며, 이러한 상태조절된 액체(3')는 2차 트로프 부재(30b')로 직접 흐른다. 도 21d에 도시된 제2의 트로프 부재(30b')는 표 7에 보고한 바와 같은 측정치를 갖는다. 이러한 트로프 부재(30b')는 트로프의 치수 및 액체(3")의 깊이 "d'"에 따라서 약 260 ml의 액체(3")로부터 약 980 ml까지 포함한다. 도 21d와 관련하여 표 7은 전극 구성을 사용하였다. 예를 들면, 본 명세서의 상기 예는 전극 5/5의 4개의 세트와 하나의 전극 세트 1/5의 사용을 개시한다. 이러한 실시예에서, 8개의 전극 세트를 사용하였다(예, 하나의 1/5 세트와 7개 또는 8개의 5/5' 세트). 각각의 전극 세트 5/5'는 표 7에 보고한 바와 같

이 약 0.5 mm의 직경 또는 1.0 mm의 직경으로 측정된 99.99% 순수한 금 와이어로 이루어졌다. 액체(3")와 접하는 각각의 와이어 전극(5)의 길이(표 7에서 "W<sub>L</sub>"로서 보고함)는 약 0.75 인치(약 19 mm)의 길이 내지 약 1 인치(약 25 mm) 길이로 측정되었다. 도 21d는 전극 세트 5/5'가 도 5c에 도시된 바와 같이 정렬되는 것으로 도시되어 있다.

[0584] 각각의 전극 세트(5a/5b)는 크로마 61604 프로그래밍 처리된 AC 전원(도시되지 않았으며, 본 명세서에서 논의된 바와 같음)에 접속된다. 인가된 전압은 표 7에 보고하였다. 구체적으로, 표 7은 각각의 전극 세트에 "세트 번호"를 부여하였다(예, "세트 1" 내지 "세트 8"). 1/5 또는 5/5 전극 세트의 각각의 전극은 특정 전압 범위내에서 작동되도록 설정되었다. 표 7에 제시된 전압은 각각의 전극 세트에 대하여 사용되는 전압이다. 각각의 전극 세트의 중앙선으로부터 이웃한 전극 세트까지의 거리 "c-c"(도 14 참조)를 또한 보고하였다. 추가로, 사용한 각각의 전극(1)과 관련하여 거리 "x"(예, 도 2a 참조)도 또한 보고하였다. 기타의 관련 변수를 표 7에 보고하였다.

[0585] 전극(1/5)에 대한 모든 물질은 카나다 L2A2P6 온타리오주 포트 에리 루이스 스트리트 23에 소재하는 하이-렐 알로이즈(Hi-Rel Alloys)로부터 입수하였다.

[0586] 도 62a 내지 도 72a는 표 7에서 언급하였으며 그리고 실시예 18에 의하여 형성된 각각의 용액 또는 콜로이드로부터 견조된 각각의 금 나노입자에 대한 2가지의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시한다.

[0587] 도 62b 내지 도 72b는 표 7에서 언급하였으며 그리고 실시예 18에 의하여 형성된 견조된 용액 또는 콜로이드에 대하여 실시예 5 내지 7에서 논의한 TEM 기기/소프트웨어를 사용하여 측정한 금 입자의 측정된 크기 분포를 도시한다.

[0588] 에너지 흡수 스펙트럼은 UV-Vis 분광법을 사용하여 실시예 18의 샘플에 대해 얻었다. 이 정보는 190 nm 내지 1,100 nm의 파장 범위를 스캐닝하는 것이 가능한 이중 빔 스캐닝 단색화 장치 시스템을 사용하여 획득되었다. 자스코(Jasco) V-530 UV-Vis 분광계가 흡수 분광을 수집하는데 사용하였다. 도구는 다수의 융합된 석영 샘플 홀더 또는 "큐벳(cuvettes)" 중 하나를 사용하여 저농도 액체 샘플의 측정을 지지하도록 셋업되었다. 다양한 큐벳이 샘플의 10 mm, 1 mm 또는 0.1 mm 광학 경로에서 데이터가 수집될 수 있게 한다. 데이터는 하기 변수, 즉 2 nm의 대역폭, 0.5 nm의 데이터 피치를 갖는 250 내지 900 nm 검출기 및 물 기준선 배경을 갖는 실리콘 포토다이오드를 사용하여 파장 범위에 걸쳐 획득된다. 400 nm/mm 소스의 중수소(D2) 및 할로겐(WI) 스캔 속도 모두가 주 에너지 소스로서 사용하였다. 이들 분광계의 광학 경로는 에너지 빔이 샘플 큐벳의 중심을 통과할 수 있도록 셋업되었다. 샘플 준비는 큐벳을 충전하고 캡핑하고 이어서 완전히 포위된 샘플 격실 내에서 큐벳 홀더에 샘플을 물리적으로 배치하는 것에 한정되지 않는다. 관심 물질에 의한 에너지의 광학적 흡수가 결정되었다. 데이터 출력이 측정되었고 파장에 대한 흡광도 유닛[비어 램버트 법칙(Beer-Lambert Law)에 따라]으로서 표시되었다.

[0589] UV-가시 범위내의 스펙트럼 패턴은 실시예 18에서 생성된 용액/콜로이드의 각각에 대해 얻었다.

[0590] 구체적으로, 도 72c는 약 250 nm-750 nm의 파장 범위에서 11개의 혼탁액/콜로이드(GB-151, GB-188, GB-175, GB-177, GB-176, GB-189, GB-194, GB-195, GB-196, GB-198 및 GB-199)의 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시하고 있다.

[0591] 도 72d는 약 435 nm 내지 635 nm의 파장 범위에 걸쳐 11개의 혼탁액/콜로이드의 각각에 대한 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시하고 있다.

[0592] 일반적으로, UV-Vis 분광법은 샘플에 의한 근자외선 및 가시광의 흡수의 파장 및 강도의 측정이다. 자외선 및 가시광은 더 높은 에너지 레벨로 외부 전자를 촉진시키기에 충분한 에너지를 갖는다. UV-Vis 분광법은 용액 중의 분자 및 무기 이온 또는 착체에 적용될 수 있다.

[0593] UV-Vis 스펙트럼은 샘플 식별을 위해 사용될 수 있지만 정량적 측정을 위해 또한 유용할 수 있는 광범위한 특징을 갖는다. 용액 중의 분석물의 농도는 일부 파장에서 흡광도를 측정하고 비어-램버트 법칙을 적용함으로써 결정될 수 있다.

[0594] 실시예 19

[0595] 금계 나노입자/나노입자 혼탁액 또는 콜로이드 오로라-002, 오로라-004, 오로라-006, 오로라-007, 오로라-009, 오로라-011, 오로라-012, 오로라-013, 오로라-014, 오로라-016, 오로라-017, 오로라-019, 오로라-020, 오로라-021, 오로라-022, 오로라-023, 오로라-024, 오로라-025, 오로라-026, 오로라-027, 오로라-028, 오로라-029 및

오로라-030의 제조

[0596]

일반적으로, 실시예 19는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 실시예와는 상이한 트로프 부재(30) 및 전극(1/5) 조합을 이용한다. 구체적으로, 본 실시예는 제1의 세트의 4개의 전극(1)과 복수의 플라즈마(4)를 생성하는 트로프 부재(30a')내의 단일 전극(5a)을 이용하여, 상대조절된 액체(3')를 생성한다. 조절된 액체(3')는 종방향 트로프 부재(30')로 및 그를 통해 유동하고, 평행하게 배치된 전극(5b/5b')은 트로프 부재(30b')의 실질적으로 전체 종방향 또는 유동 길이를 따라 배치된다. 본 발명의 이 실시양태의 다양한 개략도 및 투시도를 도시하고 있는 도 23a, 도 23b, 도 23c 및 도 23d를 특히 참조한다. 추가적으로, 하기 표 8은 본 발명의 이 실시양태와 관련된 관련 프로세싱 변수를 포함한다.

[0597]

&lt;표 8&gt;

실시 ID:		오로라-002	오로라-004	오로라-006	오로라-007	오로라-009	오로라-011	오로라-012	오로라-013	오로라-014
유형:	입력 (ml/min)	300	300	150	150	150	300	450	60	60
볼트:	세트 번호 1 전극 5b	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
전극 1의 번호	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PE: NaHCO3 (mg/ml)	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396
와이어 직경(mm)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
전극 구성 도면	23a									
생성된 Au(ppm)	12.3	15.9	39.6	4.1	17.8	17.4	12.7	46.5	65.7	
플라즈마 4 도면	23a									
프로세스 도면	23a, 23b, 23c, 23d									
치수	와이어 길이 (in) "W"	54	54	54	54	54	54	54	54	54
Lt (in/mm)	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500
와이어 이격 (in/mm) "b"	0.125/3.2	0.125/3.2	0.125/3.2	0.125/3.2	0.125/3.2	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6
전극 전류 (A)	10.03	14.2	15.3	5.2	11.9	15.9	19.5	10	7.87	
유체동력학 반경 (nm)	23.2	19.4	23.2	26.2	19.6	16.3	13.1	26.2	22.0	
TEM 평균 직경 (nm)	n/a									

[0598]

실시 ID:		오로라-016	오로라-017	오로라-019	오로라-020	오로라-021	오로라-022	오로라-023	오로라-024	오로라-025
유형:	입력 (ml/min)	60	30	30	30	30	60	60	60	60
볼트:	세트 번호 1 전극 5b	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
전극 1의 번호	4	4	1	1	4	4	4	4	4	4
PE: NaHCO3 (mg/ml)	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396	0.396	3.963	3.963
와이어 직경(mm)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
전극 구성 도면	23a									
생성된 Au(ppm)	35.5	24.8	22.5	128.2	67.1	64.2	73.8	0.8	0.5	
플라즈마 4 도면	23a									
프로세스 도면	23a, 23b, 23c, 23d									
치수	와이어 길이 (in) "W"	54	54	54	54	54	54	50	50	50
Lt (in/mm)	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500
와이어 이격 (in/mm) "b"	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6
전극 전류 (A)	5.18	4.95	4.65	10.7	10	9.8	18	17	14.96	
유체동력학 반경 (nm)	26.6	27.4	26.0	31.0	27.1	28.3	27.0	n/a	n/a	
TEM 평균 직경 (nm)	n/a	n/a	n/a	16~40	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	

[0599]

실시 ID:		오로라-026	오로라-027	오로라-028	오로라-029	오로라-030
유형:	입력 (ml/min)	60	60	60	60	60
볼트:	세트 번호 1 전극 5b	1000	1000	1000	1000	1000
전극 1의 번호	4	4	4	4	4	4
PE: NaHCO3 (mg/ml)	3.963	3.963	0.106	0.106	0.106	0.106
와이어 직경(mm)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
전극 구성 도면	23a	23a	23a	23a	23a	23a
생성된 Au(ppm)	3.7	2.0	8.1	21.6	41.8	
플라즈마 4 도면	23a	23a	23a	23a	23a	23a
프로세스 도면	23a, 23b, 23c, 23d					
치수	와이어 길이 (in) "W"	50	50	50	50	50
Lt (in/mm)	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500	59/1500
와이어 이격 (in/mm) "b"	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6	0.063/1.6
전극 전류 (A)	13.4	16.32	6.48	10	12	
유체동력학 반경 (nm)	33.7 and 77.5	n/a	26.1	21.9	25.2	n/a
TEM 평균 직경 (nm)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	

[0600]

[0601]

도 23a와 관련하여, 2개의 AC 전원(60, 60a)이 도시되어 있는 바와 같이 전기적 접속되고, 제1의 트로프 부재 부분(30a')에서 4개의 상용 전극(1a, 1b, 1c, 1d)에서 4개의 개별 플라즈마(4a, 4b, 4c, 4d)를 생성한다. 도

23a에 도시되어 있는 바와 같이, 단지 단일의 전극(5a)이 모든 4개의 전극(1)에 전기적으로 접속된다. 이들 전원(60, 60a)은 본 명세서의 다른 실시예에 보고된 동일한 전원이다. 4개의 플라즈마(4a 내지 4d)가 표 13에 보고된 바와 동일하게 상태조절되기 전에 2개의 상이한 양의 프로세싱 인핸서  $\text{NaHCO}_3$ 를 액체(3)에 첨가하였다. 보고된 프로세싱 인핸서의 양 및 유형은 본 발명을 한정하는 것으로서 해석되어서는 안된다. 트로프 부재(30a')뿐 아니라 트로프 부재(30b')로의 액체(3/3')의 유량은 또한 표 8에 보고되어 있다. 트로프 부재(30b')로부터의 유량은 전극(5b/5b')에서 더 높은 전력 입력에서 더 높은 증발을 갖고, 증발의 액체 손실에 기인하여 대략 5% 내지 50% 낮았다. 액체(3/3')에 대한 가변 유량은 본 명세서의 교시에 따라 이용될 수 있다.

[0602] 전극(5b/5b')의 단지 하나의 세트가 이 특정 실시예에서 사용하였다. 이들 전극(5b/5b')은 본 명세서의 다른 예에 설명된 바와 같이 AC 전원(50)에 접속되어 있다. 이 특정 예에서 사용된 금속 와이어 전극(5b/5b')은 본 명세서에 보고된 다른 실시예에서 사용되었던 표 8에 보고된 바와 같은 치수를 갖는 동일한 금 와이어였다. 그러나, 비교적 긴 길이(즉, 본 명세서의 다른 예에 대해)의 금 와이어 전극이 트로프 부재(30b')의 종방향 길이( $L_T$ )를 따라 배치하였다. 전극(5b/5b')에 대한 와이어 길이는 표 8에 보고되어 있다. 50 인치(127 cm) 또는 54 인치(137 cm)의 2개의 상이한 와이어 길이가 사용하였다. 또한, 와이어(5b/5b') 사이의 상이한 횡방향 거리가 또한 보고되어 있다. 2개의 개별 횡방향 거리, 즉 0.063 인치(1.6 mm) 및 0.125 인치(3.2 mm)가 본 명세서에 보고되어 있다. 상이한 전극(5b/5b') 길이 뿐 아니라 전극(5b/5b') 사이의 복수의 상이한 횡방향 거리가 이용 가능하다.

[0603] 와이어 전극(5b/5b')은 입력 단부(31)(도 23c 참조) 부근에서 장치(Gb, Gb', T8, T8', Tb, Tb') 및 출력 단부(32) 부근에서 상응 장치(Gb, Gb', Cb, Cb', Cbb, Cbb')에 의해 트로프 부재(30b')내의 액체(3")에 공간적으로 배치되어 있다. 다양한 장치가 사용되어 전극(5b/5b')이 트로프 부재(30b')를 따라 연속적으로 배치할 있게 하고 본 명세서에 보고된 것들은 예시적인 것으로 이해하여야 한다. 전극(5b/5b')을 배치하기 위한 중요한 요건은 액체(3")와 접촉하는 이들의 전체 길이를 따라 전극 사이의 원하는 횡방향 분리를 유지하는 능력을 포함한다(예를 들어, 전극의 서로의 접촉은 전기 단락 회로를 발생시킬 수 있음). 구체적으로, 전극(5b/5b')은 입력 단부(31) 부근에서 폴리카보네이트로, 출력 단부(32) 부근에서 글래스로 제조된 안내 부재(Gb, Gb')를 통해 끌어 당겨지게 된다. 트로프 부재(30b')의 각각의 단부에서 부재(Gb 및 Gb')는 트로프 부재(30b')의 출력 단부(32) 부근에서 한계(Cbb, Cbb') 및 트로프 부재(30b')의 대향 단부에서 한계(Cb, Cb')에 의해 위치가 조정된다. 전극(5b/5b')으로의 전기 접속은 안내 부재(Gb, Gb')의 상부 부근에서 트로프 부재(30b')의 출력 단부(32)에서 제조되었다. 인장 스프링(Tb, Tb')은 서로 고정된 이격 관계로 전극을 유지하기 위해 교시된 전극 와이어(5b/5b')를 유지하도록 이용된다. 이와 관련하여, 전극(5b/5b')은 이들의 전체 길이를 따라 실질적으로 평행할 수 있고, 또는 이들은 다른 것에 대해 이들의 한 단부에서 더 근접할 수 있다(예를 들어, 이들의 전체 길이를 따라 상이한 횡방향 거리를 생성함). 전극(5b/5b') 사이의 횡방향 거리(들)를 제어하는 것은 전류, 전류 밀도 농도, 전압 등에 영향을 미친다. 물론, 다른 위치 설정 수단이 당 기술 분야의 숙련자들에게 발생할 수 있고, 동일한 것이 본 발명의 경계 및 범위에 있다.

[0604] 표 8은 다양한 관련 프로세싱 조건뿐 아니라 예를 들어 "유체동력학 반경"[즉, 유체동력학 반경(나노미터로 보고됨)]을 포함하는 특정 결과 및 전극(5b/5b')을 가로질러 인가된 프로세스 전류를 도시하고 있다. 추가적으로, 최종 ppm 레벨은 또한 약 0.5 ppm의 낮은 값 및 약 128 ppm의 높은 값을 갖는 다양한 프로세스 조건에 대해 보고되었다.

[0605] 도 73a는 합성 후에 다음날 측정된 금의 128 ppm 농도를 보고하고 있는 용액 또는 콜로이드 오로라-020으로부터 건조된 금 나노입자의 2개의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하고 있다. 2주 이내에, 이 샘플의 농도는 107 ppm으로 감소되었으며, 또 다른 5주 후 농도가 72 ppm으로 감소되었다.

[0606] 도 73b는 건조된 오로라-020에 상응하는 실시예 5 내지 7에서 전술된 TEM 도구/소프트웨어에 의해 측정된 금 나노입자의 측정된 크기 분포를 도시하고 있다.

[0607] 도 73c는 표 8에서 언급된 오로라-020에 따라 제조되고 합성으로부터 7주 후에 측정된 나노결정에 대한 동적 광산란 데이터 측정 세트(즉, 유체동력학 반경)를 도식적으로 도시하고 있다. 강도 분포 그래프의 주요 피크는 대략 23 nm이다. 새로운 오로라-020 샘플(도시 생략)상의 동적 광산란 측정은 31 nm에서 주요 피크를 생성하였다. 동적 광산란이 입자가 모두 구형(이들이 아님)일 뿐 아니라 유체동력학 반경을 측정하는 것으로 가정하는(예를 들어, 물에 대한 입자의 영향이 또한 입자의 실제 물리적 반경에 추가하여 검출되고 보고됨) 알고리즘을 사용하기 때문에 동적 광산란 입자 크기 정보는 TEM 측정된 막대 그래프와는 상이하다는 것을 주목해야 한다. 따라서, 본 명세서에 포함된 다른 실시예에서와 같이, TEM 막대 그래프 데이터에 보고된 것들과 동적

광 산란 데이터에 보고된 것들 사이의 보고된 입자 크기의 차이가 존재한다는 것은 놀라운 일은 아니다.

[0608] 따라서, 다양한 프로세스 변수가 최종 생성된 생성물에 영향을 미칠 수 있는 것이 이 연속적 프로세싱 방법으로부터 명백하다.

[0609] 실시예 20

[0610] 회분식 프로세스에 의한 금계 나노입자/나노입자 혼탁액 또는 콜로이드 GA-002, GA-003, GA-004, GA-005, GA-009, GA-011 및 GA-013의 제조

[0611] 본 실시예는 본 발명에 따른 회분식 프로세스를 이용한다. 도 24a는 본 실시예에서 액체(3)를 상태조절하는데 사용되는 장치를 도시하고 있다. 일단 상태조절되면, 액체(3')는 도 24c에 도시되어 있는 장치에서 프로세싱되었다. 이 실시예의 주 목표는 각종 상이한 프로세싱 인핸서(표 9에 "PE"로서 열거되어 있음)를 나타내는 것이다. 구체적으로, 표 9는 전극(1, 5)의 각각에 대해 사용된 전압, 도 24a의 장치내의 플라즈마(4)에 노출되어 있는 액체(3)에 대한 체류 시간, 도 24a 및 도 24c의 각각에 이용된 액체의 체적, 도 24a의 플라즈마(4)를 생성하는데 사용된 전압 및 도 24c의 전극(5a/5b)에 대해 사용된 전압을 설명하고 있다.

[0612] <표 9>

실시 ID:		GA-002	GA-003	GA-004	GA-005	GA-009	GA-011	GA-013
체류시간 (분)	플라즈마 4	25	25	25	25	25	25	25
	전극 5a/5b	42	42	42	42	42	42	42
부피 $H_2O$ & PE (mL)	플라즈마 4	3790	3790	3790	3790	3790	3790	3790
	전극 5a/5b	900	900	900	900	900	900	900
블트:	플라즈마 4	750	750	750	750	750	750	750
	전극 5a/5b	300	300	300	300	298	205.6	148
PE*	유형: mg/ml:	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	KHCO <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>
		0.22	0.29	0.44	0.47	0.52	0.51	0.51
와이어 직경 (mm)	와이어 구성을 도면	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		17b	17b	17b	17b	17b	17b	17b
PPM:	PPM:	7.8	10.0	10.0	11.3	9.7	10.0	7.7
	최종 액체 온도(°C)	96	93.5	90.5	89	90.5	74.5	57
치수 및 구성	플라즈마 4 도면	24a	24a	24a	24a	24a	24a	24a
	전극 5a/5b 도면	24c	24c	24c	24c	24c	24c	24c
	접촉 "W," (in/mm)	0.75/19	0.75/19	0.75/19	0.75/19	0.75/19	0.75/19	0.75/19
	분리 (in/mm)	1.5/38	1.5/38	1.5/38	1.5/38	0.25/6	0.063/1.6	
전극 전류 (A)	전극 전류 (A)	0.69	0.65	0.64	0.66	0.76	0.78	0.60
	유체동력학 반경 (nm)	11.1	12.0	13.9	11.9	17.6	17.1	10.3
	TEM 평균 직경 (nm)	12.24	12.74	14.09	14.38	11.99	11.99	11.76
<i>"c-c"</i> (in/mm)		n/m	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
플라즈마 4	전극 번호 "X" (in/mm)	1a	1a	1a	1a	1a	1a	1a
	전극 번호 5a	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4	0.25/6.4
	<i>"c-c"</i> (in/mm)	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m	n/m
전극	전극 번호 전극 번호	5a	5a	5a	5a	5a	5a	5a
		5b	5b	5b	5b	5b	5b	5b

[0613]

[0614] 보고된 프로세싱 인핸서(PE)와 관련하여, 상이한 mg/ml 양이 각각의 용액에 대해 유사한 전도도를 갖도록 하여 사용하였다[예를 들어, 또한 액체(3/3')에 존재하는 양이온의 유사한 몰 질량]. 각각의 예에 사용된 전극 와이어 직경은 약 1.0 mm로 동일하였고, 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 미국 97520 오레건주 애쉬랜드 벤슨 웨이 1050에 소재하는 ESPI로부터 얻었다.

[0615]

도 24c에 도시되어 있는 장치의 액체(3')에 접촉하는 전극의 양은 각각의 경우에 동일하였는데, 즉 0.75 인치 (19.05 mm)이었다.

[0616]

표 9는 또한 동일한 프로세싱 인핸서, 즉 NaHCO<sub>3</sub>에 대한 횡방향 전극 분리[즉, 도 24c에 도시되어 있는 실질적으로 평행한 전극(5a/5b) 사이의 거리 "b"]의 효과를 도시하고 있다. 전극 전류 및 상응하는 최종 액체 온도는 더 근접한 전극 배치(즉, 더 작은 "b" 값)에 대해 더 적었다는 것이 명백하다.

[0617]

전압 소스(60)(본 명세서에서 논의됨)는 도 24a에 도시되어 있는 플라즈마(4)를 생성하는데 사용하였다. 전압 소스(50)(본 명세서에서 논의됨)는 도 24c에 도시되어 있는 전극(5a/5b) 사이의 전압 및 전류를 생성하는데 사용하였다.

[0618]

표 9는 또한 측정된 유체동력학 반경을 보고하고 있다(즉, 도 74c 내지 도 80c의 각각에 도시되어 있는 3개의 최고 진폭 피크의 평균으로부터 취한 "유체동력학 반경" 및 도 74b 내지 도 80b에 도시되어 있는 TEM 막대 그래프로부터 계산된 평균 측정된 금 나노결정 크기에 상응하는 "TEM 평균 직경"에 대한 단일의 수).

[0619]

도 74a1, 도 74a2 내지 도 80a1, 도 80a2는 본 실시예에 따라 형성된 표 9에 언급된 각각의 용액 또는 콜로이드

로부터 건조된 금 나노결정의 각각의 2개의 대표적인 TEM 현미경 사진을 도시하고 있다.

[0620] 도 74b 내지 도 80b는 본 실시예에 따라 형성된 표 9에서 언급된 각각의 혼탁액 또는 콜로이드에 대한 실시예 5 내지 7에서 전술된 TEM 도구/소프트웨어를 사용함으로써 측정된 금 나노결정의 측정된 입자 크기 분포를 도시하고 있다.

[0621] 도 74c 내지 도 80c는 본 실시예에 따라 형성된 표 9에 언급된 각각의 혼탁액 또는 콜로이드에 따라 제조된 나노결정에 대한 동적 광 산란 데이터(즉, 유체동력학 반경)를 그래프로 도시하고 있다. 동적 광 산란이 입자는 모두 구형(이들이 아님)일 뿐 아니라 유체동력학 반경을 측정하는 것으로 가정하는(예를 들어, 물에 대한 입자의 영향이 또한 입자의 실제 물리적 반경에 추가하여 검출되고 보고됨) 알고리즘을 사용하기 때문에 동적 광 산란 입자 크기 정보는 TEM 측정된 막대 그래프와는 상이하다는 것을 주목해야 한다. 따라서, 본 명세서에 포함된 다른 실시예에서와 같이, TEM 막대 그래프 데이터에 보고된 것들과 동적 광 산란 데이터에 보고된 것들 사이의 보고된 입자 크기의 차이가 존재한다는 것은 놀라운 일은 아니다.

#### 비교예 21

##### 브레딕/스베드베르그 프로세스에 의한 금계 나노입자/나노입자 혼탁액의 제조

[0624] 본 실시예는 브레딕 및 스베드베르그에 의한 방법(배경 기술에 논의됨)과 유사한 금 나노입자 혼탁액을 제조하고자 2개의 금 전극 사이에서 생성된 수중 AC 플라즈마를 사용한다.

[0625] 구체적으로, 도 81a는 스베드베르그의 AC 플라즈마 장치와 같이 작용하도록 설계된 장치의 투시도를 도시한다. 도 81b는 동일한 장치의 단면도를 도시한다. 이들 도면 각각에서, 각각 직경이 1 mm인 금 전극(e1 및 e2)은 물(3)에 침지된다. 약 1 갤런의 물(3)이 유리 용기에 수용되었다. 전기 절연 슬리브 부재(s1 및 s2)는 원치않을 경우, 전기 아크를 방지한다. 전극(e1 및 e2)은 본 명세서에서 논의된 동일한 변압기(60)가 에너지를 공급한다. 전극(e1)을 "Sh"로 표시한 부위에서 전극(e2)의 단부에 근접하도록 하였다. 전극(e1)의 단부 "ea"는 두드려서 거의 평면이 되게 하였다. 그후, 평평한 단부(ea)가 부분(Sh) 부근의 전극(e2)의 단부와 근접하도록 하였다. 전극 단부(ea)가 부분(Sh)에 근접하면, 수중 플라즈마(4w)가 생성되었다. 일단 안정화되면, 수중 플라즈마(4w)가 약 2.5 시간 동안 작동되도록 하여 약 1 갤런의 콜로이드를 생성하였다. 2.5 시간의 실시의 결과를 도 82a 및 82b에 도시하였다.

[0626] 도 82a는 본 실시예에 의하여 생성된 금 나노입자의 대표적인 TEM 현미경 사진이다. 도 82b는 본 실시예에 의하여 생성된 금 나노입자의 TEM 측정으로부터의 입자 크기 분포 히스토그램을 도시한다. TEM 현미경 사진으로부터 명백한 바와 같이, 본 발명과 유사한 나노결정은 존재하지 않는다.

#### 비교예 22a

##### 시판중인 콜로이드계 나노입자 혼탁액

[0629] 비교를 위하여, 8가지의 시판중인 콜로이드성 금 용액을 얻었다. 상표명 및 공급원을 하기 표 10에 제시하였다.

#### <표 10>

용액 명칭	제조업자	설명
유토피아 골드	유토피아 살바 셰플리먼츠	콜로이드성 골드
SNG911219	소스 내주립, 인코포레이티드	울트라 콜로이드성 골드
나노파츠	나노파츠	정확한 구체 골드 나노입자
나노콤포식스 15nm	나노콤포식스	탄닌산 나노작트 골드
나노콤포식스 10nm	나노콤포식스	탄닌 나노작트 골드
하모닉 골드	하모닉 이너프라이즈	
일렉트라클리어	인스파이럴 테크놀로지즈	콜로이드성 골드
메소골드	필리리스트 콜로이즈, 인코포레이티드	

[0631] [0632] 도 90c는 약 250 nm-750 nm의 인테로게이션 파장 범위에 걸쳐 도 22a에서 논의한 8종의 시판중인 금 나노입자 혼탁액(유토피아 골드, SNG91 1219, 나노파츠, 나노콤포식스 15 nm, 나노콤포식스 10 nm, 하모닉 골드 및 메소골드) 중 7종의 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시한다.

[0633] 도 90d는 약 435 nm-635 nm의 인테로게이션 파장 범위에 걸쳐 도 22a에서 논의된 8종의 시판중인 금 나노입자 혼탁액(유토피아 골드, SNG911219, 나노파츠, 나노콤포식스 15 nm, 나노콤포식스 10 nm, 하모닉 골드 및 메소골드) 중 7종에 대한 UV-Vis 스펙트럼 패턴을 도시한다.

[0634] 입자-크기 및 입자-형상 분석

[0635] 투과 전자 현미경(TEM) 화상은 실시예 5-7에서 언급된 소프트웨어를 사용하여 시각적 관찰에 의하여 분석하였다. 각각의 입자/결정은 현미경 사진에서 나타난 2차원 투영에 의하여 5종의 군중 하나로 할당하였다. 5종의 카테고리는 삼각형, 오각형, 육각형, 마름모꼴 등이다. 이들 카테고리는 경사 샘플 홀더를 사용하는 종래의 TEM 실험 및 문헌에서 규명된 3차원 모폴로지에 해당한다. 입자/결정 형상 카테고리의 2D/3D 상응을 하기 표 11에 제시하였다.

[0636] <표 11>

2차원 투영	가능한 3차원 나노입자 모폴로지
삼각형	4면체
오각형	오각형 쌍뿔(즉, 10면체)
육각형	육각형 쌍뿔, 20면체, 8면체
마름모꼴	8면체, 다양한 연장된 쌍뿔, 융합된 4면체, 쌍뿔의 측면
기타	20면체, 구형체, 타원체, 막대형, 응집된 입자, 소판형, 불확실한 형태의 입자

[0637]

[0638] 특정한 나노결정 형태는 복수의 2차원 투영으로 취할 수 있다. 예를 들면, 20면체, 금 나노결정에 대한 가능한 형상은 TEM 현미경 사진에서 불규칙한 7각형 또는 구형체로서 나타날 수 있다. 2차원 조망시 6각형, 8각형 및 기타의 형상을 식별하는데 주의하는데, 이와 같은 나노결정의 진정한 형태와 관련된 결정적인 정보는 2차원 투영에서 항상 식별될 수 있는 것은 아니다. 그러므로, 4면체 및 오각형 쌍뿔(예, 10면체) 카테고리만이 절대적으로 식별될 수 있다. 6각형, 마름모꼴 및 기타의 카테고리는 함께 분류한다.

[0639] 오각형 쌍뿔 나노결정을 이의 면에서 조망하였을 때는 마름모꼴로서 투영될 수 있다. 이는 샘플 기재의 평면 성질이 주어지며 그리고 분석을 통하여 계수된 매우 적은 수의 마름모꼴도 고려하면 발생할 것 같지는 않다. 5각형 2차원 투영에 의하여 계수한 10면체는 이전의 군과는 그 자체로서 식별되며, 이의 계수는 당분야로부터 본 발명의 결정을 식별하는 방법 또는 잇점의 수치로서 간주한다. 마찬가지로, 삼각형 또는 4면체도 또한 용이하게 식별될 수 있으며, 또한 비교를 위하여 사용될 수 있다.

[0640] 입자 또는 나노결정의 집합 및 응집은 TEM 샘플 제조/분석에 필요한 전조 프로세스의 인공산물로서 또는 콜로이드중에 발생한다. 질은 응집 및 더 커다란 집합(나노결정당 약 50 개보다 많은 입자)은 가능한 계수 오차로 인하여 분석하지 않았다. 더 작은 집합물 및 시각적으로 용해 가능한 응집물의 결정/입자 수 및 입자/결정 형상을 분석하였다. 추가로, 잘 분해된 화상만을 이러한 조사에 사용하였다.

[0641] 본 발명에 의하여 생성된 모든 혼탁액 또는 콜로이드의 TEM 현미경 사진의 분석중에서 매우 조심스럽게 하기 위하여, 임의의 의문의 여지가 있는 결정은 "기타"로 표시한 군으로 할당하였다. 의문의 여지가 있는 결정은 정의된 결정 카테고리에 속할 수 있기는 하나 일부 불확실성이 존재하는 것이다(예, 이웃하는 입자에 의하여 애매한 하나의 모서리를 갖는 작은 5각형). 반대로, 시판중인 콜로이드중에서 입자의 분석을 실시할 경우, 의문의 여지가 있는 형상을 갖는 임의의 입자는 "의문의 잇점"으로 하였으며, 이의 실제의 결정 구조의 불확실성에도 불구하고 "카테고리 6각형"으로 할당하였다. 그래서, 결정/입자 형상 비교는 본 발명에 의하여 생성한 시판중인 콜로이드 및 나노결정질 콜로이드 사이의 가능한 차이점에 관하여 치우치지 않으며, 매우 조심스럽게 된다.

[0642] 오각형 쌍뿔 및/또는 4면체로의 형상에서 해당 나노결정의 존재가 시판중인 콜로이드 및 ARCG-05과는 상당히 상이하다는 점이 하기 표 12로부터 명백하다. 게다가, 이들 나노결정은 본 명세서에서 논의, 도시 및 정의한 바와 같이 실질적으로 "깨끗한" 표면을 갖는다.

[0643]

&lt;표 12&gt;

생성물	실시 예 번호	5각형 상뿔	4면체	8면체	육각형	기타 형태	PPM	TEM 평균 직경 (nm)	pH
GD-007	5	21%	10%	2%	40%	27%	14	14.3	8.9
GB-056	17	34%	13%	6%	30%	17%	12	12.1	9.1
GB-077	16	22%	8%	3%	40%	27%	8	8.7	9.0
GB-134	16	31%	18%	5%	27%	19%	9	17.5	9.2
GB-151	18	32%	8%	5%	36%	19%	8	10.9	9.4
GB-154	13	14%	7%	4%	23%	51%	5	14.1	9.7
GB-156	13	18%	16%	5%	30%	30%	5	19.4	9.2
GB-162	14	15%	32%	1%	16%	37%	8	8.9	9.0
GB-163	15	9%	21%	2%	28%	40%	8	20.6	9.1
GB-164	15	12%	12%	7%	32%	37%	8	20.4	9.3
GB-165	14	22%	19%	5%	24%	30%	7	14.7	9.0
GB-166	14	15%	10%	2%	24%	49%	6	13.0	9.0
GB-175	18	25%	22%	1%	23%	29%	11	11.8	9.3
GB-176	18	23%	20%	1%	35%	21%	10	10.4	9.3
GB-177	18	29%	19%	1%	28%	23%	10	10.9	9.3
GB-188	18	25%	23%	6%	23%	24%	8	10.6	9.1
GB-189	18	26%	21%	0%	23%	30%	8	10.4	9.2
GB-194	18	22%	19%	3%	33%	23%	9	12.1	9.2
GB-195	18	17%	16%	3%	45%	19%	8	11.1	9.2
GB-196	18	21%	16%	1%	31%	30%	9	12.1	9.1
GB-198	18	14%	10%	0%	51%	25%	10	11.7	9.2
GB-199	18	33%	9%	1%	40%	17%	12	13.0	9.1
GA-002	20	30%	23%	5%	24%	18%	11	12.2	10.5
GA-003	20	27%	17%	6%	32%	18%	10	12.7	10.3
GA-004	20	15%	9%	3%	38%	35%	10	14.1	9.0
GA-005	20	14%	13%	4%	31%	37%	11	14.4	9.1
GA-009	20	11%	11%	2%	36%	39%	10	12.0	9.2
GA-011	20	8%	6%	6%	37%	44%	10	12.0	8.9
GA-013	20	8%	13%	5%	28%	48%	8	11.8	8.7
GT-033	1.4	4%	1%	1%	26%	68%	2	11.8	6.7
1AC-261-1	12	12%	12%	2%	37%	37%	14	12.2	
오로라 020	19	15%	14%	1%	31%	39%	128	20.6	9.0
ARCG-05	21	3%	0%	2%	6%	89%	5	13.7	6.3
유도외아_골드	22	5%	2%	1%	5%	89%	9	4.7	5.1
SNG911219	22	2%	0%	0%	11%	87%	13	18.4	6.9
나노파즈	22	2%	0%	0%	21%	77%	39	21.9	7.6
나노클로포식스 15nm	22	3%	4%	2%	10%	81%	49	17.8	5.2
나노클로포식스 10nm	22	2%	1%	1%	22%	73%	51	13.7	5.1
하모닉 골드	22	8%	2%	2%	35%	55%	5	8.9	8.8
일렉트리클리어	22	6%	2%	2%	20%	71%	3	5.7	6.3
네소골드	22	5%	1%	2%	15%	78%	20	8.5	5.7

[0644]

실시 예 22b

[0645]

제타 전위 실시 예

[0646]

형성된 나노입자상의 표면 변화의 성질 및/또는 양(예, 양의 또는 음의)은 또한 나노입자/현탁액 또는 콜로이드의 양상 및/또는 효과에 커다란 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 단백질 코로나는 나노입자상의 표면 변화에 의하여 영향을 받을 수 있다. 이와 같은 표면 변화를 통상적으로 "제타 전위"로 지칭한다. 일반적으로, 제타 전위(양의 또는 음의)가 클수록, 용액 중의 나노입자의 안정성이 더 큰(예, 현탁액이 더 안정함) 것으로 공지되어 있다. 그러나, 형성된 나노입자의 표면 하전의 성질 및/또는 양을 조절함으로써, 각종 시스템에서의 상기 나노입자 용액의 성능은 조절될 수 있다. 화학적 조성, 반응성 대기, 전원 강도, 온도 등의 약간의 조절이 형성되는 각종 상이한 화학적 화합물(반영구적 및 일시적 모두) 나노입자(및 나노입자 성분)뿐 아니라, 상이한 나노입자/용액(예, 액체(3)(예, 물) 그 자체의 구조를 변형시키는 것 포함)을 야기할 수 있다는 것이 당업자에게는 명백 할 것이다. 따라서, 본 실시예는 본 발명에 의하여 생성된 일부 현탁액뿐 아니라, 시판중인 콜로이드성 금 현탁액의 제타 전위를 측정한다.

[0648]

"제타 전위"는 콜로이드 시스템내의 전기-동역학 전위의 측정으로서 알려져 있다. 제타 전위는 또한 입자상의 표면 전하라 칭한다. 제타 전위는 또한 입자가 분산되는 유체 및 유체의 정지층 사이에 존재하는 전위차로서 알려져 있다. 제타 전위는 종종 밀리볼트(즉, mV) 단위로 측정된다. 대략 25 mV의 제타 전위값은 분산 매질 중의 분산된 입자 사이에 안정성이 존재하는지 여부를 판정하기 위해 선택되는 임의의 값이다. 따라서, 본 명세서에서 "제타 전위"를 언급할 때, 언급되는 제타 전위는 이중층에 존재하는 전하의 크기의 설명 또는 정량화인 것으로 이해하여야 한다.

[0649]

제타 전위는 하기 헨리 방정식에 의해 전기영동 이동도로부터 계산된다:

$$U_E = \frac{2\epsilon z f(ka)}{3\eta}$$

[0650]

여기서, z는 제타 전위이고,  $U_E$ 는 전기영동 이동도이고,  $\epsilon$ 은 유전 상수이고,  $\eta$ 는 점도이고,  $f(ka)$ 는 헨리의

함수이다. 스몰루코프스키 근사에 대해  $f(k_a) = 1.5$ 이다.

[0652] 전기영동 이동도가 레이저 도플러 속도계("LDV")를 사용하여 인가된 전기장내의 입자의 속도를 측정함으로써 얻었다. LDV에서, 입자 레이저 빔은 풀딩된 모세관 셀 내부의 입자 혼탁액 상에 집중되고, 입자로부터 산란된 광은 기준 빔과 조합된다. 이는 변동 속도가 입자의 속도, 즉 전기영동 이동도에 비례하는 변동 강도 신호를 생성한다.

[0653] 본 실시예에서, 맬번 인스트루먼츠(Malvern Instruments)가 제조한 제타-사이저 "Nano-ZS"를 사용하여 제타 전위를 측정하였다. 각각의 측정의 경우, 1 mL의 샘플을 깨끗한 1회용 제타 세포 DTS1060C에 채웠다. 디스퍼전 테크놀로지(Dispersion Technology) 소프트웨어, 버전 5.10을 사용하여 제타-사이저를 실시하고 그리고 제타 전위를 계산하였다. 하기와 같은 설정을 사용하였다: 분산제: 물, 온도: 25°C, 점도: 0.8872 cP, 굴절율: 1.330, 유전 상수: 78.5, 접근 모델: 스모루코브스키(Smoluchowski). 100회 반복의 1 실시를 각각의 샘플에 대하여 수행하였다.

[0654] 도 91은 pH에 대한 2종의 콜로이드성 나노결정 용액(GB-134 및 GB-151)의 제타 전위를 도시한다. pH는 1 중량%의 아세트산 용액으로 적정하여 변경된다. 측정은 25°C에서 풀딩된 모세관 세포 DTS 1060에서의 맬번 인스트루먼츠 제타-사이저 Nano-ZS90에서 실시하였다. 측정당 20회 및 50회 서브(sub) 실시를 각각 낮은 pH 및 높은 pH에서 사용하였다.

[0655] 도 92는 제타 전위에 대하여 테스트한 동일한 콜로이드성 용액에 대한 전도율 측정을 도시한다. 전도율 측정은 제타 전위의 측정시 맬번 인스트루먼츠 제타-사이저 NanoZS90로 동시에 얻었다.

#### 실시예 23a

[0657] 본 실시예 13a는 실시예 5-7에 기재된 세트와 유사한 프로세싱 조건의 세트를 사용하였다. 이러한 실시예는 도 17b, 도 18a, 도 19 및 도 21에 도시한 것과 유사한 장치를 사용하였다. 표 8은 실시예 5-7에서 설명된 프로세싱 조건 세트 사이의 차이를 나타내는 본 실시예의 특이적인 프로세싱 조건을 설명한다. 본 실시예에서의 주요한 차이점은 액체(3)에 첨가된 더 많은 프로세싱 인핸서 및 더 신속한 액체(3) 투입 유량을 포함한다.

#### <표 13>

0.528 mg/mL의 NaHCO <sub>3</sub> (Au)					
설시 ID:	GD-006				
유량:	240 mL/min				
전압:	255V				
NaHCO <sub>3</sub> :	0.528 mg/ml				
와이어 직경:	.5mm				
구성:	직선/직선				
PPM:	8.7				
세트 번호	전극 번호	거리 "c-c" (in/mm)	거리 "x" (in/mm)	전압	단면
1	1a	4.5/114.3*	0.25	750	V
	5a	N/A	N/A	750	
2	5b	23/584.2**	N/A	255	N/A
	5b'	2.5/63.5*	N/A		
3	5c	8.5/215.9	N/A	255	직사각형 5.25"
	5c'	8.5/215.9	N/A		
4	5d	8.5/215.9	N/A	255	깊이
	5d'	8.5/215.9	N/A		
5	5e	8/203.2	N/A	255	N/A
	5e'	2/50.8**	N/A		
출력수 온도					95 C

\* 을 투입구로부터 제1의 전극 세트의 중심까지의 거리

\*\* 마지막 전극 세트의 중심으로부터 을 배출구까지의 거리

[0660] 도 93은 실시예 23a에 의하여 생성된 혼탁액에 대한 대표적인 비스코텍(Viscotek) 출력을 도시한다. 보고한 수치는 혼탁액 중의 나노결정의 유체동력학 반경에 해당한다.

#### 실시예 23b

[0662] 본 실시예 23b는 젤 또는 크림 제품을 생성하기 위하여 실시예 23a의 혼탁액을 사용하였다. 구체적으로, 실시예 13에 의하여 생성된 약 1,300 그램의 혼탁액을 약 30 분에 걸쳐 약 60°C로 가열하였다. 혼탁액을 1 리터 파이렉스(Pyrex)<sup>®</sup> 바이커내에서 금속 핫플레이트상에서 가열하였다. 약 9.5 그램의 카르보폴<sup>®</sup>(ETD 2020, 노베온, 인코포레이티드가 제조한 카르보머, 미국 오하이오주 클리블랜드 소재)을 스퀘럴 회전 플라스틱 페인트 혼합기를

사용하여 연속적으로 교반하면서 가열된 혼탁액에 서서히 첨가하였다. 이러한 혼합은 카르보풀의 커다란 덩어리가 용해될 때까지 약 20 분 동안 실시하였다.

[0663] 약 15 그램의 고 순도 액체 라놀린[나우 퍼스날 케어(Now Personal Care), 미국 일리노이주 블루밍 데일 소재]을 혼탁액에 첨가하고, 전술한 교반기로 혼합하였다.

[0664] 그후, 약 16 그램의 고 순도 호호바 오일을 첨가하고, 혼탁액에 혼합하였다. 약 16 그램의 고 순도 코코아 버터 덩어리[소우프 메이킹 앤 뷰티 서플라이즈(Soap Making and Beauty Supplies), 캐나다 브리티시 컬럼비아주 노쓰 뱅쿠버 소재)]를 별도의 500 ml 파이렉스® 비이커에서 가열하고, 덩어리가 액체가 될 때까지 핫플레이트에 두고, 그후 액체 코코아 버터를 전술한 혼탁액에 첨가 및 혼합하였다.

[0665] 약 16 그램의 수산화칼륨(18% 용액)을 첨가하고, 전술한 성분을 함께 혼합하여 혼탁액이 젤이 되도록 하였다. 전체 혼탁액을 플라스틱 스퀴럴 회전 혼합기로 연속적으로 혼합하여 크림 또는 젤이 형성되도록 하였다. 이러한 약 15 분 동안의 최종 혼합동안 추가의 "트로피칼 아일랜드"의 추가의 향료(2 ml)를 첨가하였다. 분홍색의 크림 젤이 생성되었다.

#### 실시예 23c

[0667] 본 실시예 23c는 실시예 7에 의하여 생성된 혼탁액을 사용하였다. 구체적으로, 본 실시예는 실시예 7의 생성물(예, GD-015)을 사용하여 젤 또는 크림 제품을 제조하였다. 구체적으로, 약 650 그램의 실시예 7에 의하여 생성된 용액을 약 30 분 동안 60°C로 가열하였다. 혼탁액을 1 리터 파이렉스(Pyrex)® 비이커내에서 금속 핫플레이트 상에서 가열하였다. 약 9.6 그램의 카르보풀®(ETD 2020, 노베온, 인코포레이티드가 제조한 카르보머, 미국 오하이오주 클리블랜드 소재)을 스퀴럴 회전 플라스틱 페인트 혼합기를 사용하여 연속적으로 교반하면서 가열된 혼탁액에 서서히 첨가하였다. 이러한 혼합은 카르보풀의 커다란 덩어리가 용해될 때까지 약 20 분 동안 실시하였다.

[0668] 약 7 그램의 고 순도 액체 라놀린[나우 퍼스날 케어, 미국 일리노이주 블루밍 데일 소재]을 용액에 첨가하고, 전술한 교반기로 혼합하였다.

[0669] 그후, 약 8 그램의 고 순도 호호바 오일을 첨가하고, 혼탁액에 혼합하였다. 약 8 그램의 고 순도 코코아 버터 덩어리[소우프 메이킹 앤 뷰티 서플라이즈, 캐나다 브리티시 컬럼비아주 노쓰 뱅쿠버 소재)]를 별도의 500 ml 파이렉스® 비이커에서 가열하고, 덩어리가 액체가 될 때까지 핫플레이트에 두고, 그후 액체 코코아 버터를 전술한 혼탁액에 첨가 및 혼합하였다.

[0670] 애드빌(Advil)® 액체 젤 캡에 포함된 약 45 그램의 액체(예, 액체 이부프로펜 및 칼륨)를 혼탁액에 첨가하고, 철저히 혼합하였다.

[0671] 약 8 그램의 수산화칼륨(18% 용액)을 첨가하고, 함께 혼합하여 혼탁액이 젤이 되도록 하였다. 전체 용액을 플라스틱 스퀴럴 회전 혼합기로 연속적으로 혼합하여 크림 또는 젤이 형성되도록 하였다. 이러한 약 15 분 동안의 최종 혼합동안 추가의 "트로피칼 아일랜드"의 추가의 향료(2 ml)를 첨가하였다. 분홍색의 크림 젤이 생성되었다.

#### 실시예 23d

[0673] 본 실시예 23d는 GB-139에 해당하는 혼탁액을 사용하여 젤 또는 크림 제품을 제조하였다. 구체적으로, 약 650 그램의 혼탁액을 약 30 분 동안 60°C로 가열하였다. 혼탁액을 1 리터 파이렉스(Pyrex)® 비이커내에서 금속 핫플레이트상에서 가열하였다. 약 6 그램의 카르보풀®(ULTREZ10, 노베온, 인코포레이티드가 제조한 카르보머, 미국 오하이오주 클리블랜드 소재)을 스퀴럴 회전 플라스틱 페인트 혼합기를 사용하여 연속적으로 교반하면서 가열된 혼탁액에 서서히 첨가하였다. 이러한 혼합은 카르보풀의 커다란 덩어리가 용해될 때까지 약 20 분 동안 실시하였다.

[0674] 약 7 그램의 고 순도 액체 라놀린[나우 퍼스날 케어, 미국 일리노이주 블루밍 데일 소재]을 혼탁액에 첨가하고, 전술한 교반기로 혼합하였다.

[0675] 그후, 약 8 그램의 고 순도 호호바 오일을 첨가하고, 혼탁액에 혼합하였다.

- [0676] 약 8 그램의 고 순도 코코아 버터 덩어리[소우프 메이킹 앤 뷰티 서플라이즈, 캐나다 브리티시 컬럼비아주 노쓰 뱅쿠버 소재)]를 별도의 500 ml 파이렉스<sup>®</sup> 비이커에서 가열하고, 덩어리가 액체가 될 때까지 핫플레이트에 두고, 그후 액체 코코아 버터를 전술한 혼탁액에 첨가 및 혼합하였다.
- [0677] 약 8 그램의 수산화칼륨(18% 용액)을 첨가하고, 혼탁액을 함께 혼합하여 혼탁액이 젤이 되도록 하였다. 전체 혼탁액을 플라스틱 스쿼럴 회전 혼합기로 연속적으로 혼합하여 크림 또는 젤이 형성되도록 하였다. 분홍색의 크림 젤이 생성되었다.
- [0678] 실시예 23e
- [0679] 본 실시예 23e는 실질적으로 1AC-261에 해당하는 혼탁액을 사용하여 젤 또는 크림 제품을 제조하였다. 구체적으로, 약 450 그램의 혼탁액을 약 30 분 동안 60°C로 가열하였다. 혼탁액을 1 리터 파이렉스(Pyrex)<sup>®</sup> 비이커내에서 금속 핫플레이트상에서 가열하였다. 약 4.5 그램의 카르보폴<sup>®</sup>(ULTREZ10, 노베온, 인코포레이티드가 제조한 카르보머, 미국 오하이오주 클리블랜드 소재)을 스쿼럴 회전 플라스틱 페인트 혼합기를 사용하여 연속적으로 교반하면서 가열된 혼탁액에 서서히 첨가하였다. 이러한 혼합은 카르보폴의 커다란 덩어리가 용해될 때까지 약 20 분 동안 실시하였다.
- [0680] 약 6.5 그램의 수산화칼륨(18% 용액)을 첨가하고, 전술한 성분과 함께 혼합하여 혼탁액이 젤이 되도록 하였다. 전체 혼탁액을 플라스틱 스쿼럴 회전 혼합기로 연속적으로 혼합하여 크림 또는 젤이 형성되도록 하였다. 분홍색의 크림 젤이 생성되었다.
- [0681] 실시예 24
- [0682] 단핵구 시토킨 생성에 대한 금 나노결정질 배합물 GB-079의 효과의 시험관내 실험
- [0683] 개요
- [0684] 본 시험관내 실시예는 4종의 상이한 시토킨/케모킨에 대한 금 나노결정질 혼탁액 GB-079의 효과를 측정하기 위하여 설계하였다. 구체적으로, 본 실시예에서, 인간 말초 혈액 단핵 세포("hPBMC")를 각각 4종의 상이한 농도 또는 ppm 레벨의 금 나노결정질 혼탁액 GB-079(예, 본 실시예의 개시내용에 의하여 생성된 혼탁액 또는 콜로이드)의 존재 또는 부재하에서 (본 명세서에서 개시된 바와 같은) 세균성 지질다당류("LPS")의 존재 또는 부재하에서 배양하였다.
- [0685] 지질다당류는 다수의 상이한 면역계 세포상에서 발현된 수용체인 TLR4에 결합되며, 이러한 결합은 통상적으로 시토킨, 통상적으로 NFKB-의존성(예, 핵 인자 kB-의존성) 방식으로 일련의 시토킨의 활성화 및/또는 발현을 개시하는 것으로 알려져 있다. 약 37°C에서 약 5% CO<sub>2</sub> 및 약 95% 상대 습도의 습한 대기중에서 24 시간의 배양 조건후, 상청액을 제거하고, MIF, TNF $\alpha$ , IL-6 및 IL-10을 비롯한 일련의 상이한 시토킨/케모킨의 존재에 대하여 분석하였다. hPBMC 모집단에서의 대부분의 이들 시토킨(그러나, 이의 유일한 공급원은 아님)이 단핵구인 것으로 예상된다. LPS의 부재하에서의 배양은 처리가 이들 시토킨/케모킨의 생성을 유발하는지의 여부를 나타내는 반면, LPS의 존재하에서의 이들 배양은 이러한 처리가 염증성 자극에 대한 반응에서 시토킨의 생성을 조절할 수 있는지의 여부를 나타낸다. 시토킨 분석은 루미넥스(Luminex)<sup>®</sup> 세포외 분석 프로토콜에 의하여 실시하였다. 루미넥스 시스템은 분석되는 시토킨에 대하여 특이적으로 결합되는 항체 코팅된 미소체를 사용한다. 레이저 광에 의하여 여기될 때, 항원을 결합시키는 미소체를 측정하고, 이는 생성되는 시토킨의 양의 직접적인 분석이 되며, 데이터는 미가공 데이터로서 제공되며, 각각의 시토킨/케모킨의 절대량을 측정하였다.
- [0686] hPBMC의 제조
- [0687] 세포 제조에 사용된 물질
- | [0688] | <u>PBMC 분리</u> | <u>공급업자</u> | <u>카타로그 번호</u> |
|--------|----------------|-------------|----------------|
| [0689] | 히스토파크 1077     | 시그마         | H8889          |
| [0690] | RPMI 1640 x10  | 시그마         | R1145          |
| [0691] | 무-내독소 물(EFW)   | 깁코          | 15230-170      |
| [0692] | 50 ml 팔콘 시험관   | 코닝          | 430829         |

[0693]	구연산염 ACD	시그마	C3821-50 ml
[0694]	AB 혈청	내셔널 블러드 서비스	
[0695]	플라스틱 24 웨л 평판	코스타/코닝	3524
[0696]	LPS	시그마	
[0697]	<u>매질 보충</u>		
[0698]	페니실린/스트렙토마이신	시그마	P0871
[0699]	HEPES	시그마	H0887
[0700]	글루타민	깁코	25030-024
[0701]	중탄산나트륨(7.5%)	깁코	25080
[0702]	<u>기기</u>		
[0703]	NucleoCounter [예, 케모메텍(Chemometec)이] 제조한 세포 수 및 생육성 계수기)		
[0704]	벤취탑(Benchtop) 원심분리		
[0705]	조직 배양 후드		
[0706]	<u>인간 혈액 수집</u>		
[0707]	건강한 지원자로부터 혈액을 주사기로 채혈하고, 50 ml의 팔콘 시험관에 넣었다. 3.3 ml의 구연산 항응고제(ACD, 시그마)를 멀균 방식으로 50 ml 팔콘 시험관에 첨가하였다. 시험관을 뒤집어서 혼합하였다.		
[0708]	<u>세포 제조 방법</u>		
[0709]	1. 본 명세서에서 "배양 매질"로서 지칭한 10x RPMI + 보충물(25 ml 10x RPMI + 2.5 ml Penstrep + 2.5 ml L-글루타민 + 5 ml HEPES + 6.7 ml 중탄산나트륨 용액(7.5%))을 팔콘 시험관에 함께 혼합하였다.		
[0710]	2. 혈액을 동부피의 1x RPMI 1640(EFW 중의 10x RPMI로부터 희석됨 - 생성된 200 ml[180 ml 중의 20 ml])에 재현탁시키고, 팔콘 시험관에서 뒤집어서 혼합하였다.		
[0711]	3. 히스토파크를 실온(RT)으로 다시 가온시키고, 20 ml를 50 ml의 팔콘 시험관에 첨가하였다.		
[0712]	4. 히스토파크를 30 ml 혈액/배지로 가볍게 덮고, 혼합하였다.		
[0713]	5. 히스토파크 혈액 혼합 샘플을 1,600 rpm에서 벤취탑 원심분리기에서 약 25 분 동안 실온에서 (브레이크 없이) 회전시켰다.		
[0714]	6. PBMC를 배지와 히스토파크 사이의 계면층에 분리하고, 세포를 흡인에 의하여 50 ml 팔콘 시험관으로 재거하고, 10 ml의 배양 배지를 이에 첨가하였다.		
[0715]	7. 세포 샘플을 1,800 rpm에서 약 10 분 동안 실온에서 회전시켰다.		
[0716]	8. 세포 샘플을 30 ml RPMI으로 2회 세정하고, 배양 배지(RPMI, 상기 기재한 바와 같이 보충함= RPMI/무 혈청)에 다시 현탁시켰다.		
[0717]	9. 회전중에 5% AB 혈청이 보충된 RPMI를 생성하였다.		
[0718]	10. 세포 샘플을 2 ml RPMI + 보충물 + 혈청에 다시 현탁시켰다.		
[0719]	11. 세포 계수를 완료하고, 생육성 평가를 NucleoCounter(예, 세포 생육성 계수기)를 사용하여 실시하였다.		
[0720]	12. 세포를 다시 1x RPMI에 현탁시켜 $2.5 \times 10^6$ 세포/ml의 최종 농도를 얻었다.		
[0721]	13. 500 $\mu$ l의 세포를 24-웰 평판으로 옮겼다.		
[0722]	14. 10x RPMI + 보충물(500 $\mu$ l PenStrep, 500 $\mu$ l L-글루타민, 1 ml HEPES, 2.5 ml AB 혈청)을 팔콘 시험관중에서 함께 혼합하여 생성한 후, "테스트 매질"를 형성하였다.		

- [0723] 15. 본 발명의 GB-079 금 나노결정 혼탁액을 24 웰 평판내의 웰에 첨가하였다(900  $\mu\text{l}$  총 부피).
- [0724] 16. 100  $\mu\text{l}$  10x RPMI + 보충물을 코스타 24 웰 평판의 각각의 웰에 첨가하였다.
- [0725] 17. 24 웰 평판을 습윤화된 배양기 세트에서 37°C/5% CO<sub>2</sub>로 1 시간 동안 두었다.
- [0726] 18. LPS를 4x 최종 농도로 1x RPMI 중에서 생성하였다.
- [0727] 19. 500  $\mu\text{l}$ 의 LPS를 각 웰에 첨가하거나 또는 500  $\mu\text{l}$  매질을 LPS를 수용하지 않은 웰에 첨가하여 각 웰로의 물질의 총 웰 부피가 2  $\text{mL}$ 가 되도록 하였다.
- [0728] 20. 평판을 습윤화된 항온기 세트로 37°C/5% CO<sub>2</sub>로 24 시간 동안 두었다.
- [0729] 21. 1,800  $\mu\text{l}$ (3x 600  $\mu\text{l}$  분액)의 상청액을 ELISA 분석 및 루미네스 분석을 위하여 제거하였다.
- [0730] 22. 상청액을 -80°C에서 루미네스<sup>®</sup> 시스템에서 분석할 때까지 보관하였다.

#### 루미네스<sup>®</sup> 분석 시스템

[0732] 상청액은 하기의 주소로 2010년 1월 11자로 허가된 루미네스<sup>®</sup> 세포와 분석 프로토콜에 의하여 분석하였다.

[0733] <http://www.invitrogen.com/etc/medialib/en/filelibrary/pdf.Par.1540.File.dat/Luminex%20Extracellular%20Protocol.pdf>

[0734] <표 14>

샘플	화합물	EFW	10x RPMI	세포	LPS	1x RPMI
세포+비이클		900 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$		500 $\mu\text{l}$
세포+비이클+LPS		900 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	
세포+[테스트]1:5	400 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$		500 $\mu\text{l}$
세포+[테스트]1:10	200 $\mu\text{l}$	700 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$		500 $\mu\text{l}$
세포+[테스트]1:20	100 $\mu\text{l}$	800 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$		500 $\mu\text{l}$
세포+[테스트]1:40	50 $\mu\text{l}$	850 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$		500 $\mu\text{l}$
세포+[테스트]1:100	20 $\mu\text{l}$	880 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$		500 $\mu\text{l}$
세포+[테스트]1:5 +LPS	400 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	
세포+[테스트]1:10 +LPS	200 $\mu\text{l}$	700 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	
세포+[테스트]1:20 +LPS	100 $\mu\text{l}$	800 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	
세포+[테스트]1:40 +LPS	50 $\mu\text{l}$	850 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	
세포+[테스트]1:100 +LPS	20 $\mu\text{l}$	880 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	500 $\mu\text{l}$	

[0735]

[0736] 세포를 LPS(1 mg/mL의 높은 투약량 및 10 ng/mL의 낮은 투약량)으로 자극시키고, 그후 상청액을 24 시간 후 수집하고, 본 명세서에 개시된 4종의 시토킨의 존재량에 대하여 분석하였다. 대조군 웰은 세포 및 본 발명의 테스트 화합물 GB-079를 포함하나, LPS는 포함하지 않는다. 기타의 시토킨/케모킨 각각에 대하여 얻은 결과를 도 94a 내지 도 94d에 도시하였다.

[0737]

도 94a는 인간 말초 혈액 단핵 세포(hPBMC)에 의한 IL-6 생성에 대하여 GB-079의 효과를 도시한다. IL-6 레벨은 LPS 자극된 PBMC 중의 GB-079에 의하여 감소되었다는 것은 도 94a로부터 명백하다. 일부 IL-6 생성은 또한 5종의 상이한 농도 레벨에서 LPS 자극의 부재하에서 GB-079의 최고 농도를 사용하여 관찰되었다.

[0738]

도 94b는 hPBMC에 의한 IL-10 생성에 대한 GB-079의 효과를 도시한다. 관찰된 IL-10의 레벨은 모든 농도 레벨에서 GB-079의 첨가에 의하여 영향을 받지 않는다는 것이 도 94b로부터 명백하다.

[0739]

도 94c는 hPBMC에 의한 MIF 생성에 대한 GB-079의 효과를 도시한다. 구체적으로, 도 94c는 LPS 자극 후 투약량의존 방식으로 MIF의 레벨이 감소되었다는 것을 도시한다. 이러한 감소는 1:5 및 1:10의 희석 레벨에서 관찰되었으며, MIF 레벨은 GB-079의 1:20 농도에 의하여 대조군 샘플의 것으로 되돌아갔다.

[0740]

추가로, 도 94d는 더 높은 농도의 GB-079가 TNF  $\alpha$  레벨(LPS의 테스트한 투약량 모두를 사용함)이 비이클 대조군 자극된 샘플보다 높은 증가를 야기한다는 것을 나타낸다. 일부 TNF  $\alpha$  생성은 또한 LPS 자극의 부재하에서 GB-

079의 최고 투약량으로 관찰되었다.

[0741] 실시예 25

[0742] 마우스에서 콜라겐 유도된 관절염(CIA) 실험

[0743] 개요

본 실시예는 마우스 CIA 모델에서의 2종의 본 발명의 금 나노결정질 조성(예, GT033 및 GD-007)의 효능을 예시한다. 구체적으로, 수컷 DBA/1 마우스(12주령)에게 꼬리의 바닥에 주사로 실험 0일차에 완전 프로인트 아주번트로 유화된  $100 \mu\text{g}$  치킨 타입 II 콜라겐("CII/CFA")을 투여하였다. 임상 관절의 부기를 14일차로부터 매주 3회로 42일차에 종결될 때까지 등급을 매겼다. 이러한 결과를 도 95에 요약하였다. 하기의 프로토콜에 의하여 처리를 실시하였다. 혈액을 0일차 및 42일차에 채혈하였다. 종료시, 동물을 방혈시키고, 뒷다리를 제거하고, 발목 관절을 병리조직학 조사를 위하여 만들었다. 병리조직학 결과를 하기 표 6 및 표 7에 제시하였다.

[0745] 방법론

[0746] 동물

[0747] 종: 마우스

[0748] 균주: DBA/1

[0749] 공급처: 할란(Harlan)

[0750] 성별 및 수: 수컷, 30

[0751] 연령: 실험 개시시 약 12 주령

[0752] 확인: 각각의 마우스에게 고유의 식별 번호를 부여하였다.

[0753] 축산학: 수령시, 모든 동물을 병든 동물의 외적 징후에 대하여 조사하고, 모든 건강하지 못한 동물을 추가의 평가로부터 배제시켰다. 동물을 동물 유닛에서 자동온도조절 모니터링( $22 \pm 4^\circ\text{C}$ )에서 특정 무병원체(spf) 조건하에서 5개의 군으로 가두었다. 동물을 표준 동물 사육 조건하에서 사용전 적어도 72 시간 동안 평형을 이루게 하였다. 동물의 건강 상태를 이 기간 동안 모니터하고, 실험실 용도를 위하여 각각의 동물의 적합성을 실험 개시전에 평가하였다.

[0754] 사육: 동물을 실험 기간 동안 정확한 온도, 습도 및 12 시간 명/암 주기를 확실히 하기 위하여 조절된 룸에서 케이지당 10 마리의 군으로 사육하였다.

[0755] 식이: 빛을 쪼임. 펠릿 및 물을 보유, 순화 및 후-투약 기간동안 자유로이 이용하도록 한다.

[0756] 화합물 및 제제

[0757] 치킨 콜라겐 타입 II(시그마, C9301).

[0758] 불완전 프로인트 아주번트("IFA")(시그마, FF5506)

[0759] 결핵균 H37Ra(BD 바이오사이언스, 231141)

[0760] 인산염 완충 염수("PBS")

[0761] 테스트 화합물 금 나노결정 배합물 GT033 및 GD-007.

[0762] 비이클: 물.

[0763] 처치군 및 투약량

[0764] 대조군 1: 1군당 각각 10 마리 동물의 제1의 처치 "군 2" 및 제2의 처치 "군 3".

[0765] 군 1: 0일차 CII/CFA, 0-42일차로부터 정상의 음용수를 제공함

[0766] 군 2: 0일차 CII/CFA, 금 나노결정 배합(GT033; 실시예 4/표 1d; 0-42일차로부터 음용수로서 금 ppm 2.0).

[0767] 군 3: 0일차 CII/CFA, 0-42일차로부터 음용을 위한 유일한 액체로서 금 나노결정 배합(GD-007; 실시예 5/표 2a; 금 ppm 14.8).

[0768] 프로토콜

[0769] 1. 동물의 도착시 모든 동물의 건강을 체크하고, 건강 테스트를 통과한 후, 각각에 고유한 귀표로 번호를 매겼다.

[0770] 2. 동물을 적어도 72 시간 동안 순응하도록 하였다.

[0771] 3. 치킨 타입 II 콜라겐은 0.1 M 아세트산 중의 약 16 mg/ml의 농도의 혼탁액을 달성하도록 생성하였다. 밤새 4 °C에서 용해후, 용액을 저온의 PBS로 희석시켜 농도가 약 8 mg/ml인 혼탁액을 달성하였다.

[0772] 4. 막자사발로 곱게 분쇄하고, 약 7ml의 IFA를 적가하여 최종 농도가 약 5 mg/ml인 CFA의 에멀젼 또는 혼탁액을 생성하여 새로운 미코박테리아를 생성하였다.

[0773] 5. 치킨 타입 II 콜라겐 및 CFA의 에멀젼을 각각의 대략 동일한 부피를 사용하여 CFA 중의 콜라겐의 주사 가능한 혼탁액(예, "CII/CFA")을 생성하였다.

[0774] 6. 0일차에, 동물을 꼬리의 바닥에 50 µl의 CII/CFA 용액으로 주사하였다.

[0775] 7. 금 나노결정 배합물 GT033(예, 군 2) 및 금 나노결정 배합물 GD-007(예, 군 3)을 사용한 처치를 42일차 때까지 상기 스케줄에 의하여 제공하였다. 구체적으로, 통상의 음용수, GT033 또는 GD-007을 포함하는 각각의 물병을 격일로 또는 3일에 한번씩 필요한 만큼 물을 주었다. 병을 42일간의 시험중에 특별하게 세정하거나 또는 특별하게 비우지는 않았다.

[0776] 8. 다리의 등급은 14일차로부터 실험 종료때까지 1주당 3회 측정하였다. 사지 각각은 하기에 의한 등급을 매겼다:

[0777] 0=정상.

[0778] 1=전체 관절이 약간 부었거나 또는 개개의 발가락 염증이 있음.

[0779] 2=전체 관절이 붉은 기가 있거나 및/또는 1개보다 많은 발가락에 염증이 있는 중간의 부기가 있음.

[0780] 3=심각한 관절 염증 및 복수개의 발가락으로 붉은 기가 퍼짐.

[0781] 4=심각한 관절 염증 및 복수개의 발가락으로 붉은 기가 퍼졌으며; 골 재형성의 명백한 징후임.

[0782] 9. 0일차 및 42일차에 모든 동물에게서 채혈하고, 회수한 혈청을 임의의 분석을 위하여 보관하였다.

[0783] 10. 42일차에 동물을 죽이고, 발목 관절을 제거하고, 병리조직학을 위한 제조로 중성-완충 포르말린에 넣었다.

[0784] 11. 이들 절단면을 처리하고, 혜마톡실린 및 에오신 염색("H & E")으로 염색하고, 침윤 및 손상의 정도의 반정량적 측정을 사용하여 자격을 갖춘(그리고 실험에 대하여 블라인딩된) 조직병리학자가 등급을 매겼다.

[0785] 도 95는 사지 등급 CIA-테스트의 결과를 그래프로 도시하였다. 명백하게는 측정된 금 농도가 약 14.8 ppm인 금 나노결정 배합물 GD-007(군 3)은 최선으로 수행되었으며, 아마도 통상의 스테로이드 처치료는 평균으로(또는 더 우수하게) 수행되었으며, 그 결과를 도 95에 제시하였다(심지어 실제로 측정하지는 않았지만). 금 나노결정 배합물 GT033(군 2)은 물에 혼탁된 금 나노결정 약 2.0 ppm 농도에서 대조군 1보다 더 우수하게 수행되었다.

[0786] 병리조직학은 군 1(대조군) 및 군 3(GD-007)에서 각각 10 마리의 마우스로부터 원발 및 오른발에 실시하였다. 군 2의 마우스에는 병리조직학을 실시하지 않았다.

[0787] 각쌍의 발을 병리학 수치 코드(예, 군 1에서의 마우스 1마리의 경우 R0248-09)를 부여하고, 각각 번호가 매겨진 동물로부터 왼쪽("L") 또는 오른쪽("R")으로 구분하였다.

[0788] 병리조직학 /방법론:

[0789] · 피부를 발로부터 절개하였다.

[0790] · 절개된 샘플로부터 탈회 처리하여 절편을 생성하였다.

[0791] · 탈회 처리한 샘플을 통상적으로 처리하고, 절편을 만들고, 하나의 H & E-염색된 절편을 조사할 위하여 만들었다. 이는 반으로 절단한 각 시험체의 2개의 반쪽을 포함한다.

[0792] · 각각의 조직병리학적 발에 하기 기재한 바와 같이 등급을 매겼다. 샘플을 실험 프로토콜 또는 군의 식별에 대

한 지식 없이 블라인드 방식으로 등급을 매겼다.

[0793] · 복수의 지질골 및 족근 관절은 일반적으로 각각의 질편에 존재하였다. 등급은 각각의 경우에서 이를 관절의 가장 심하게 영향을 받은 것에 관한 것이다.

[0794] <표 15>

[0795] 점수계

[0796] 이 경우에서, 관절 병리학의 3종의 외관을 복합 점수(예, 최대의 가능한 점수=9)에 기여하도록 점수를 매겼다. 그래서, 점수가 높을수록 손상이 크다. 전술한 등급 0-3에 해당하는 관절의 대표적인 현미경 사진을 각각 도 96a 내지 도 96d에 도시하였다. 이를 등급 0-3의 대표적인 편집을 도 97a(예, 등급 0) 내지 도 97e(예, 등급 9)에 도시하였다.

[0797] <표 15>

점수계

양상	등급 0	등급 1	등급 2	등급 3
엄증	정상의 관절	중성구가 주로 관여하는 엄증을 갖는 온화한 유활막 과다행성. 관절 공간에서의 적은 수의 중성구 및 포식 세포	중성구 및 포식 세포 모두를 비롯한 온화한 내시는 뚜렷한 엄증을 갖는 유활막 과다행성. 관절 공간에서의 중성구 및 포식세포; 일부의 폐사 조직 부스러기일 수 있음	중성구 및 포식 세포 모두를 비롯한 뚜렷한 엄증을 갖는 유활막 과다행성. 유활막 세포 라이닝의 손실, 엄증은 늘어남을 비롯한 유활막으로부터 그 주위의 조직으로 확장될 수 있음. 상당한 폐사 조직 부스러기와 함께 관절 공간 내에서의 더 수의 중성구 및 포식세포
관절 연골 손상	정상의 관절	관절 연골은 단지 온화한 뇌행성 변화를 나타낸다. 조기 파누스 형성이 주위에서 존재할 수 있음	관절 연골은 절차 및 구조 손상을 나타낸 파누스 형성이 국소적으로 존재함	관절 연골은 절차 및 구조 손상을 나타낸 파누스 형성과 함께 관절 연골의 상당한 폐괴 및 손실
기본 골간단 골로의 손상	정상의 관절	기본 골간단 골로의 변화 없음	골간단 골의 국소 폐사 또는 섬유증일 수 있음	골간단 골의 폐괴 또는 불완전. 관절위한 엄증, 폐사 또는 섬유증이 골간단의 골수 공간으로 확장됨

[0798]

[0799]

&lt;표 16&gt;

발 조직병리학 점수						
병리학 번호	마우스 번호 및 사지	염증	연골	골	총 점수	비고
R0248-09	1.1 L	1	0	0	1	온화하게 두꺼워진 일부 종성구
	1.1 R	2	2	2	6	
R0249-09	1.2 L	3	2	2	7	
	1.2 R	1	0	0	1	
R0250-09	1.3 L	3	2	2	7	
	1.3 R	0	0	0	0	
R0251-09	1.4 L	3	2	2	7	
	1.4 R	3	1	1	5	P1-중족으로의 국소화된 반응
R0252-09	1.5 L	3	2	2	7	
	1.5 R	3	2	2	7	
R0253-09	1.6 L	0	0	0	0	
	1.6 R	3	1	2	6	
R0254-09	1.7 L	3	2	2	7	
	1.7 R	3	2	2	7	
R0255-09	1.8 L	0	0	0	0	
	1.8 R	3	1	1	5	
R0256-09	1.9 L	0	0	0	0	
	1.9 R	0	0	0	0	
R0257-09	1.10 L	0	0	0	0	
	1.10 R	0	0	0	0	
R0258-09	2.1 L	0	0	0	0	
	2.1 R	0	0	0	0	
R0259-09	2.2 L	0	0	0	0	
	2.2 R	0	0	0	0	
R0260-09	2.3 L	0	0	0	0	
	2.3 R	0	0	0	0	
R0261-09	2.4 L	0	0	0	0	
	2.4 R	0	0	0	0	
R0262-09	2.5 L	0	0	0	0	
	2.5 R	0	0	0	0	국소화된 피하 염증 반응 있음; 관절 정상
R0263-09	2.6 L	0	0	0	0	
	2.6 R	0	0	0	0	
R0264-09	2.7 L	0	0	0	0	
	2.7 R	0	0	0	0	
R0265-09	2.8 L	0	0	0	0	
	2.8 R	0	0	0	0	
R0266-09	2.9 L	3	1	0	4	
	2.9 R	0	0	0	0	
R0267-09	2.10 L	3	1	2	6	또렷한 골막 신생 골 및 연골 형성과 함께 국소화된 중족-P1 반응 - 아마도 관절 질병보다 는 국소화된 골질 복구
	2.10 R	3	2	2	7	

[0800]

&lt;표 17&gt;

평균 군 점수			
군	발(n=)	평균 점수	영향을 받은 관절의 수(%)
1—대조군	20	3.65	14/20 (70%)
2—GD-007	20	0.85	3/20 (15%)

[0802]

처치 "군 3"에서의 하나의 동물인 이러한 유형의 쥐 CIA 모델에 대하여 통상적인 바와 같이, GD-007(예, R0266-09)은 관절염의 존재/부재에 관하여 이의 오른쪽 및 왼쪽 관절 사이의 상관 관계의 부재를 나타낸다. 일부 대조군 마우스에서 유사한 불일치가 발생할 뿐 아니라, 동일한 마우스(예, R0250-09)에서 상이한 관절 사이의 관절 염의 경증도의 차이가 나타났다.

[0804]

그러나, 가장 심각한 병리학은 대조군 1(예, 음용수)에서 발생하였으며, 가장 덜 심각한 병리학은 제1의 "처치 군 2"(예, 금 나노결정 배합물 GD-007)에서 발생하였음이 명백하다.

[0805]

처치군 3(예, R0267-09)에서의 하나의 동물을 빼가 부려졌는데, 이는 아마도 최고의 점수에 해당할 것이다. 이 동물의 배제로 인하여 평균 점수는 0.22가 되었다. 추가로, 병리조직학 데이터는 10 마리의 마우스 중 8마리 전부가 손상이 발생하지 않았다는 것을 시사한다(예, 총 16개의 발을 검사함). 금 나노결정 배합물 GD-007은 CIA 테스트에서 상당한 양의 효과를 끼치는 것이 명백하다.

[0806]

본 발명에 의하여 생성된 금 나노결정 배합물은 대조군에 비하여 CIA 모델에서 음으로 유도된 관절염 효과가 크게 감소되었음이 명백하다. 과잉의 IL-6의 감소 및/또는 과잉의 MIF의 감소 모두는 관절염 병태의 음의 효과가 감소된 것으로 알려져 있다. 따라서, 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니며, MIF 및/또는 MIF와 관련된 1 이상의 신호전달 경로의 감소에 의하여, 관절염 병태가 감소될 수 있다. 금 나노결정질 배합물 GD-007은 대조군에 비하여 상당히 개선된 결과가 나타났다. 이러한 결과는 시험관내 실시에 및 EAE 마우스 모델 실시예에서 제시된 결과와 함께 본 발명의 금 나노결정 조성물이 MIF 및/또는 MIF뿐 아니라, IL-6와 관련

된 더 많은 신호전달 경로를 변경시킬 수 있다는 것을 시사한다.

[0807] 실시예: 투약량 비교

[0808] 상기에서 명시한 바와 같이, 금 나노결정 실험에서, 각각의 마우스는 음용 유체의 유일한 공급원으로서 GD-007 용액을 이용하였다. 하루에 마우스가 소비하는 금의 투약량을 계산하기 위하여, 하기 수학식을 사용하였다:

$$\text{투약량} = \frac{\text{소비한 부피(mL)} \times \text{농도(mg/mL)}}{\text{동물의 체중(kg)}}$$

[0809] 여기서,

[0811] · 투약량은 하루 마우스 1마리가 소비한 나노결정 금(mg/kg/일)이며,

[0812] · 부피는 하루 마우스가 마신 평균 GB□ 134 용액의 평균량(mL/일)이고,

[0813] · 농도는 GD-007 용액 중의 나노결정 금의 양(mg/mL)이며,

[0814] · 체중은 마우스의 체중(kg)이다.

[0815] 하기의 가정을 사용하여 나노결정 금 투약량을 계산하였다:

[0816] · 부피=4 mL

[0817] · 농도=0.0148 mg/mL

[0818] · 체중=0.025 kg.

[0819] 이러한 결과는 나노결정 금 투약량이 2.4 mg/kg/일이었다.

[0820] 하기에는 유형 II 콜라겐-유도된 관절염 마우스 모델에서의 아우라노핀 처치에 통상적으로 사용되는 투약량에서의 금 함유량의 비교를 제시한다. 통상의 아우라노핀 투약량은 40 mg/kg/일이다[Agata et al., 2000]. 아우라노핀 중의 금 함유량은 29%이므로, 이는 금 투약량이 약 12 mg/kg/일이다.

[0821] 금 나노입자를 사용한 유일한 공지의 인간 실험[Abraham et al. 1997, 2008]에서, 30 mg/일 금 나노입자 투약량을 체중이 108 내지 280 파운드인 환자에게 사용하였다. 이는 약 0.24 내지 0.61 mg/kg/일 금 나노입자 투약량에 해당한다.

[0822] 이를 상이한 효능 실험에서 사용한 신규한 금 나노결정, 금 나노입자에서의 금 및 아우라노핀에서의 금 함유량의 투약량 레벨의 비교를 하기 표 17a에 제시하였으며, 이는 본 발명의 신규한 금 나노결정이, 아우라노핀에서의 분자 형태 또는 문헌[Abraham, et. al.]에서와 같이 나노입자 형태이건 간에, 통상의 금에 비하여 기본적으로 상이하며, 매우 상이하게 실시되며, 효능이 훨씬 더 높다는 것을 예시한다.

[0823] <표 17a>

실험	골드 제품의 유형	골드(mg/kg/일)
마우스 RA CIA	신규한 골드 나노결정	2.4
Agata /마우스 RA CIA	아우라노핀	12 (5X)
평가된 사람 투약량*	신규한 골드 나노결정	0.005
Abraham /사람	콜로이드성 골드	0.24 내지 0.61 (47X 내지 122X)

\* 아우라노핀 사람 투약량에 적용한 마우스/마우스 아우라노핀/나노결정

효능 인자를 사용함

[0824] 실시예 26

[0825] 실험 자가면역 뇌염("EAE")의 급성 쥐 모델

[0826] 개요

[0827] 본 실시예는 마우스 EAE 모델에서의 본 발명의 금 나노결정질 조성물 GB-056의 효능을 예시한다. 암컷 바이오치 마우스 7-8 주령을 꼬리 바닥에서의 주사에 의한 실험 0일차에 CFA 중의 마우스 척수 균질물로 옆구리에 접종하였다. 10 마리의 처치군 마우스에게 표준 물병을 사용하여 액체만을 마시게 하여 금 나노입자 혼탁액 처치 GB-

056(예, 실시예 17에서 논의한 바와 같음)을 경구 투여하였다. 미사용 금 나노결정질 배합물 GB-056을 깨끗한 물병을 사용하여 매일 제공하였다. 대조군 마우스에게는 일반적인 수도물을 제공하였다. EAE 테스트에서의 임상적 점수는 1일차로부터 28일차에 종료할 때까지 0-5.0 점수의 표준 점수계로 완성하였다. 이러한 결과를 표 9a 및 표 9b뿐 아니라, 도 98 내지 도 99에 제시하였다. 쳐치는 하기의 프로토콜에 의하여 제공하였다.

[0829] 방법론

[0830] 동물

[0831] 종: 마우스

[0832] 균주: 바이오치

[0833] 공급원: 할란

[0834] 성별 및 수: 암컷, 20

[0835] 연령: 실험 개시시에 약 7-8 주령

[0836] 확인: 각각의 마우스에게 고유의 식별 번호를 부여하였다.

[0837] 축산학: 수령시, 모든 동물을 병든 동물의 외적 징후에 대하여 조사하고, 모든 건강하지 못한 동물을 추가의 평가로부터 배제시켰다. 동물을 동물 유닛에서 자동온도조절 모니터룸( $22\pm4^{\circ}\text{C}$ )에서 특정 무병원체(spf) 조건하에서 5개의 군으로 가두었다. 동물을 표준 동물 사육 조건하에서 사용전 적어도 72 시간 동안 평형을 이루게 하였다. 동물의 건강 상태를 이 기간 동안 모니터하고, 실험실 용도를 위하여 각각의 동물의 적합성을 실험 개시전에 평가하였다.

[0838] 사육: 동물을 실험 기간 동안 정확한 온도, 습도 및 12 시간 명/암 주기를 확실히 하기 위하여 조절된 룸에서 케이지당 10 마리의 군으로 사육하였다.

[0839] 식이: 빛을 쪼임. 펠릿 식이 및 물을 보유, 순화 및 후-투약 기간동안 자유로이 이용하도록 한다.

[0840] 화합물 및 제제

[0841] 마우스 및 척수 균질물("MSCH")을 인-하우스 생성하였다.

[0842] 불완전 프로인트 아주번트("IFA")(시그마, FF5506)

[0843] 결핵균 H37Ra(BD 바이오사이언시즈, 231141)

[0844] 인산염 완충 염수("PBS") 인-하우스.

[0845] 테스트 화합물 금 나노결정질 혼탁액 GB-056(본 명세서에서 논의함)

[0846] 비이클: 물

[0847] 쳐치군 및 투약량

[0848] 대조군 1 및 쳐치군 2 각각은 군당 10 마리의 동물이 있다.

[0849] 군 1: 0일차에 MSCH/IFA/결핵(하기 프로토콜 참조)의 혼합물을 각각의 마우스의 꼬리 바닥에 주사하고, 각각을 0일차 내지 28일차까지 물병으로부터 분배되는 정상의 음용수를 제공하였다.

[0850] 군 2: 0일차에 MSCH/CFA/결핵의 혼합물을 각각의 마우스의 꼬리 바닥에 주사하고, 각각에게 0일차로부터 28일차 까지 음용을 위한 유일한 액체로서 매일 새로운 GB-056이 있는 매일 세정한 물병으로부터 분배되는 금 나노결정 배합물(GB-056)을 제공하였다.

[0851] 프로토콜

[0852] 동물의 도착시 모든 동물의 건강을 체크하고, 건강 테스트를 통과한 후, 각각에 고유한 귀표로 번호를 매겼다.

[0853] 1. 동물을 적어도 72 시간 동안 순응하도록 하였다.

[0854] 2. 척수를 결핵균 H37RA를 포함하는 PBS중에서 재구성하였다. 이는  $6.6 \text{ mg/ml}$ 의 MSCH 및  $400 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 의 H37RA를 생성하였다. 동일한 부피의 프로인트 불완전 아주번트를 이 혼합물에 첨가하여 최종 면역원( $3.3 \text{ mg/ml}$  SCH 및  $200 \text{ }\mu\text{g/ml}$  H37RA)을 생성하였다. 이러한 혼합물은 결핵의 양이 훨씬 더 낮으므로 완전 프로인트로 간주하지 않

는다.

[0855] 3. 0일차에, 동물에게 꼬리의 바닥에서 단계 3에서 논의된 용액  $50 \mu\text{l}$ 를 주사하였다.

[0856] 4. 금 나노결정 배합물 GB-056을 사용한 처치는 28일차까지 상기 스케줄에 의하여 제공하였다. 미사용 GB-056을 매일 제공하였다(예, 약 24 시간마다 교체함).

[0857] 5. 1일차로부터 실험 종료일까지 점수를 매일 매겼다. 각각의 마우스의 점수는 하기와 같이 하였다:

[0858] 0: 정상

[0859] 0.5: 불완전마비 꼬리

[0860] 1.0: 이완 꼬리

[0861] 1.5: 직립 반사가 느리거나 및/또는 없음

[0862] 2.0: 한쪽 뒷발 마비

[0863] 2.5: 한쪽 뒷발 마비 및 비정상적인 보행

[0864] 3.0: 양쪽 뒷발 마비

[0865] 3.5: 양쪽 뒷발 마비 + 한쪽 앞발 불완전마비

[0866] 4.0: 양쪽 뒷발 마비 + 한쪽 또는 양쪽 앞발 마비

[0867] 5.0: 빈사 상태

[0868] 6. 28일차에 동물을 죽이고, 뇌 및 척수를 제거하고, 병리조직학을 위한 제조에서 중성 완충 포르말린에 넣었다.

[0869] 7. 이들 절단면을 처리하고, 해마톡실린 및 에오신 염색("H & E")으로 염색하였다. 표 9a 및 표 9b는 본 EAE 실험에서 20 마리의 마우스 각각에 대하여 미가공 점수를 제시한다.

[0870] <표 18a>

동물 번호		10 일자	11 일자	12 일자	13 일자	14 일자	15 일자	16 일자	17 일자	18 일자	19 일자	20 일자	21 일자	22 일자	23 일자	24 일자	25 일자	26 일자	27 일자	28 일자
1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	2	2.5	5	5	5	5	5	5
2		0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	1.5	2.5	2.5	5	5	5	5	5	5	5
3		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	1.5	0
4		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0
5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5
6		0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	1.5	5	5	5	5	5	5	5	5
7		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	2	2.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0
8		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.5	2	2	2	2	2	1.5	1.5
10		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	3	3	3	3	3	3

GR-056																				
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	2.5	3	2.5	1.5
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	2	2.5	3	3	2.5	1.5	1.5
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	2	5	5	5	5	5	5
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2.5	3	3	3	1.5

[0871] █ = 결명 없음

[0872]

&lt;표 18b&gt;

축적 질병 없음

[0873]

도 98은 대조군 1 및 금 나노결정 처치군 2(예, GB-056) 각각에서의 질병의 임의의 징후가 발생하는 동물의 비율을 그래프로 도시하였다. 대조군 1은 마우스의 90%가 적어도 일부의 징후가 발생한 것으로 나타난 반면, 처치군 2에서의 마우스는 40%만이 일정 레벨의 징후가 발생하였다.

[0875]

도 99는 각각의 군에 대한 EAE 점수 평균을 도시한다. 특히, 임의의 징후의 개시가 금 나노결정 처치군 2에서는 2일까지 지연되었으며, 처치군 2에 대한 총 점수는 대조군 1에서 보고된 평균보다 상당히 더 낮았다. 측정된 금 농도가 약 12 ppm인 금 나노결정 배합물 GB-056은 이러한 EAE 테스트에서 대조군 1보다 상당히 더 우수하게 수행되었다.

[0876]

이러한 EAE 모델에 대하여 통상적인 바와 같이, 처치군 2에서의 1마리 동물(예, 동물 4)이 죽었으나, 대조군 1에서는 3마리 동물이 죽었다.

[0877]

가장 심각한 병리학은 대조군 1에서 발생하였으며, 가장 덜한 병리학은 처치군 2에서 발생하였다.

[0878]

처치군 2에서 죽은 1마리 동물(예, 동물 4)은 이 군의 점수를 더 높게 하였다. 본 발명의 금 나노결정 혼탁액 GB-056은 이러한 EAE 테스트에서 상당히 양성인 효과를 갖는 것이 명백하다. 임의의 특정한 이론 또는 설명으로 한정하고자 하는 것은 아니나, 쥐 CIA 모델의 결과 및 시험관내 MIF 시토kin 분석과 조합한 본 실시예의 결과는 MIF, 및/또는 MIF 신호전달 경로가 본 발명의 금 나노결정질 조성물에 의하여 바람직하게 영향을 받는다는 것을 강하게 시사한다.

[0879]

실시예 27

[0880]

마우스에서 금 나노결정 혼탁액 GD-013의 장시간 노출

[0881]

본 실시예의 목적은 마우스가 연장된 시간 동안 유일한 액체 공급원으로서 금 나노결정 혼탁액 GD-013을 자유로이 마실 때 마우스에서 어떠한 음성의 독물학적 효과가 발생하였는지를 관찰하기 위함이다.

[0882]

총 25 마리의 마우스 암컷을 본 실시예에서 사용하였으며, 5 마리를 대조군에 사용하였으며, 10 마리의 동물을 각각의 2개의 처치군에 사용하였다. 대조군에게는 음료수 병에 통상의 물을 주었다. 2개의 처치군에게는 유일한 음료수로서 2종의 상이한 농도의 GD-013을 주었다. 첫번째 처치군에게는 50% GD-013 결정 혼탁액(나머지 50%는 정제된 DI/RO 수임)을 주었으며, 두번째 처치군에게는 100% GD-013 결정 혼탁액을 주었다. 모든 군에게는 원하는 만큼 많이 또는 적게 마시도록 하였으며, 음식도 마찬가지로 자유로이 주었다. 각 동물의 체중 및 소비한 액체의 평균량을 매주 기록하였다. 실험 23주차에, 6 마리의 마우스를 사체해부 및 병리학을 위하여 죽였다(각각의 GD-013 결정 혼탁액 처치군으로부터 3 마리의 마우스). 나머지 마우스는 계속 2가지 처치 혼탁액을 46 주동안 소비하였다.

[0883]

물질 및 방법:

[0884]

이와 같은 유형의 노출 실험에서, 독성에 대한 테스트를 위하여 단 하나의 성별 암컷을 사용하는 것을 허용한다. 기타의 실험으로부터의 데이터는 일반적으로 성별 사이에 차이는 없지만, 하나의 성별이 더욱 강하게 반응할 경우, 이는 통상적으로 암컷인 것으로 밝혀졌다. 수컷의 반응이 더 강한 것으로 나타난 일부 형태의 증거가 있다면 수컷만을 사용한다. 수컷이 이와 같은 방식으로 영향을 받는지를 나타내는 정보가 없을 경우에는

암컷만 사용하였다. 사용한 암컷은 무분만 및 비임신의 성체이다. 무작위교배계 마우스의 스위스 웨스터 균주를 본 실시예에 사용하였다. 이러한 균주는 일반적인 목적 및 독성 연구에 널리 사용되므로 선택하였다. 또한, 잠재적으로 데이터 수집을 방해하지 않는 임의의 치명적인 유전적 결핍을 갖지 않는 것으로 알려져 있다.

[0885] <표 19>

실험 정보					
종	균주	군	투여 방식	투여량	기간
무스 무스쿨루스 ( <i>Mus</i> <i>musculus</i> )	스위스 웨스터	대조군 - 5/F 50% GD-013 - 10/F 100% GD-013 - 10/F	물병을 통하여	자유로이	23주 및 46주

[0886]

#### 투약량 제조

[0888] 본 실험에 포함된 모든 처치군은 이의 물병에 기준 GD-013 나노결정질 혼탁액을 주었다. 마우스는 물을 자유롭게 마시게 하였다. 대조군에게는 정제된 병에 든 물을 주었다.

[0889]

<표 20>

GD-013 처치 정보		
처치군	로트 번호	Au 함유량
대조군	병에 든 물	0.0ppm Au
50% GD-013 Au	50/50 GD-013/RO H <sub>2</sub> O	7.6ppm Au
50% RO H <sub>2</sub> O		
100% GD-013 Au	GD-013	15.2ppm Au

[0890]

#### 하우징 및 급식

[0892] 마우스 실험 분야에 참여하는 모든 실험 요원은 개인용 보호복(예, 장갑, 안면 마스크 및 신발 커버)을 착용하였다. 마우스는 할란 래버러토리즈(Harlan Laboratories)로부터 구입하였다. 마우스를 입수하면, 마우스에게 꼬리 문신(하버드 애퍼레이터스 태투(Harvard Apparatus Tattoo)의 형태로 영구 식별을 제공하였다. 그후, 마우스를 무작위로 할당하고, 케이지당 5 마리의 마우스 군으로 가두었다. 케이지는 5 마리 개개에 대하여 충분한 공간이 있을 정도로 크며, 각각의 동물의 뚜렷한 관찰을 방해하도록 작아서는 안된다. 마우스에게 1 주일 동안 실험실 환경에 적응하도록 하였다. 하우징 부위는 22°C(±3°C)의 일정한 온도에서 유지하며, 상대 습도는 30%-50%에서 유지하였다. 인공적인 전체 스펙트럼 광선을 사용하였다[퓨어라이트(PureLite) 60w, 120v 전구]. 타이머를 사용하여 12 시간의 명주기 및 12 시간의 암주기를 달성하였다. 음식은 자유로이 제공하였다(Purina Certified Rodent Diet 5002). 표준 콘코브 베딩을 케이지에 제공하였다. 케이지는 주 1회로 바꾸었다. 가두었던 동물이 케이지에서 죽은 채로 발견되면, 죽은 동물을 꺼낸 즉시 바꾸어 주었다.

[0893]

#### 절차 및 관찰

[0894] 적응 기간후, 두 처치군에게 물병에 표시한 GD-013 나노결정질 혼탁액을 주기 시작하였다. 대조군에게는 정제한 음용수를 계속 주었다. 처치 1일차에 각각의 마우스의 체중을 재고, 체중을 기록하였다. 매주 개시시, 모든 마우스의 체중을 다시 재고, 모든 체중을 기록하였다. 또한, 소비된 물 및 GD-013 결정 혼탁액의 대략적인 양을 매주 기록하였다. 실험 동안 마우스를 임의의 비정상 또는 고통의 징후에 대하여 관찰하였다.

[0895]

#### 체중 증가

[0896] 실험을 개시하면, 모든 마우스는 체중이 거의 동일하다. 매주, 각각의 동물의 체중을 재고, 체중을 기록하였다. 군에서의 각각의 동물의 개별적인 체중의 평균값을 구하고, 이를 도 106에 그래프로 도시하여 실험 동안 모든 군의 평균 체중 증가를 나타냈다. 23주차에서의 수직선이 도 106에서 나타났으며, 병리조직학을 실시한 시간을 표시하였다.

[0897]

#### 평균 1일 소비

[0898] 매주 각각의 군이 소비한 (1) 물, (2) 50% GD-013 및 (3) 100% GD-013을 측정하였다. 이전의 주 동안에 소비한 액체, 50% 정제수의 양을 측정하면, 해당 주동안 동물당 대략적인 1일 섭취량을 구하기 위하여 계산하였다. 46주 동안의 액체 소비 데이터를 도 107에 도시하였다.

[0899]

#### 결과/토의:

[0900]

#### 체중 증가

[0901] 군의 평균 체중의 통계적 분석을 실시하여 군 사이의 체중 증가 및/또는 감소에서의 임의의 차이가 존재하는지를 결정하였다. 각각의 처치군을 대조군과 비교하고, 2개의 처치군을 또한 서로 비교하였다. 전체적으로 100% GD-013 처치군 및 대조군 사이에는 통계적으로 유의적인 체중 감소가 존재하였다( $P<0.05$ ). 2개의 처치군 사이 또는 50% GD-013 처치군과 대조군 사이에는 통계적으로 유의적인 체중 증가/감소가 존재하지 않았다.

#### 주당 평균 소비

[0903] 3개의 군 모두는 1일 정상적인 양의 액체로 간주되는 것을 소비하여서 탈수는 문제가 되지 않는다. 다시, 각각의 군에 대한 소비값의 통계적 분석을 실시하여 소비에서의 유의적인 차이가 존재하는지를 결정하였다. 두 처치군을 대조군과 비교하였으며, 두 처치군을 서로 비교하였다. 대조군은 두 처치군보다 상당히 적게 소비하였다 ( $P<0.05$ ). 처치군이 소비한 양 사이에는 통계적 차이점이 존재하지 않았다( $P>0.05$ ). 건강, 행동 또는 탈수와 관련된 문제에서는 관찰 가능한 차이가 없었다.

#### 사망률

[0905] 실험에서는 2마리의 사망이 보고되었으며, 각각의 처치군에서 1마리씩이다. 첫번째 사망은 50% GD-013 군에서 20주차에 발생하였다. 두번째 사망은 22주차에서 100% GD-013 군에서 발생하였다. 50% GD-013 처치군으로부터의 마우스는 항상 나머지보다 훨씬 작았으며, 체중은 증가하지 않았으며; 원인은 알려지지 않았다. 기타의 마우스는 어떠한 고통의 징후 또는 불량한 건강이 나타나지 않았다. 이들 2마리의 마우스에 대하여서는 병리학이 가능하지 않았다.

#### 병리학

[0907] 각각의 처치군으로부터 3마리의 마우스를 23주차에 병리학으로 처리하였다. 심장, 흉선, 폐, 간, 신장, 비장, 위, 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장, 방광, 난소, 횡문근, 텔이 있는 피부, 골수(대퇴골/경골), 뇌하수체 및 뇌의 기관을 조직병리학 평가를 위하여 처리하였다. 병리학적 발견에 의하면 일부 비정상이 보고되기도 하였으나, 모든 개체 사이에서의 정상적인 변이 그리고 정상적인 소모와 관련되어 있는 우연한 발견으로 간주한다. 병리학 보고에서의 발견에 의하면 표적 기관에 대한 임의의 정도의 독성은 나타나지 않았다. 병리학자는 실험중인 마우스가 어떤 처치를 받았는지를 전혀 알지 못하며 또한 병리학자는 병리학적 발견에서 가능한 편견을 배제하기 위하여 대조군 마우스에서의 처치에 대한 어떠한 지식도 알고 있지 않다.

[0908] 상기에서 언급한 모든 조작을 전체 검사하고, 비장 및 간만이 색상에서 최소 내지는 약간의 변이가 발견되었다. 유일한 특이적 조작병리학적 발견을 표 21에 보고하였다. 50% GD-013 줄에서의 숫자 "2-3," "2-5" 및 "4-7"은 3마리의 상이한 마우스를 지칭하며, 여기서 "비고"에 표시하였다. 마찬가지로, 비장에 관한 병리조직학 "비고"는 3마리의 마우스 "3-3," "5-9" 및 "5-10"에 관한 것인 반면, 간에 관한 "비고"에서는 단 1마리의 마우스(예, "5-10")에 적용된다. 모든 전체 조사는 안락사 및/또는 지방 저장으로부터의 울혈과 일치하며, 정상의 한계에 속하는 것으로 간주한다. 전체 병변은 보고되지 않았다.

#### <표 21>

병리학 발견

군	조직병리학적 발견	비고
50% GD-013	비장: 조혈, 골수외, 다조점, 최소 적색 속질 (2-3, 2-5, 4-7)	EMH: 정상적으로 최소 내지는 적절한 정도로 관찰되며 독성 변화 또는 감염의 표시가 아닌 통상적인 우연한 발견으로 간주됨
100% GD-013	비장: 조혈, 골수외, 다조점, 최소 내지는 적절한 적색 속질 (3-3, 5-9, 5-10)  간: 미세육아종, 초점, 최소, 간세포 (5-10)	EMH: 정상적으로 최소 내지는 적절한 정도로 관찰되며 독성 변화 또는 감염의 표시가 아닌 통상적인 우연한 발견으로 간주됨  간: 간문맥로부터 세균성 샤워링으로부터 간주되는 형태; 감염 또는 독성 변화를 나타내지 않음

#### [0910]

#### 실시예 28

#### [0912]

#### 35-일 섭취 및 분포 및 급성 독성 실험

[0913] 35 일 실험의 목적은 2종의 결정 혼탁액(GB-134 및 GB-151)의 섭취 및 분포 및 금속 독성(필요할 경우)을 측정 하며, 결과를 시판중인 메소골드 제품과 비교하기 위함이다. 13 마리의 마우스를 실험에 사용하였다. 금 농도를 테스트 동물의 소변 및 대변뿐 아니라, 특정한 생명 기관 및 혈액중에서 측정하였다. 추가로, 일부 개체로부터의 기관의 선택은 임의의 비정상이 존재하는지의 여부를 조직학적으로 결정하기 위하여 조사하였다. 추가로, 모든 마우스에게 실험을 위하여 죽을 때까지 마시도록 하였다. 이러한 절차는 예를 들면 혈액 중의 정확한 금 농도를 측정할 수 있는지를 확인하기 위하여 실시하였다.

[0914] 물질 및 방법:

[0915] <표 22>

실험 정보

종	군주	군	투여 방식	투여량	기간
무스 무스쿨루스	스위스 웹스터	메소골드 - 3/F GB-134 - 10/F GB-151 - 10/F	자유 선택	메소골드, GB-134, GB-151	35일

[0916]

[0917] 투약 제조

[0918] 본 실험에 포함된 모든 처치군에게는 물병 중의 용액을 주었다. 마우스가 자유롭게 마시도록 하였다. 각각의 군에는 음료수병 중의 (1) 메소골드, (2) GB-134 또는 (3) GB-151(모두 회색하지 않음)을 주었다.

[0919]

<표 23>

Au 용액 치치 정보

처치군	로트 번호	Au 함유량
메소골드	메소골드	19.8ppm Au
GB-134	GB-134	8.9ppm Au
GB-151	GB-151	8.3ppm Au

[0920]

[0921] 절차 및 관찰

[0922] 동물에게 각각의 처치를 1일 동안 받게 한 후, 소변 및 대변의 대사 케이지 수집을 개시하였다. 주당 총 9마리의 동물을 대사 케이지에 가두고, 그의 소변 및 대변을 수집하였다. 대사 케이지내에서 개체 마우스에게 마시도록 할당된 액체가 든 물병을 주었다. 24 시간 동안 소비한 액체의 양을 또한 측정하고, 기록하였다. 그후, 소변 및 대변 샘플을 수집하고, Au 농도에 대하여 테스트하였다. 배설된 소변의 부피 및 수집된 대변의 중량도 또한 측정하고, 기록하였다.

[0923]

실험 종료시, 13 마리 동물 모두를 전체 사체해부 및 병리학 보고의 실시를 위하여 타코닉 래버러토리즈(Taconic Laboratories, 미국 매릴랜드 랙빌 소재)로 보내거나 또는 장기 및 혈액 샘플을 수집하여 추가의 분석(분명세서의 하기에서 논의함)을 위하여 돌려보낸다. 현미경 조사를 심장, 폐, 간, 비장, 신장, 뇌, 위, 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장에 대하여 실시하였다. 추가로 특정한 심장, 폐(좌측 및 우측), 간, 비장, 신장(좌측 및 우측) 및 뇌를 수집하고, 비어있는 무균 유리 바일알에 추가의 농도 분석을 위하여 다시 보냈다.

[0924]

대변 및 소변 샘플의 분해에 대한 절차

[0925]

대변 및 소변 중의 금의 양을 측정하기 위한 특정한 방법을 개발하였다. PTFE 샘플 컵 및 극초단파 분해 밤(bomb)을 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)으로부터 주문하였으며, 파 인스트루먼트 컴파니(Parr Instrument Company)(www.parrinst.com)로부터 입수하였다. 23 ml PTFE 샘플 컵(피셔 카타로그 번호 0102322A) 및 Parr 4781 극초단파 분해 밤(피셔 카타로그 번호 0473155)을 분해에 사용하였다.

[0926]

사용한 극초단파는 파나소닉(Panasonic) 1300 와트 모델 번호 NN-SN667W, 시리얼 번호 6B78090247이다.

[0927]

소변

[0928]

1.5 그램의 소변을 PTFE 샘플 컵으로 평량하였다. 소변이 상기 질량을 넘을 경우, 또 다른 분해를 준비한다. 소변 샘플 질량이 1.5 그램 미만이면, 적량의 D.I. 물을 첨가하여 중량이 약 1.5 그램이 되도록 하였다. 0.24 ml의 50% v/v HNO<sub>3</sub>를 샘플 컵에 첨가한 후, 0.48 ml의 36% v/v HCl을 첨가하였다. 샘플 컵을 밀봉하고, 극초단파 밤의 내부에 넣었다. 극초단파 밤을 밀봉하고, 극초단파의 중심에 넣었다. 테플론 지시기 스크류가 밤의 상부로

부터 1  $\text{m}\mu\text{l}$  올라갈 때까지 샘플을 조사하였다. 극초단파에서 밤의 소요된 시간은 소변 샘플에 따라 30 내지 60 초 범위내이다. 극초단파 소화 밤을 극초단파로부터 꺼내고, 테플론 지시기 스크류가 원래의 위치로 내려갈 때 까지 20 내지 30 분 동안 냉각시켰다. 샘플 컵을 극초단파 소화 밤으로부터 꺼내고, 액체 샘플을 테스트를 위하여 바이알로 옮겼다.

[0929] 대변(1 펠럿 샘플):

[0930] 단일의 대변 펠럿을 PTFE 샘플 컵으로 평량하였다. 5  $\text{m}\ell$ 의 D.I. 물을 샘플 컵에 첨가하였다. 0.8  $\text{m}\ell$ 의 50% v/v  $\text{HNO}_3$ 를 샘플 컵에 첨가한 후, 1.6  $\text{m}\ell$ 의 36% v/v HCl을 첨가하였다. 샘플 컵을 밀봉시키고, 극초단파 밤의 내부에 넣었다. 극초단파 밤을 밀봉시키고, 극초단파의 중심에 넣었다. 테플론 지시기 스크류가 밤의 상부로부터 1  $\text{m}\mu\text{l}$  올라갈 때까지 샘플을 조사하였다. 극초단파에서 밤의 소요된 시간은 소변 샘플에 따라 20 내지 30 초 범위내이다. 극초단파 소화 밤을 극초단파로부터 꺼내고, 테플론 지시기 스크류가 원래의 위치로 내려갈 때 까지 20 내지 30 분 동안 냉각시켰다. 샘플 컵을 극초단파 소화 밤으로부터 꺼내고, 액체 샘플을 테스트를 위하여 바이알로 옮겼다.

[0931] 별크 대변 샘플

[0932] 약 0.300 그램의 대변을 PTFE 샘플 컵으로 평량하였다. 5  $\text{m}\ell$ 의 D.I. 물을 샘플 컵에 첨가하였다. 0.8  $\text{m}\ell$ 의 50% v/v  $\text{HNO}_3$ 를 샘플 컵에 첨가한 후, 1.6  $\text{m}\ell$ 의 36% v/v HCl을 첨가하였다. 샘플 컵을 밀봉하고, 극초단파 밤의 내부에 넣었다. 극초단파 밤을 밀봉하고, 극초단파의 중심에 넣었다. 테플론 지시기 스크류가 밤의 상부로부터 1  $\text{m}\mu\text{l}$  올라갈 때까지 샘플을 조사하였다. 극초단파에서 밤의 소요된 시간은 별크 대변 샘플에 따라 20 내지 40 초 범위내이다. 극초단파 소화 밤을 극초단파로부터 꺼내고, 테플론 지시기 스크류가 원래의 위치로 내려갈 때 까지 20 내지 30 분 동안 냉각시켰다. 샘플 컵을 극초단파 소화 밤으로부터 꺼내고, 액체 샘플을 테스트를 위하여 바이알로 옮겼다. 별크 대변 샘플은 초기 샘플중에 존재하는 대변 모두가 분해되는데 여러번의 분해가 필요할 수 있다.

[0933] 주: 샘플이 완전 분해된 것으로 나타나지 않았을 경우(즉, PTFE 샘플 컵의 측면에 고형물이 여전히 존재하거나 변색이 있음), 2차 분해를 실시하였다. 이는 적절한 샘플에 대하여 명시된 D.I. 물, 50% v/v  $\text{HNO}_3$  및 36% v/v HCl 부피의 2차 첨가를 필요로 한다(정확한 부피에 대하여서는 상기 절차를 참고함). 그후, 샘플을 다시 극초단파로 처리한 후, 테스트를 위하여 샘플 바이알로 옮기기 전 20 내지 30 분 동안 냉각시켰다.

[0934] \*D.I. 물=탈이온수

[0935] \*PTFE=폴리테트라플루오로에틸렌

[0936] 모든 샘플이 분해되면, 본 명세서에서 논의된 원자 흡광 분광학 기법을 사용하여 분석하였다.

[0937] 35 일 실험을 위한 병리학 발견을 하기 표 24에 제시하였다. 모든 조직을 전체 검사하고, 비장 및 간만이 색상에서 최소 내지는 약간의 변이가 발견되었다. 모든 전체 조사는 안락사 및/또는 지방 저장으로부터의 울혈과 일치하며, 정상의 한계에 속하는 것으로 간주한다. 전체 병변은 보고되지 않았다. 비교는 특이적 마우스에 관한 것이며, 하기 표 24에 제시하였다. 표시 "M-3"은 메소골드 군에서의 한마리 마우스에 관한 것인 반면, "GB-134-7"은 "GB-134" 군에서의 한마리 마우스에 관한 것이며; "G151-9"는 "GB-151" 군에서의 한마리 마우스에 관한 것이다.

[0938]

&lt;표 24&gt;

군	조직병리학적 발견	비고
메소골드	비장: 조혈, 골수외, 다 초점, 최소 내지는 적절 한 적색 속질(M-3)  간: 미세육아종, 초점, 최소, 간세포(M-3)	EMH: 정상적으로 최소 내지는 적절한 정도로 관찰되며, 독성 변화 또 는 감염의 표시가 아닌 통상적인 우연한 발견으 로 간주됨  간: 간문맥계로부터 세균 성 사위령으로부터 간주 되는 형태; 감염 또는 독 성 변화를 나타내지 않음
GB-134	비장: 조혈, 골수외, 다 초점, 최소 적색 속질 (GB-134-7, GB-134-8)  간: 미세육아종, 초점, 최소, 간세포 (GB-134-8)	EMH: 정상적으로 최소 내지는 적절한 정도로 관찰되며, 독성 변화 또 는 감염의 표시가 아닌 통상적인 우연한 발견으 로 간주됨  간: 간문맥계로부터 세균 성 사위령으로부터 간주 되는 형태; 감염 또는 독 성 변화를 나타내지 않음
GB-151	비장: 조혈, 골수외, 다 초점, 최소 내지는 적절 한 적색 속질 (GB-151-9, GB-151-10)	EMH: 정상적으로 최소 내지는 적절한 정도로 관찰되며, 독성 변화 또 는 감염의 표시가 아닌 통상적인 우연한 발견으 로 간주됨

[0939]

[0940]

도 108은 임의의 군 사이에서 발견되는 체중 증가에서의 유의적 차이가 존재하지 않는 것을 도시한다(전체 P>0.05).

[0941]

도 109는 임의의 군 사이에서 발견되는 유체의 소비에서의 유의적 차이가 존재하지 않는다는 것을 도시한다(전체 P>0.05).

[0942]

도 110은 메소골드 군 사이에서 그리고 GB-134 및 GB-151 군 사이에서의 대변에서 발견되는 Au의 양에서의 유의적 차이가 존재한다는 것을 도시한다(P<0.01). GB-134 및 GB-151 군 사이에서는 유의적 차이가 존재하지 않는다(P>0.05). 표 25에는 실제 기록한 결과를 도시한다.

[0943]

&lt;표 25&gt;

대변에서 발견되는 Au의 주당 평균 양  
처치군

주차	GB-134			GB-151		
	메소 (ppm)	(ppm)	(ppm)	메소 (ppm)	(ppm)	(ppm)
0	1.7286	0.5343	0.6871			
1	58.8611	24.3989	24.8668			
2	59.0330	19.1658	27.4792			
3	91.3662	15.9090	19.6045			
4	86.5076	18.4982	18.1742			
5	65.3942	20.3575	24.9802			

[0944]

도 111은 임의의 군 사이에서 소변에서 발견되는 금의 평균 양에서의 유의적 차이가 존재하지 않는다는 것을 도시한다(전체 P>0.05).

[0945]

&lt;표 26&gt;

소변에서 발견되는 Au의 주당 평균 양  
처치군

주차	GB-134			GB-151		
	메소 (ppm)	(ppm)	(ppm)	메소 (ppm)	(ppm)	(ppm)
0	0.0090	0.0240	0.0330			
1	0.1318	0.0821	0.0263			
2	0.1004	0.3453	0.0727			
3	0.4471	0.1518	0.1264			
4	0.1457	0.0920	0.0360			
5	0.1953	0.0261	0.0380			

[0946]

조직 샘플 및 혈액의 중성자 활성화 분석 측정을 위한 절차

[0947]

심장, 간, 비장, 신장, 뇌 및 혈액의 특정 샘플을 금 함유량에 대하여 분석하였다. 구체적으로, 중성자 활성화 분석을 사용하였다. 기기 중성자 활성화 분석(NAA)은 단일 샘플 중의 다수의 원소를 정확하게 측정하는 이의 감

도 및 이의 능력에 있어서 특히 강력하다. NAA는 샘플의 임의의 화학적 처리 또는 특수 화학적 제조를 필요로 하지 않아서 예를 들면 손실, 오염의 가능성 및 임의의 불완전 조직 샘플 용해를 최소로 한다.

[0950] NAA 방법은 폴리에틸렌 바이알 중의 조직 샘플을 평량하는 것을 포함한다. 불활성 물질을 각각의 바이알에 첨가하여 증발 손실을 방지하였다. 각각의 바이알의 바닥에 부착된 중성자속 모니터 및 바 코드로 고유한 방식으로 각각의 바이알을 식별하였다. 이를 바이알을 핵 반응기로부터 중성자를 사용한 조사를 위하여 1-피트 길이의 번들로 쌓았다. 번들은 무작위로 선택된 2종 샘플을 포함하며, 금 표준물(또는 기지의 농도의 금)을 번들내의 무작위 위치에서 삽입하였다.

[0951] 모든 번들을 유사한 방식으로 처리하였다. 번들을 핵 반응기에서 중석자속에 노출시켰다. 구체적으로, 번들을 핵 반응기의 코어에 약 45 분 동안 삽입시켰다. 수평속 변이가 존재하지 않도록 번들을 조사중에 회전시켰다. (수직속 변이는 개개의 속 모니터로 모니터하였다). 이러한 조사는 샘플중에 존재하는 임의의 금이 방사성을 떠게 되어, 에너지(또는 파장)가 금의 특징(예, Au 198, 411.8 keV)이 되는 투과 감마선의 형태로 방사선을 방출하기 시작한다.

[0952] 약 6일간의 봉과 기간후, 조사된 샘플을 계수 시스템에 적재하였다. 구체적으로, 각각의 조사 및 부분적으로 봉괴된 샘플을 고해상 동축 게르마늄 검출기를 사용하여 감마선 분광기에 이웃하게 배치하였다. 감마선을 각각의 샘플로부터 연속적으로 조사하고(금이 존재하는 한), 방사된 감마선과 검출기의 상호작용으로 입사 감마선 에너지에 비례하는 높이의 불연속 전압 파동을 생성하였다. 특수하게 개발된 멀티-채널 분석기는 그의 크기에 따른 검출기로부터의 전압 파동을 분류하며, 감마선 에너지 대 강도의 스펙트럼을 디지탈로 구성하였다. 계수 시간은 샘플당 약 45 분이다. 스펙트럼 피크 위치 및 면적을 라이브러리 표준물과 비교하여, 금을 정성적 그리고 정량적으로 확인하였다. 분석 결과를 하기 위해 명시하였다.

[0953] 하기 표 27과 관련하여, 도 112에는 마우스 기관 유형 및 식별된 마우스가 경구 소비하는 콜로이드를 막대 차트로 도시하였다. 각각의 콜로이드 식별 끝부분의 숫자는 구체적인 마우스를 지칭한다. 구체적으로, 2마리의 마우스 GB-151-4 및 GB-151-5로부터의 기관을 조사하였다. GB-151-4는 GB-151을 소비한 마우스 번호 4를 의미한다. 또 다른 마우스인 마우스 GB-134-3(예, 혼탁액 GB-134를 소비한 마우스 번호 3)로부터의 기관도 마찬가지로 조사하였다. 또 다른 마우스인 마우스, 마우스 번호 2(메소-2)로부터의 기관은 시판중인 콜로이드성 금을 소비하였다. 샘플 크기는 비교적 작았지만, 차이는 뚜렷하였다.

[0954] 금은 2종의 뇌 샘플인 GB-151-6 및 GB-134-3에서 검출되지 않았으며, 검출 한계는 각각 0.35 ppb 및 0.25 ppb 이었다. 혼탁액 샘플 GB-151-5 및 GB-134-3은 분석에 사용하기에는 불충분한 양이어서 분석하지 않았다.

[0955] <표 27>

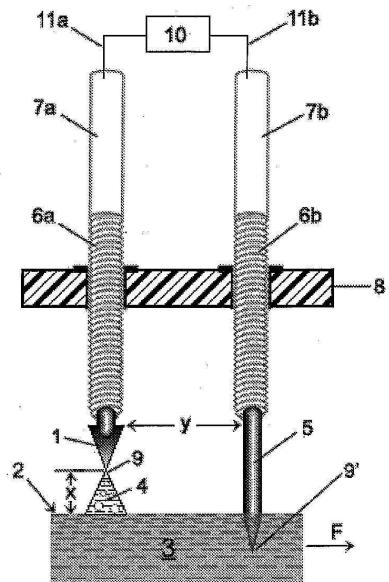
NAA에 의하여 측정한 상이한 조직 샘플 및 혼탁증의 콜드 농도

샘플 번호	샘플 중량(g)	콜드(증량%, ppb)
GB-151-4, -5 신장*	0.356	0.89 ± 0.187
GB-151-5 간	1.536	1.76 ± 0.107
GB-151-4, -5 비장*	0.213	1.74 ± 0.244
GB-151-4, -5, -5 신장*	0.661	2.54 ± 0.170
GB-151-4, -5 뇌*	0.889	0.73 ± 0.102
GB-151-6 신장	0.129	0.94 ± 0.329
GB-151-6 간	0.899	2.34 ± 0.140
GB-151-6 비장	0.093	4.00 ± 0.480
GB-151-6 혼액	0.386	1.06 ± 0.212
GB-151-6 R&L 신장	0.476	2.16 ± 0.203
GB-151-6 뇌	0.432	< 0.35
GB-134-3 신장	0.158	1.10 ± 0.275
GB-134-3 간	0.523	0.91 ± 0.146
GB-134-3 비장	0.118	1.14 ± 0.342
GB-134-3 R&L 신장	0.406	1.59 ± 0.191
GB-134-3 뇌	0.455	< 0.25
Meso-2 신장	0.145	1.67 ± 0.301
Meso-2 간	0.935	6.67 ± 0.254
Meso-2 비장	0.080	3.01 ± 0.572
Meso-2 R&L 신장	0.415	7.63 ± 0.351
Meso-2 뇌	0.400	0.74 ± 0.148
Meso-2 혼액	0.268	2.05 ± 0.287

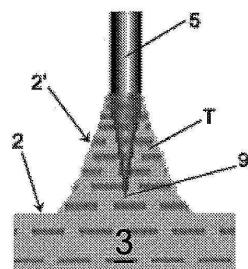
\* 2마리의 마우스로부터의 기관을 합하여 하나의 샘플을 만들었음

도면

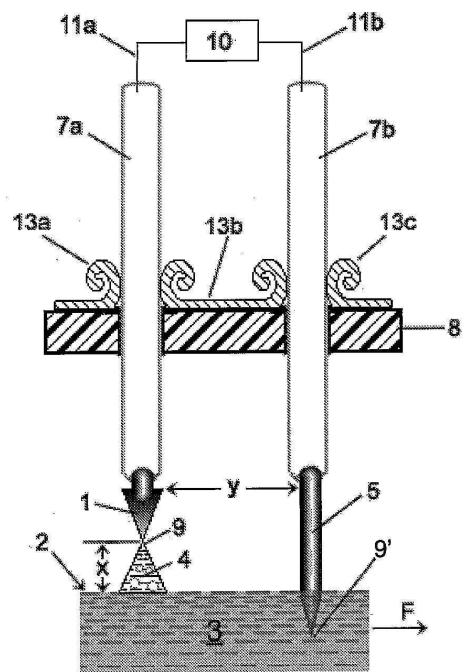
도면 1a



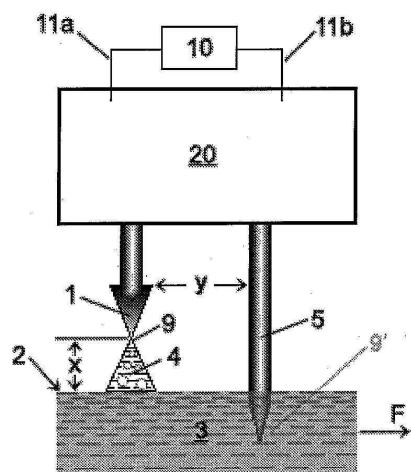
도면 1b



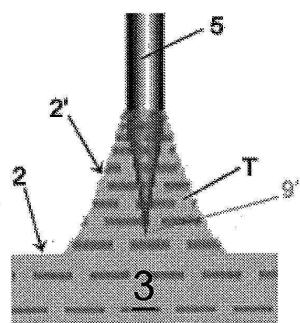
## 도면 1c



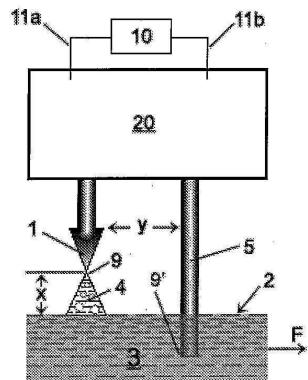
## 도면 2a



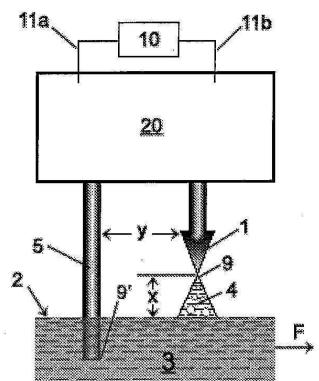
## 도면 2b



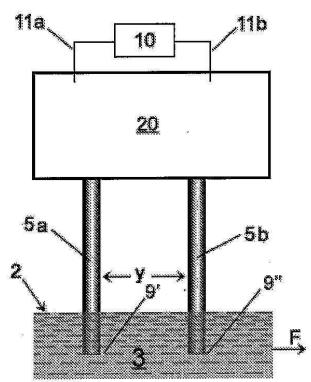
도면3a



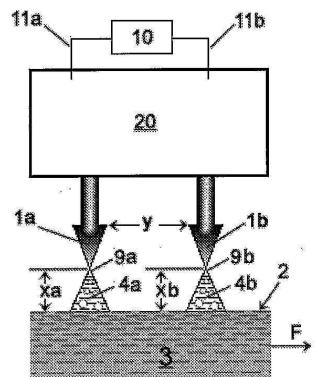
도면3b



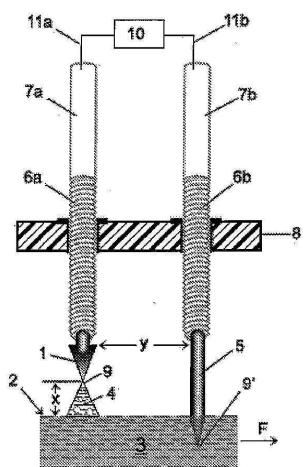
도면3c



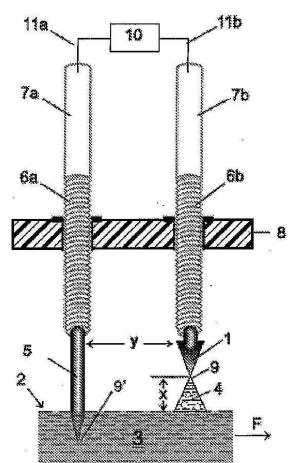
## 도면3d



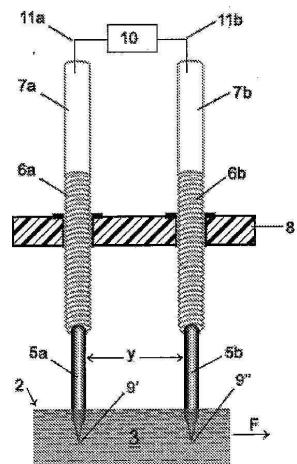
## 도면4a



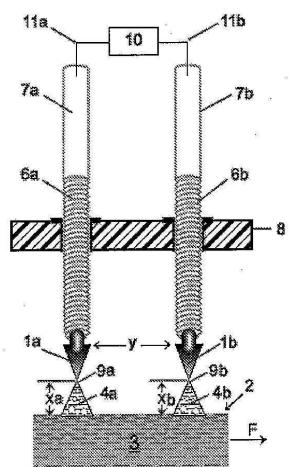
## 도면4b



도면4c



도면4d



도면5a



도면5b



도면5c



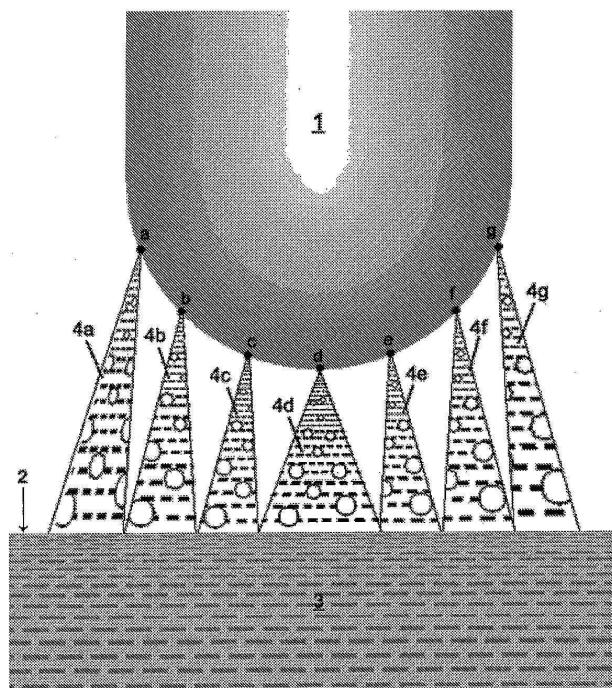
도면5d



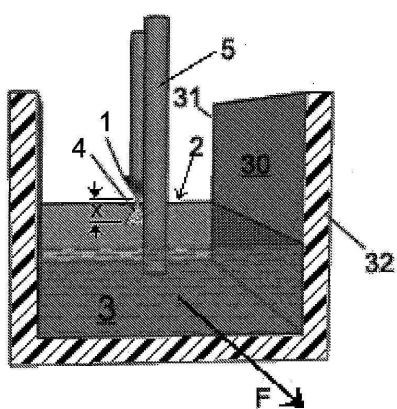
도면5e



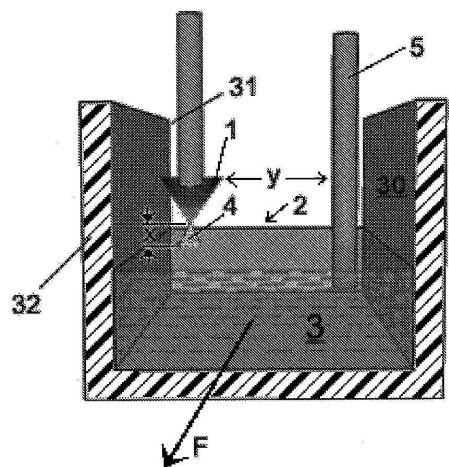
도면6



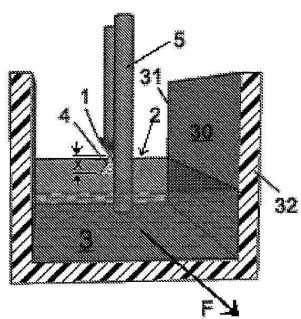
도면7a



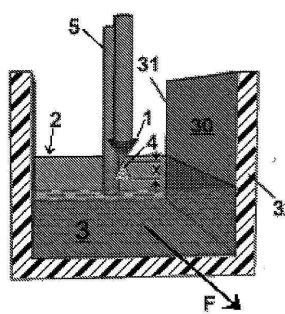
도면7b



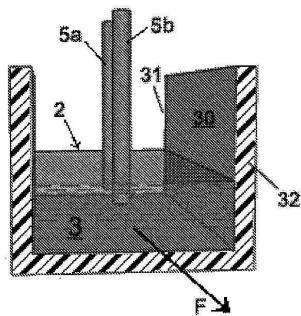
도면8a



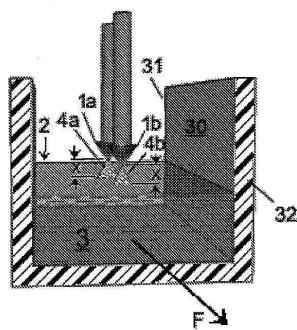
도면8b



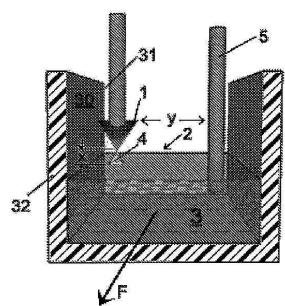
도면8c



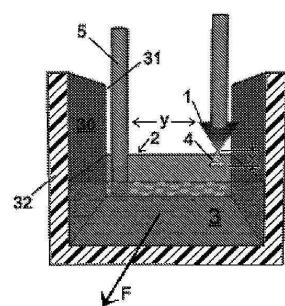
도면8d



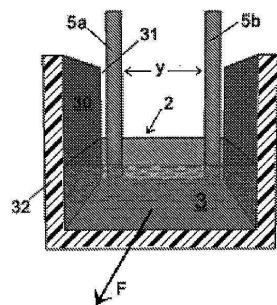
도면9a



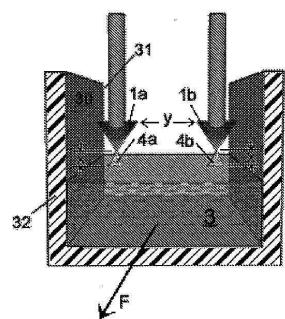
도면9b



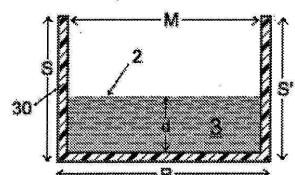
도면9c



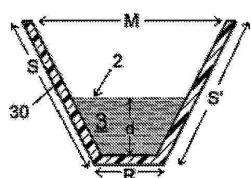
도면9d



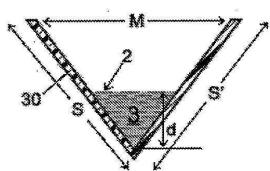
도면10a



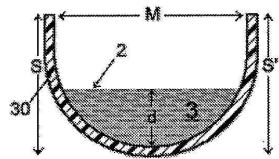
도면10b



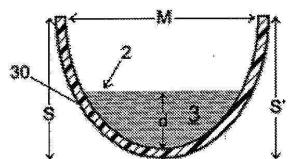
도면10c



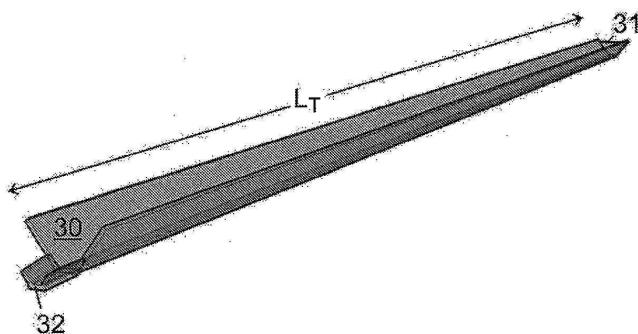
도면 10d



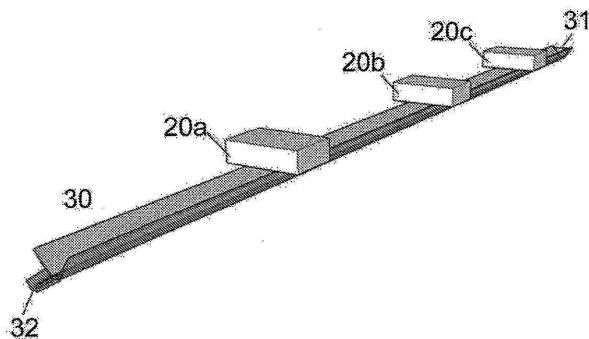
도면 10e



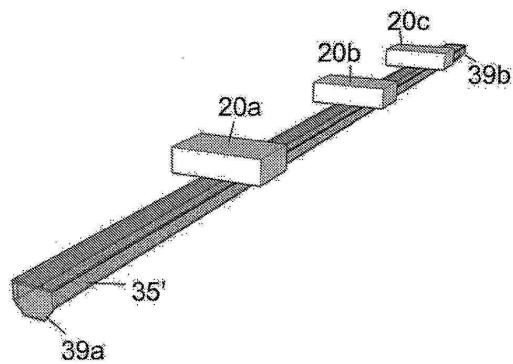
도면 11a



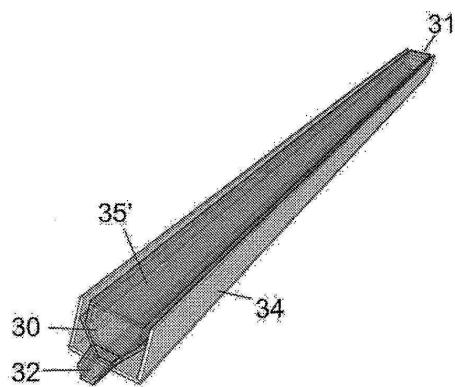
도면 11b



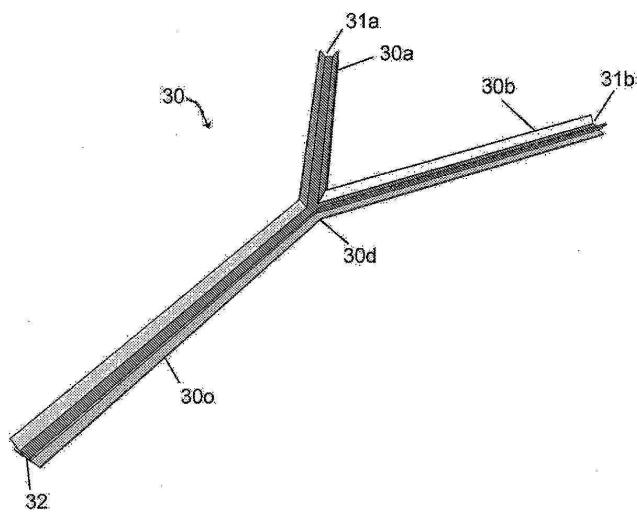
도면11c



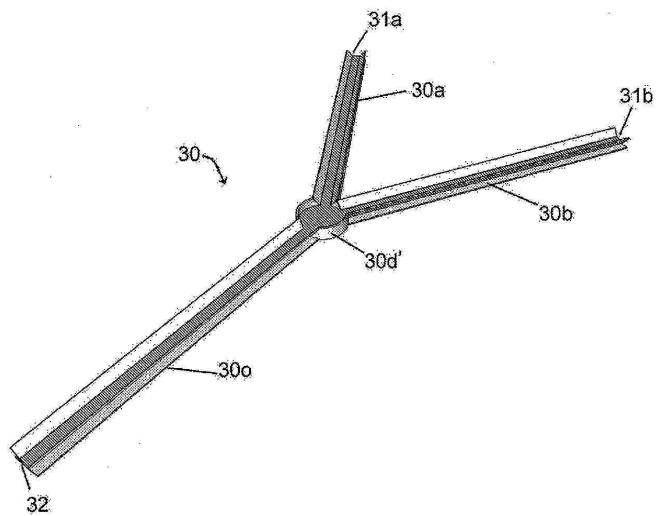
도면11d



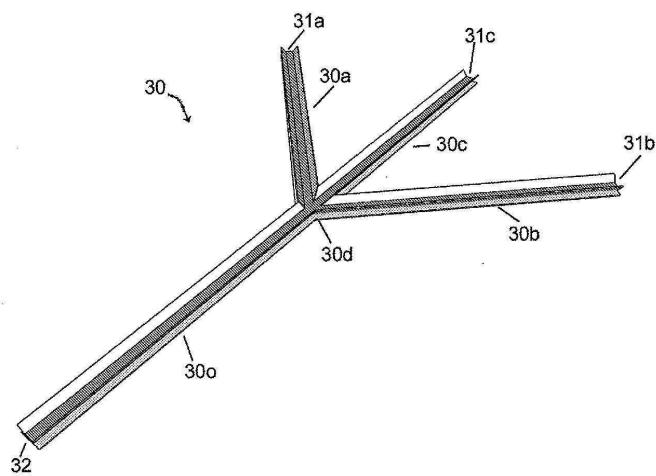
도면11e



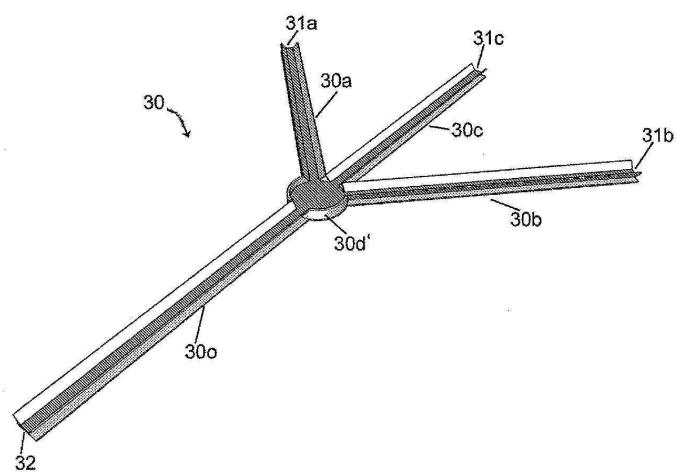
도면11f



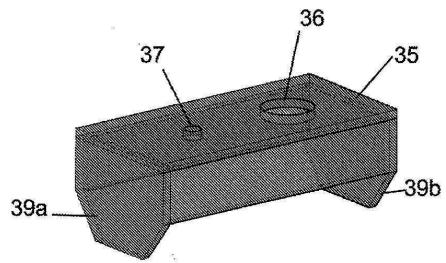
도면11g



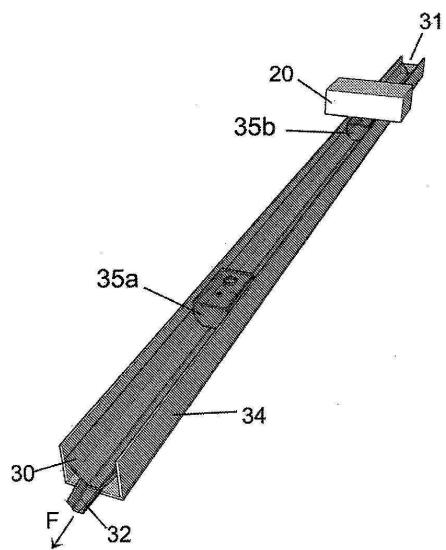
도면11h



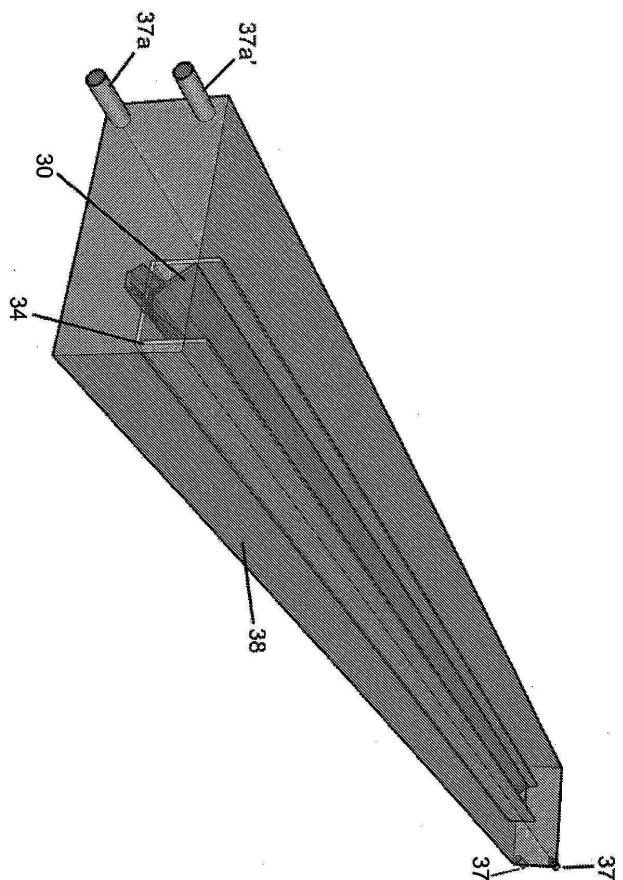
도면 12a



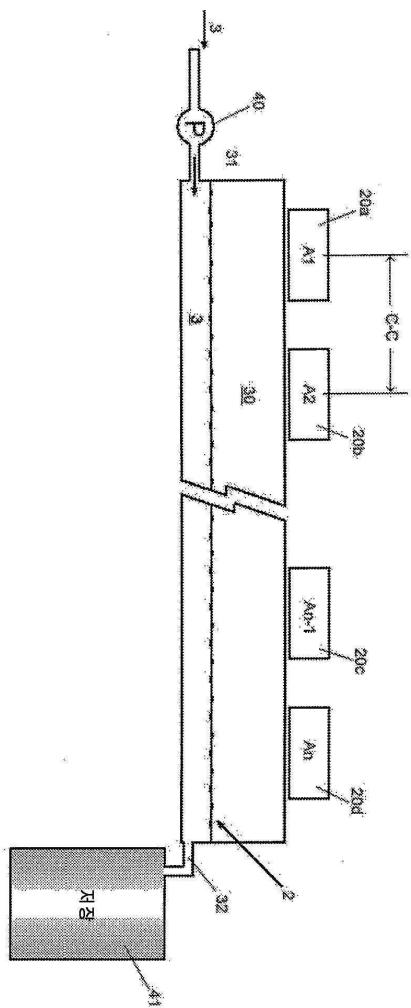
도면 12b



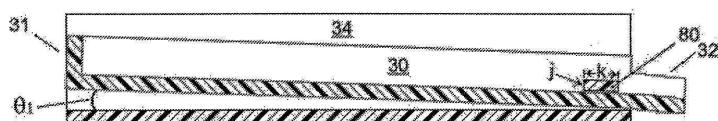
도면13



도면14



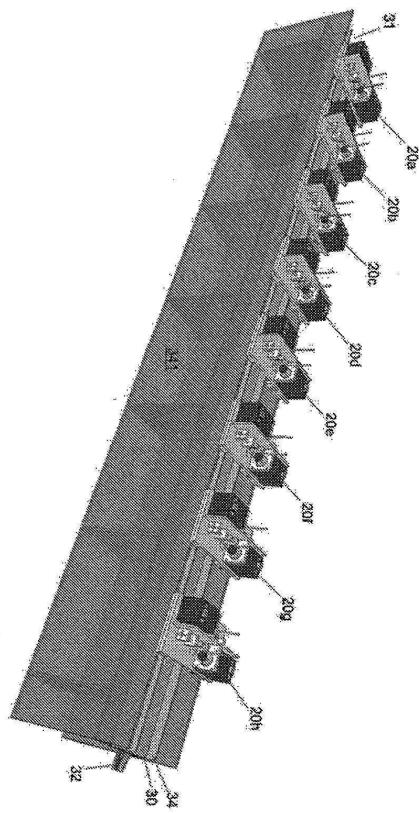
도면15a



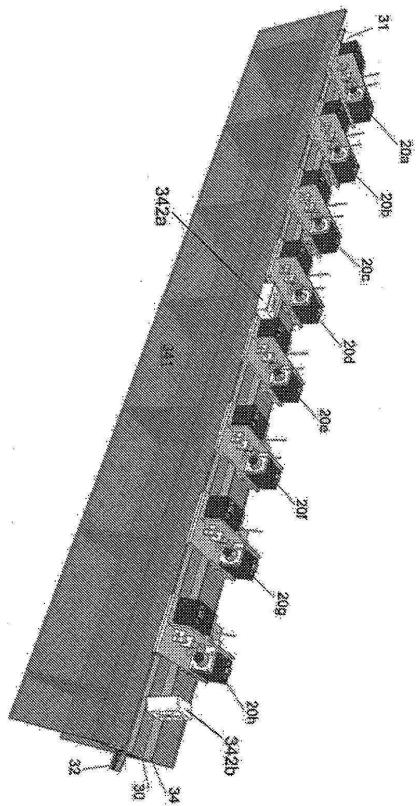
도면15b



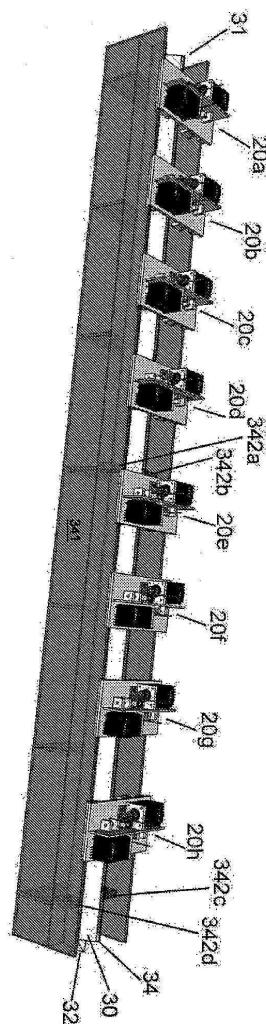
도면 16a



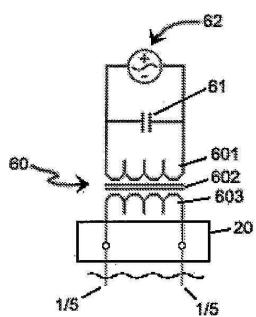
도면 16b



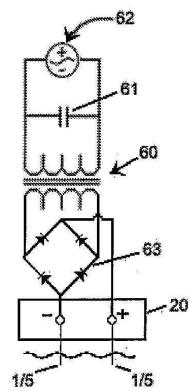
도면 16c



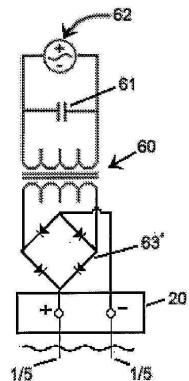
도면 16d



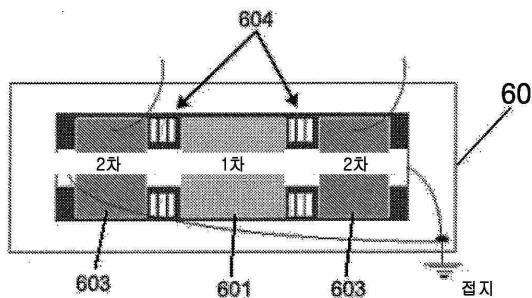
도면 16e



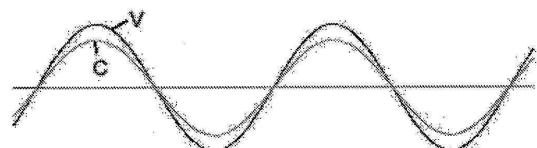
도면 16f



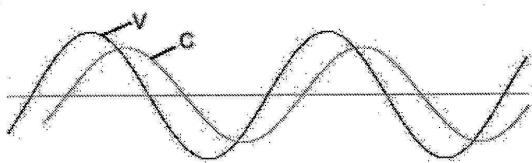
도면 16g



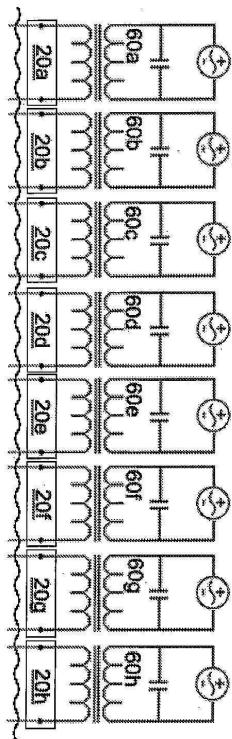
도면 16h



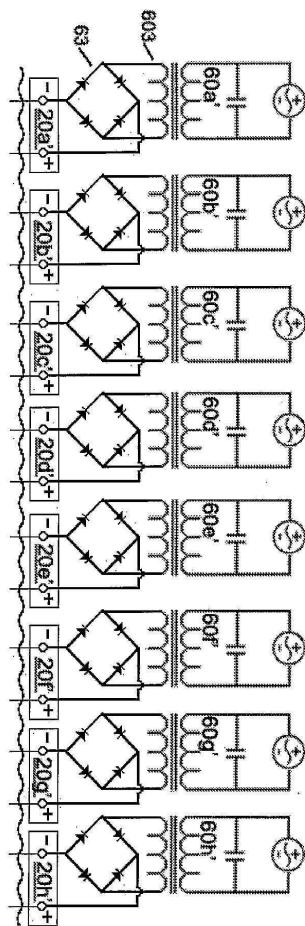
도면 16i



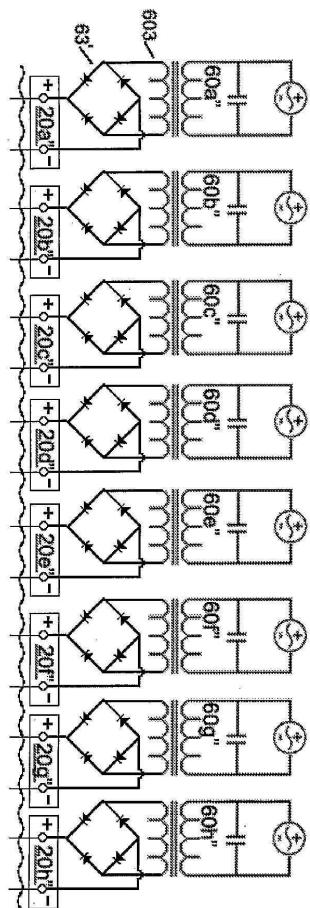
도면 16j



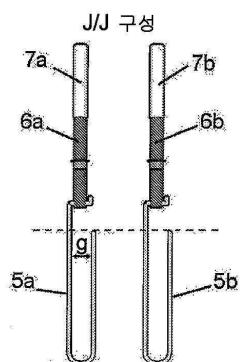
도면 16k



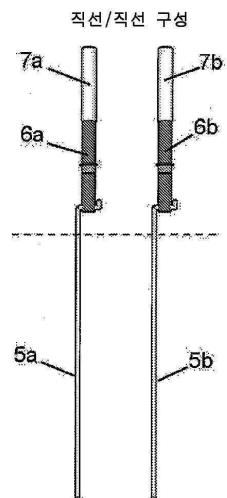
도면161



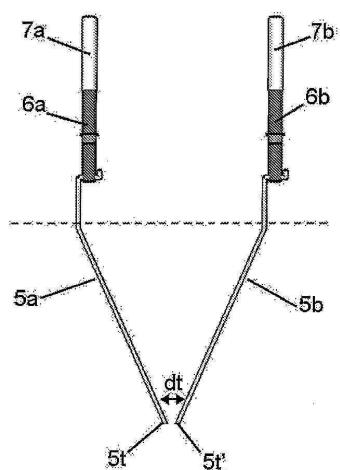
도면17a



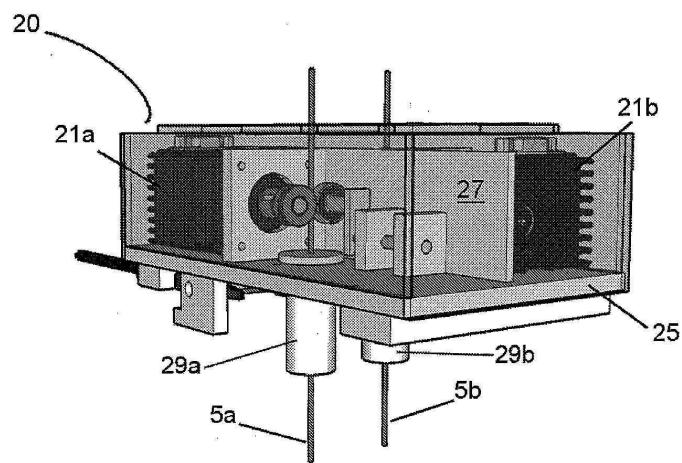
도면17b



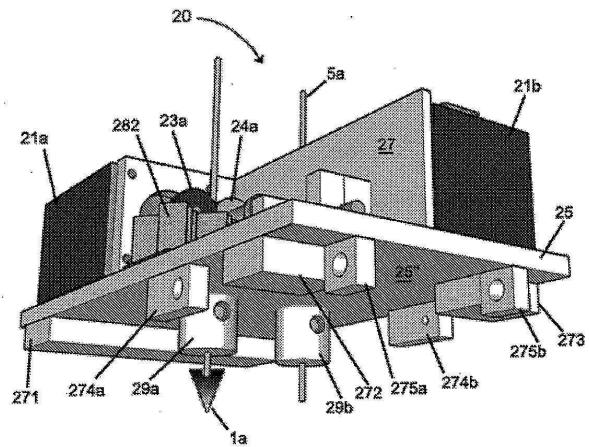
도면17c



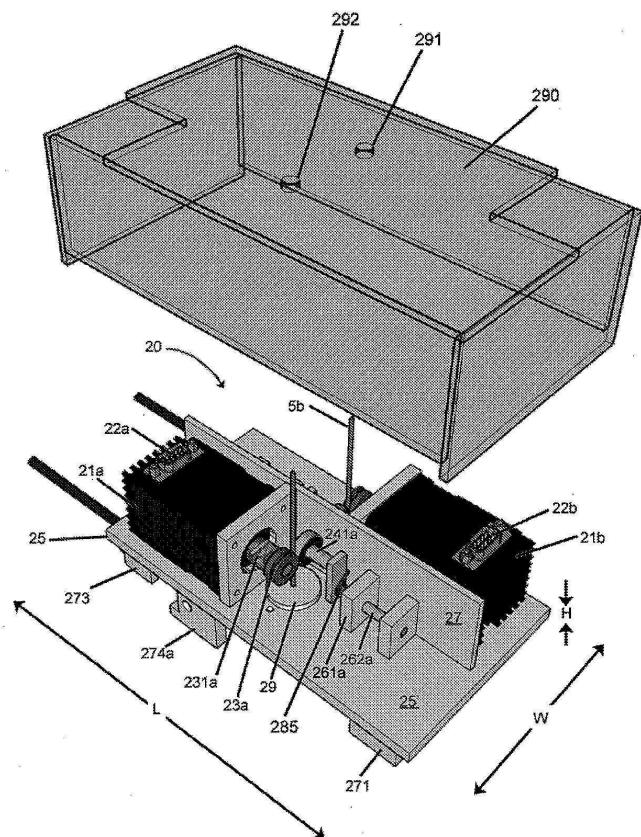
도면17d



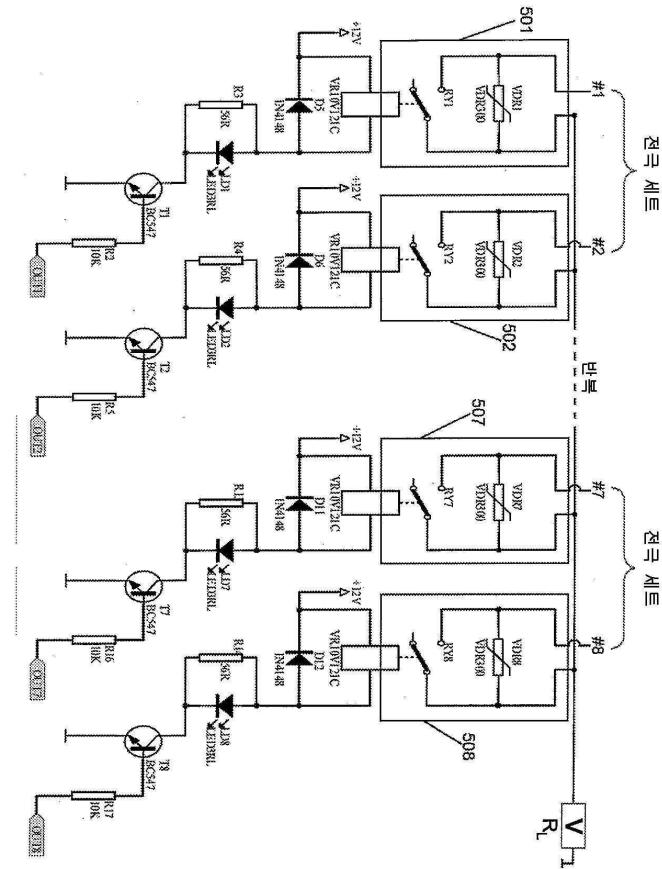
도면17e



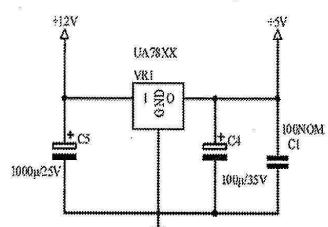
도면17f



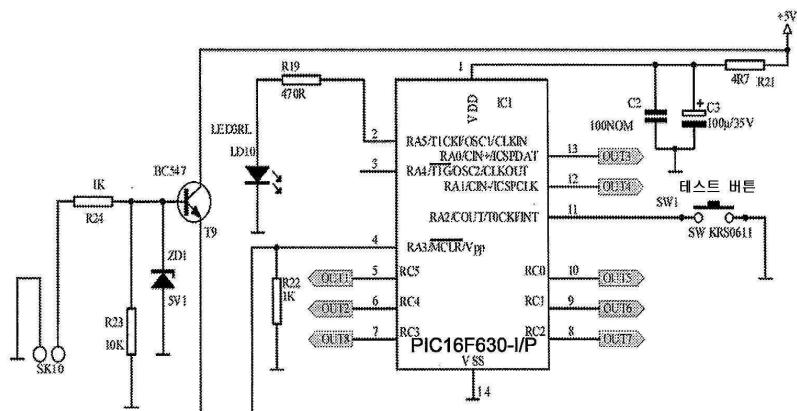
도면 17g



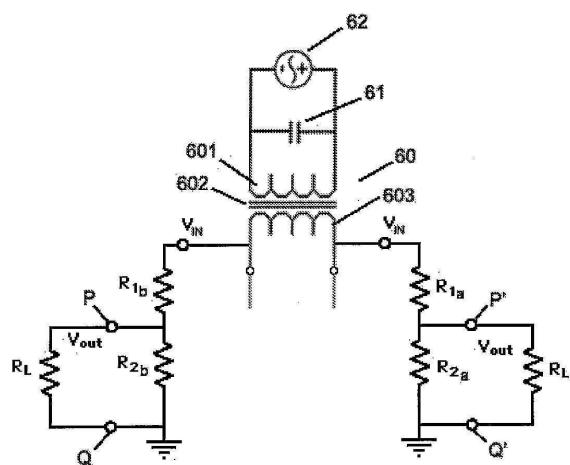
도면 17h



도면17i



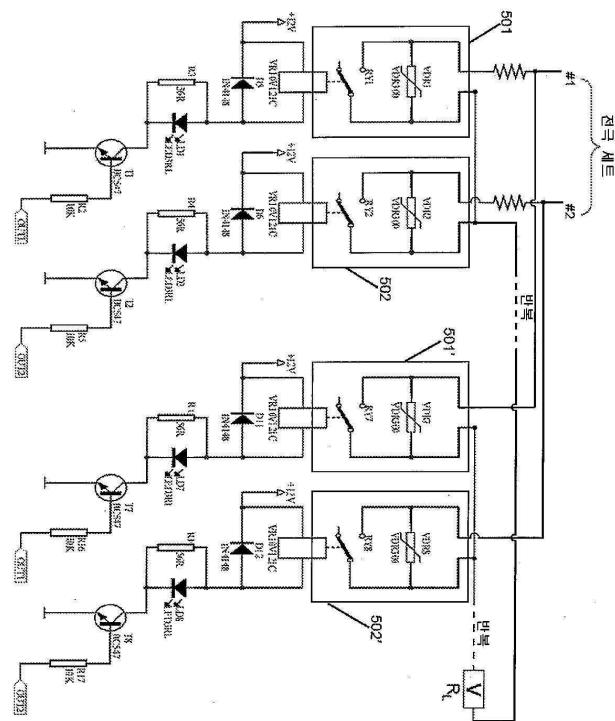
도면17j



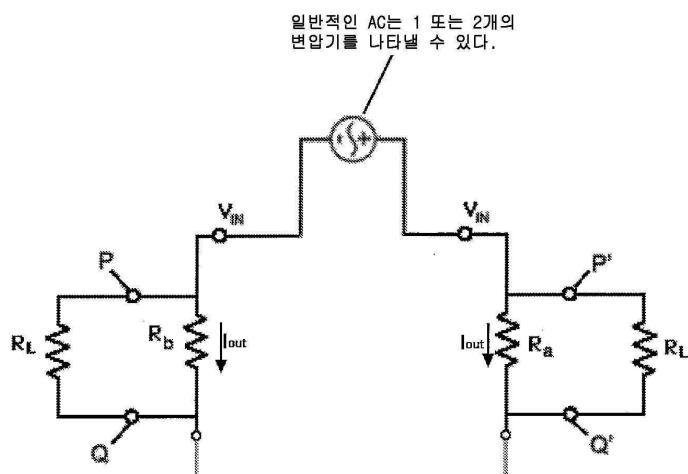
$$V_{out} = \frac{V_1(R_2 || R_L)}{(R_1 + R_2 || R_L)}$$

$R_L$  = 멀티미터의 10 M 오옴 입력 임피던스

도면 17k



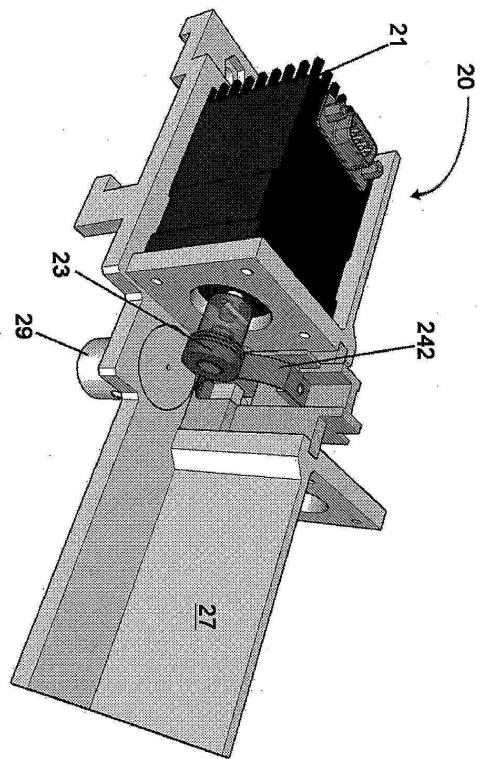
도면 17l



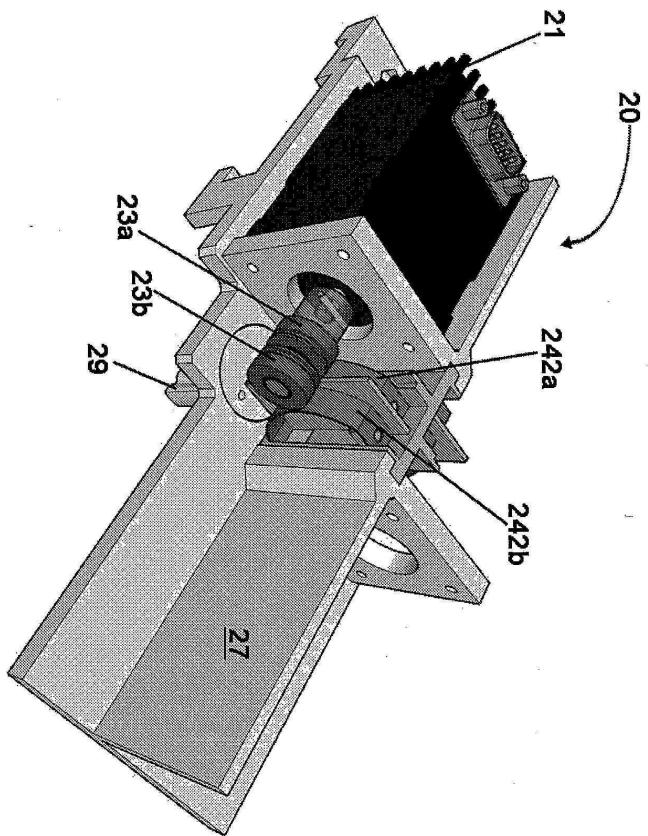
$$I_{out} = \frac{V_{out}}{(R||R_L)}$$

$R_{in}$  = 멀티미터의 10 M 오옴 입력 임피던스

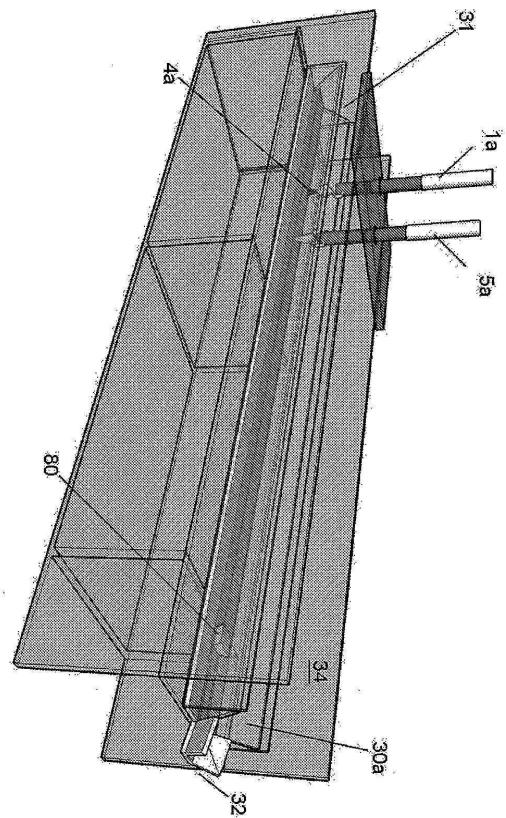
도면 17m



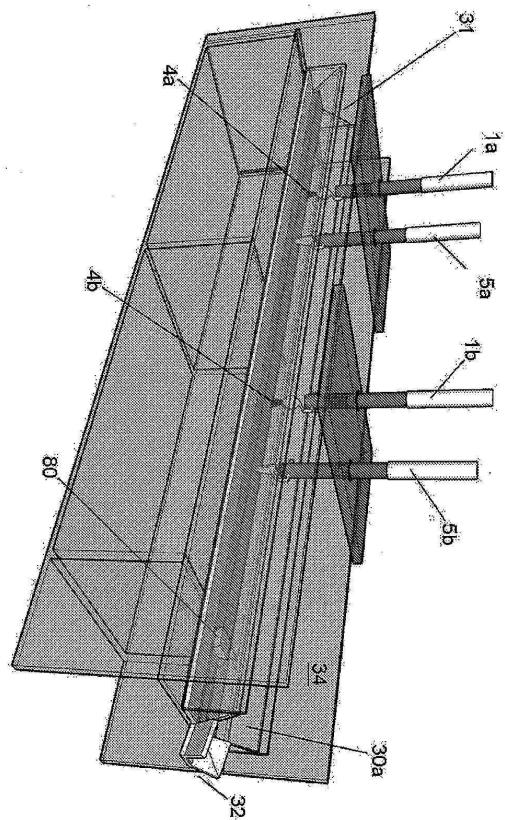
도면 17n



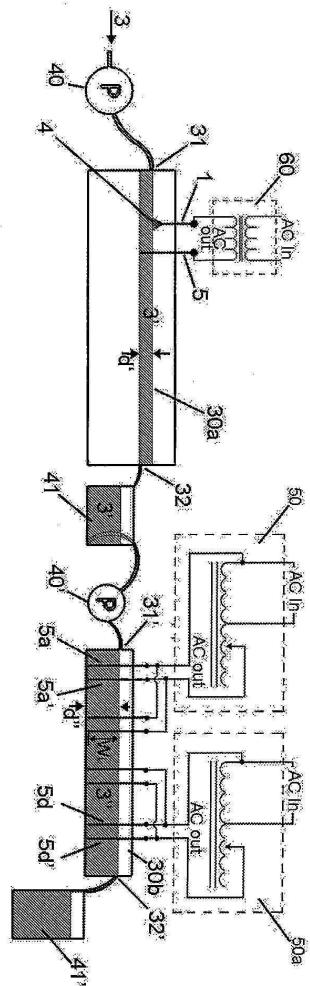
도면 18a



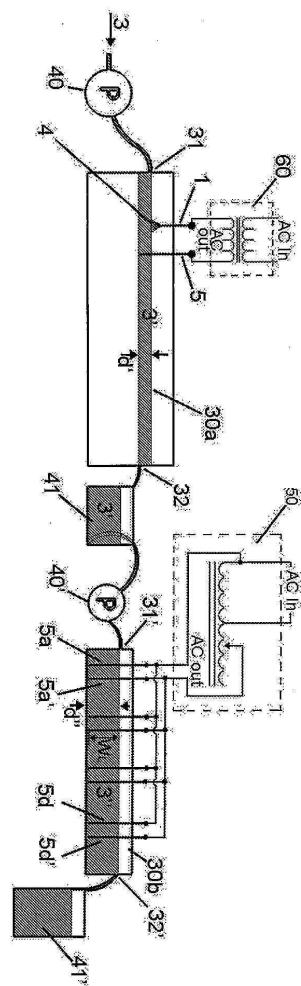
도면 18b



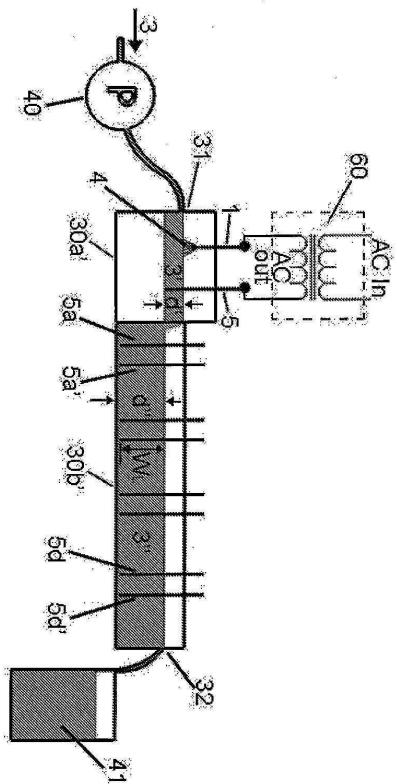
도면 19a



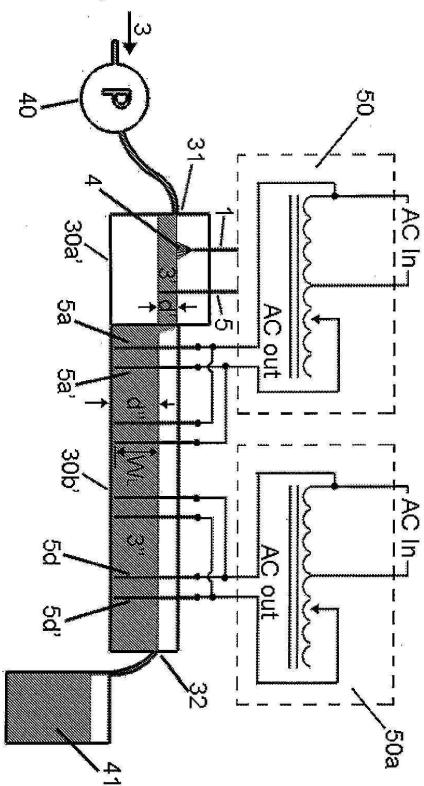
도면 19b



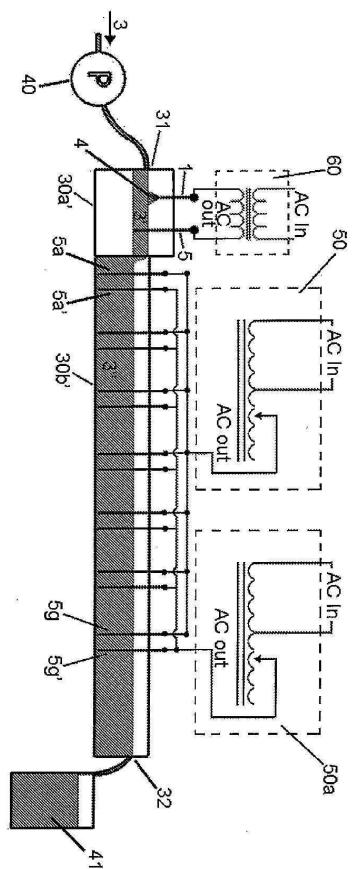
도면20a



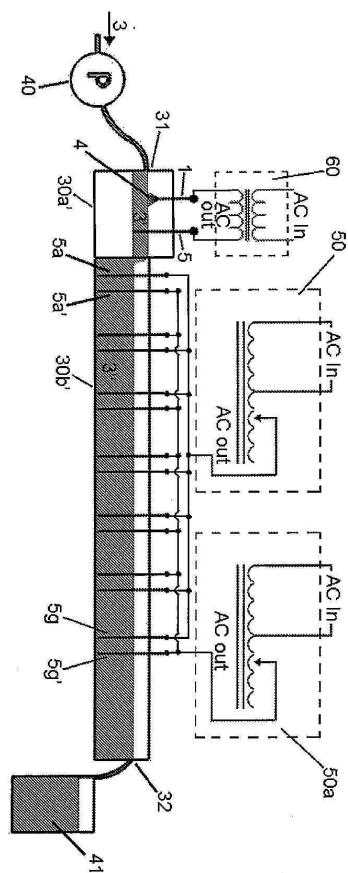
도면20b



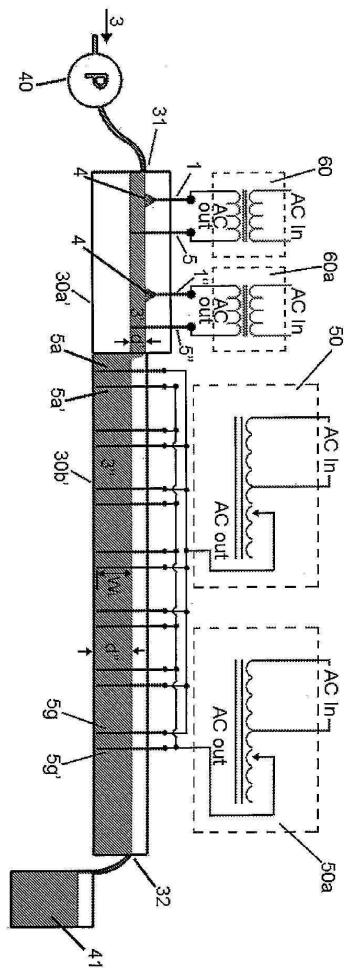
도면20c



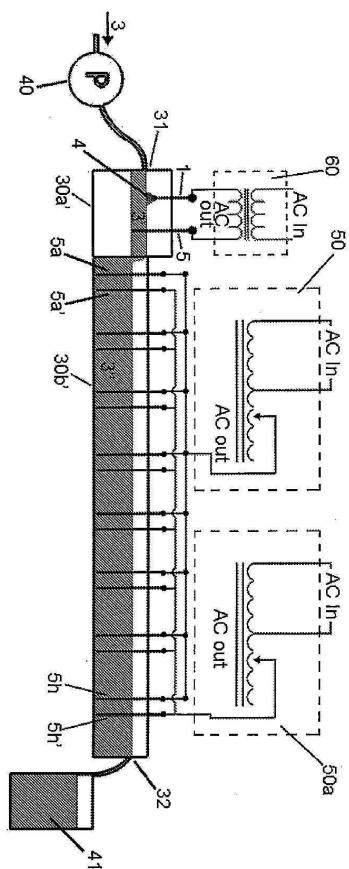
도면20d



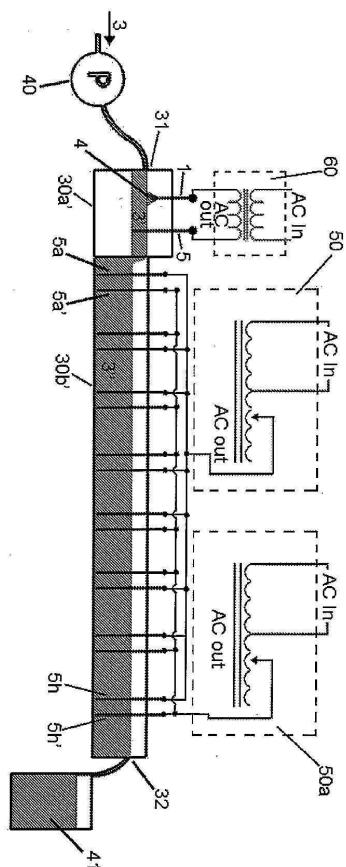
도면20e



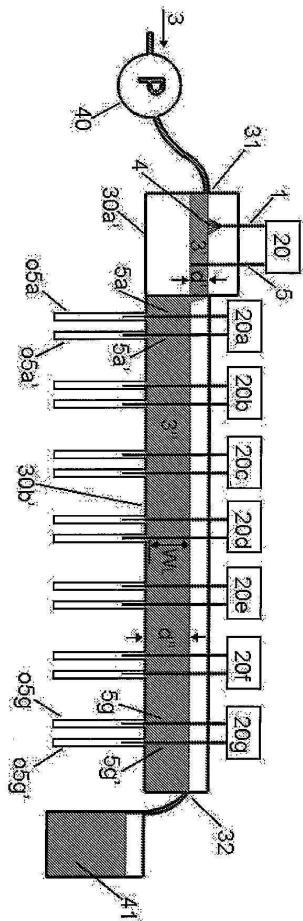
도면20f



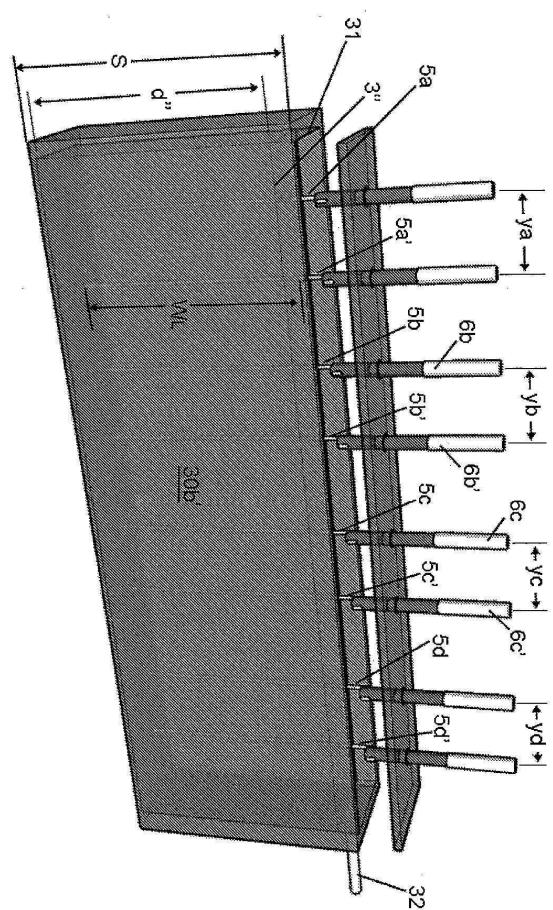
도면20g



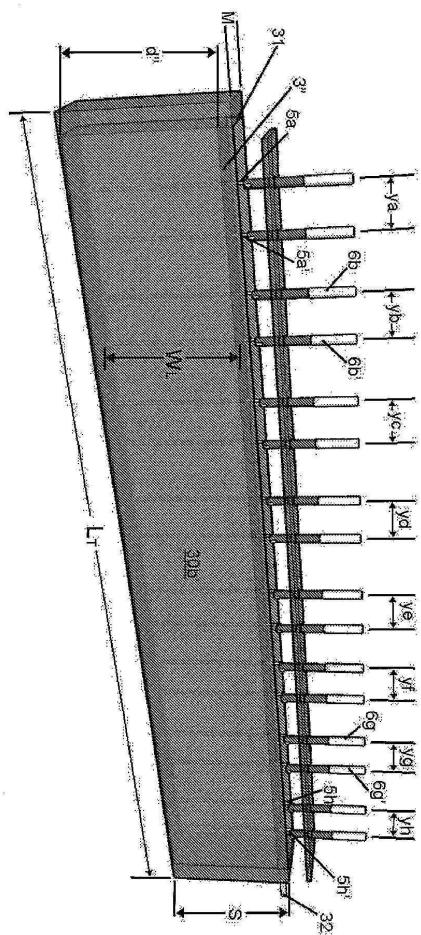
도면 20h



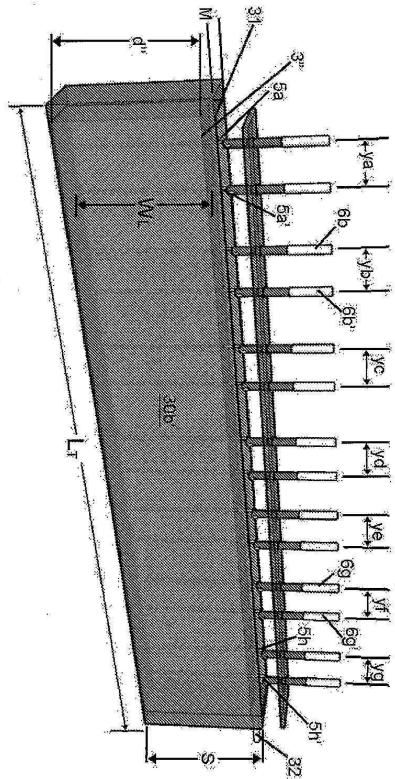
도면21a



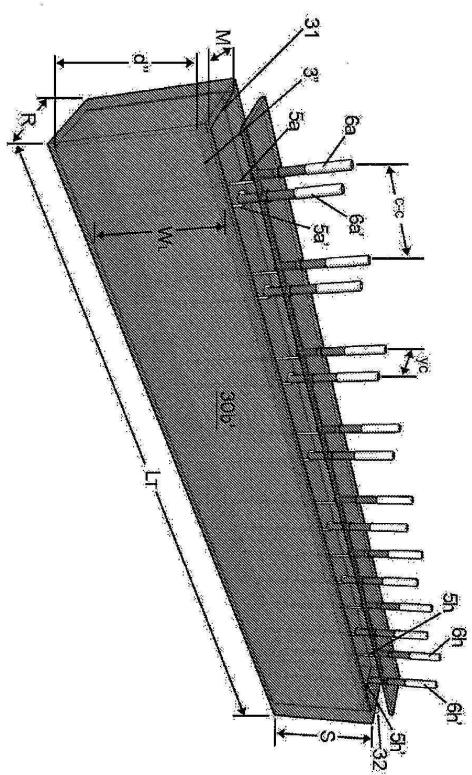
도면 21b



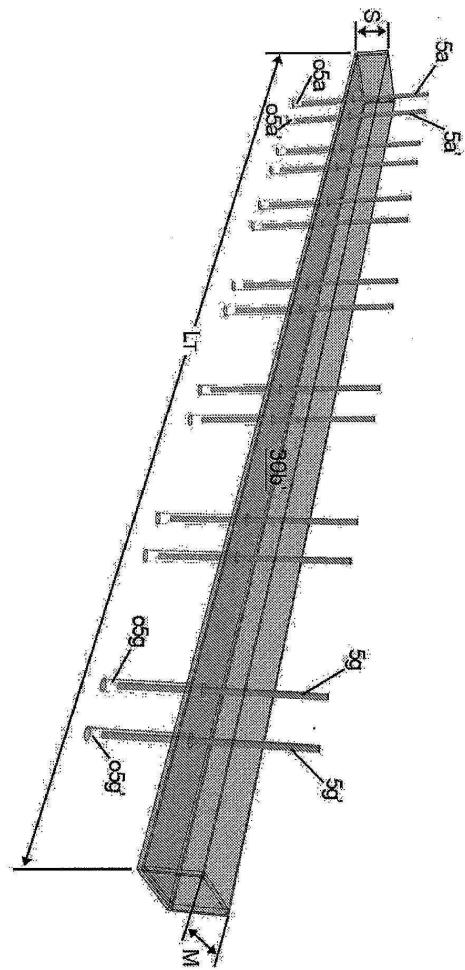
도면21c



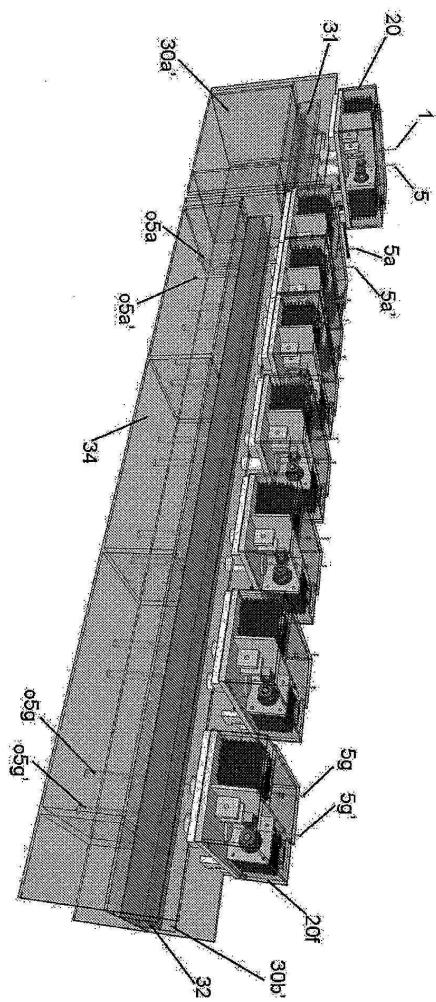
도면21d



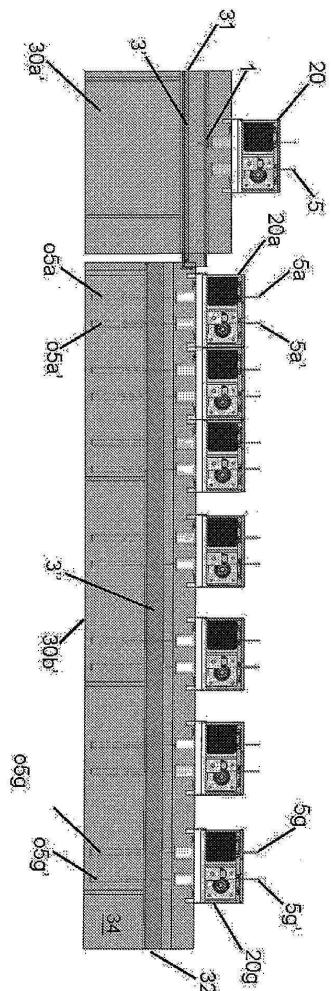
도면 21e



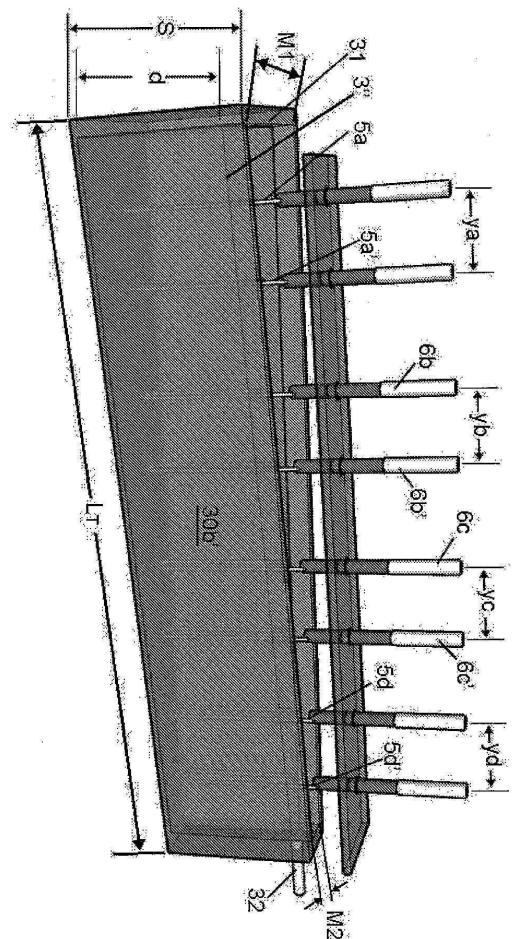
도면21f



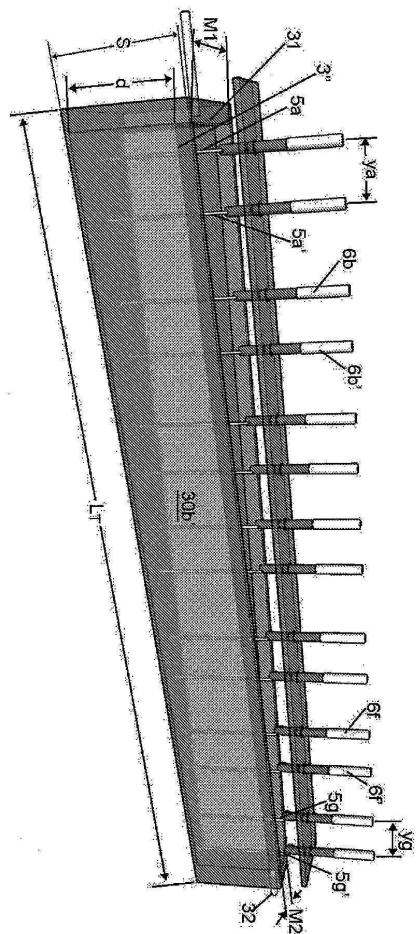
도면21g



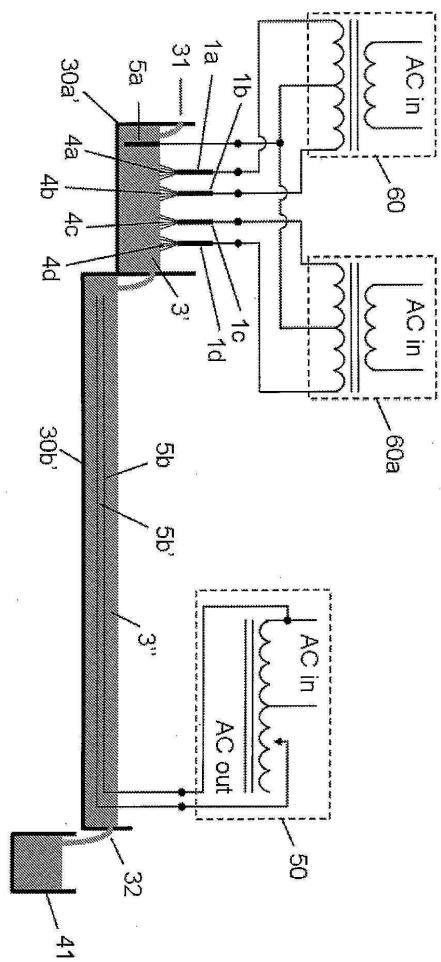
도면22a



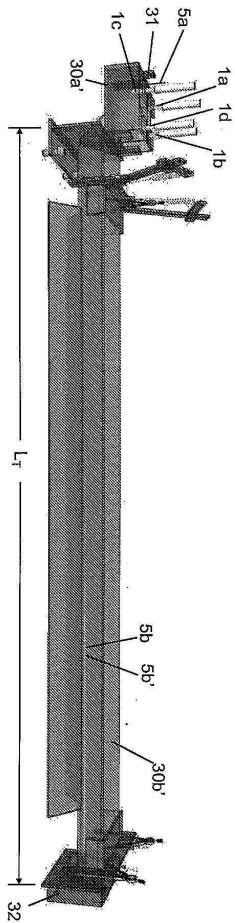
도면 22b



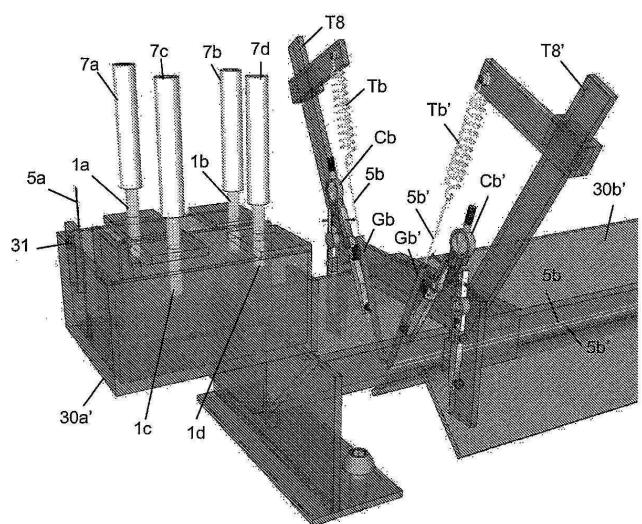
도면23a



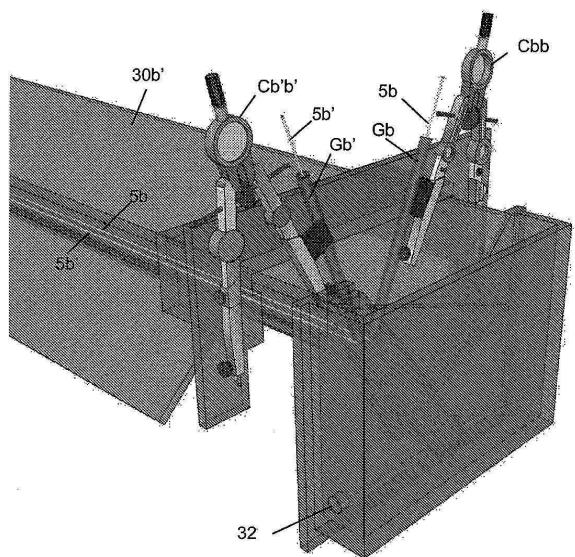
도면23b



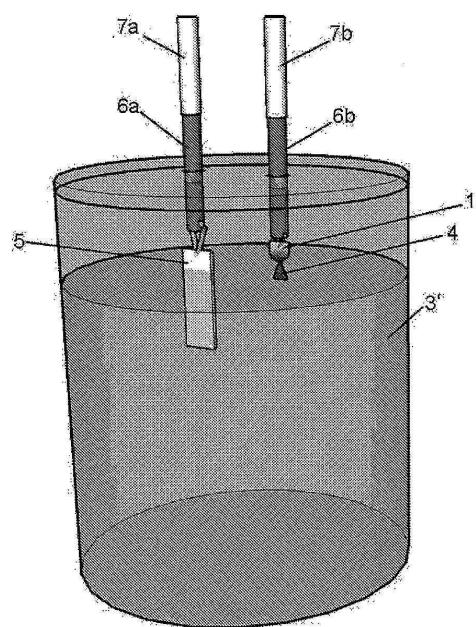
도면23c



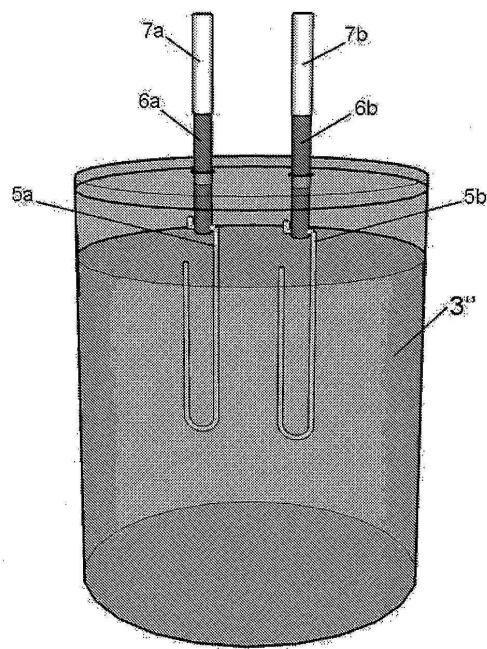
도면23d



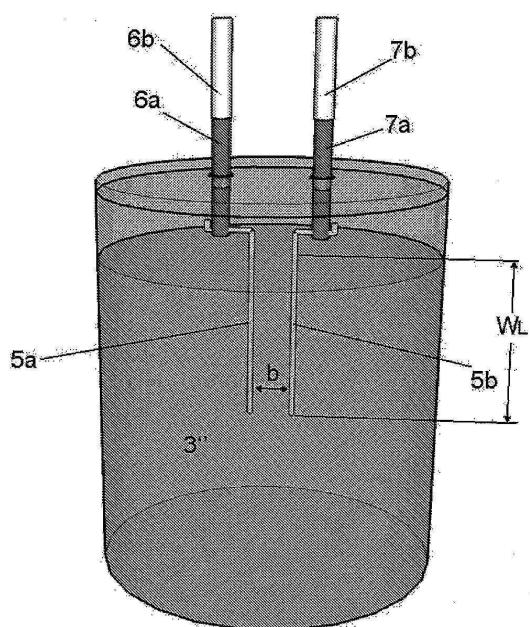
도면24a



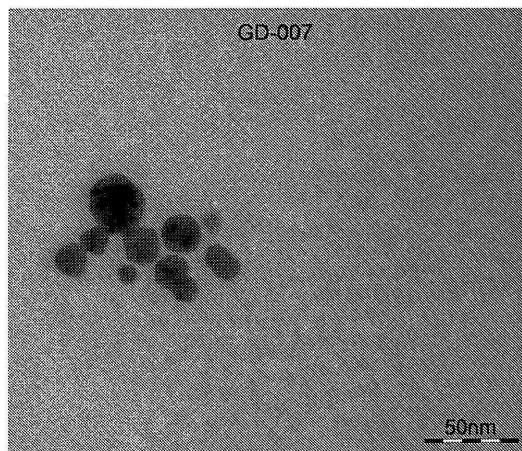
도면24b



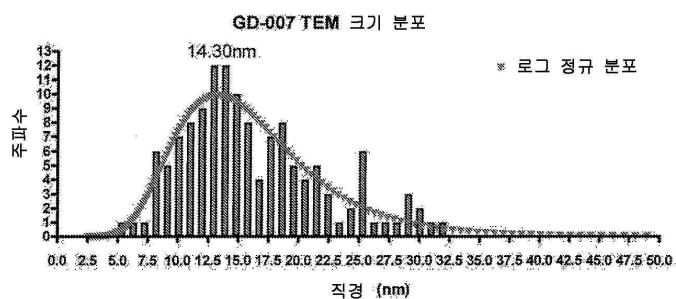
도면24c



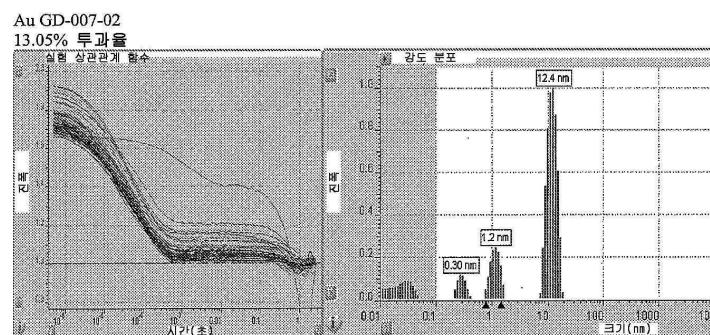
도면25a



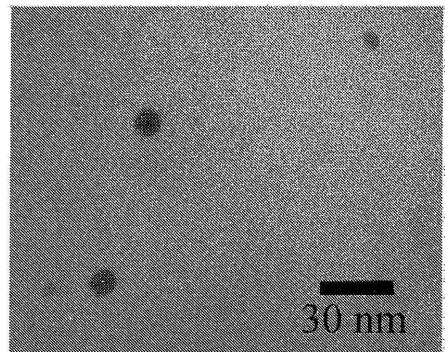
도면25b



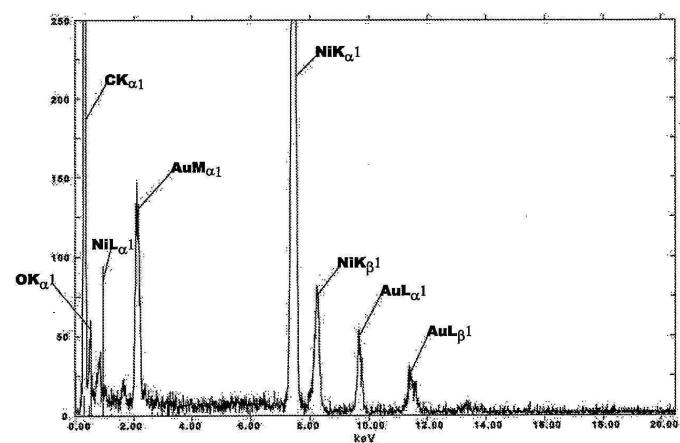
도면25c



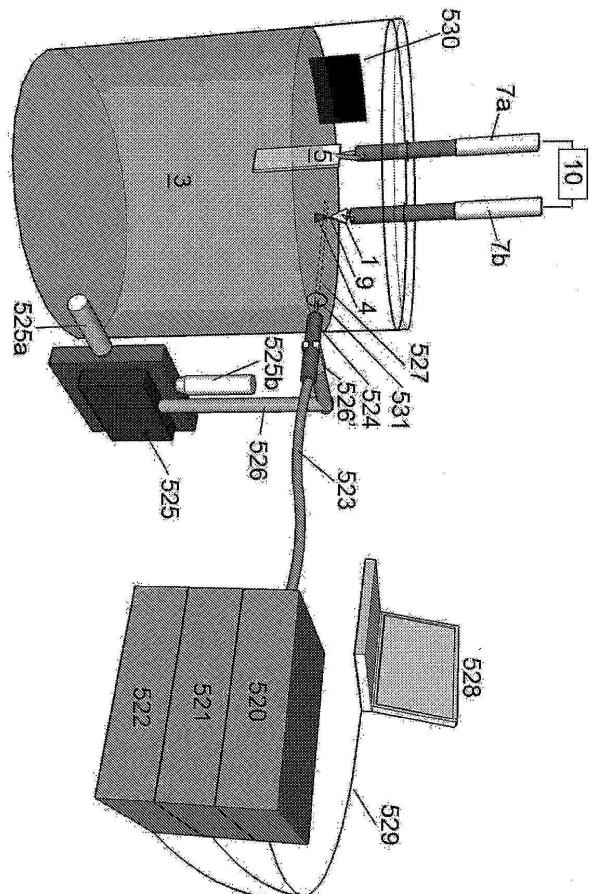
도면25d



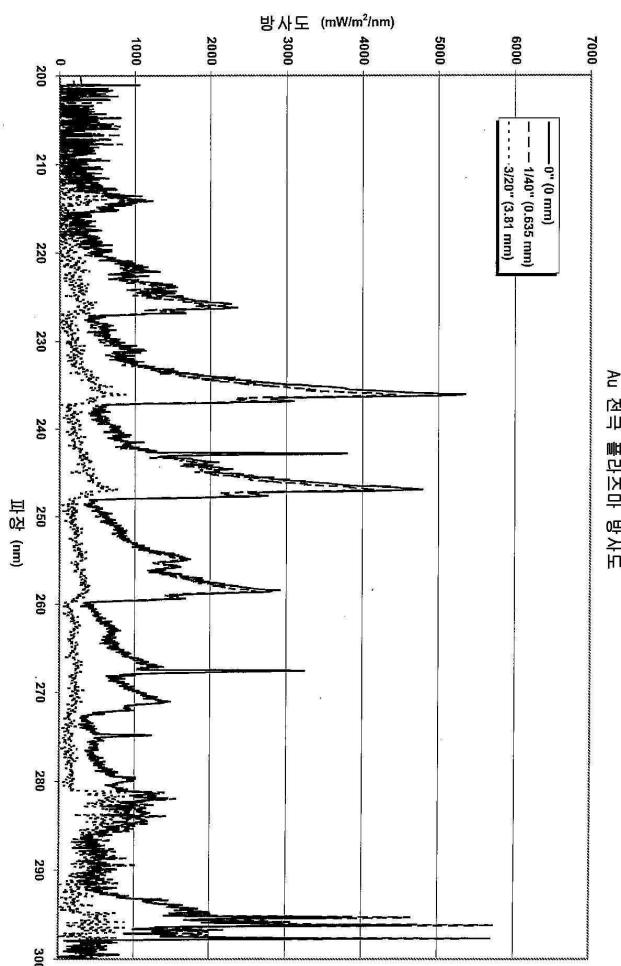
도면25e



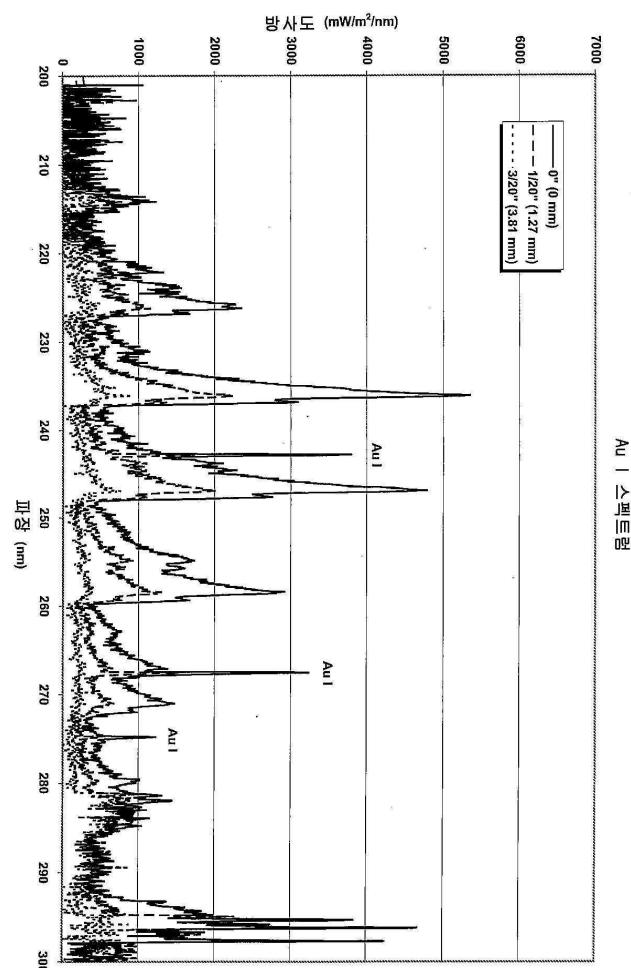
도면25f



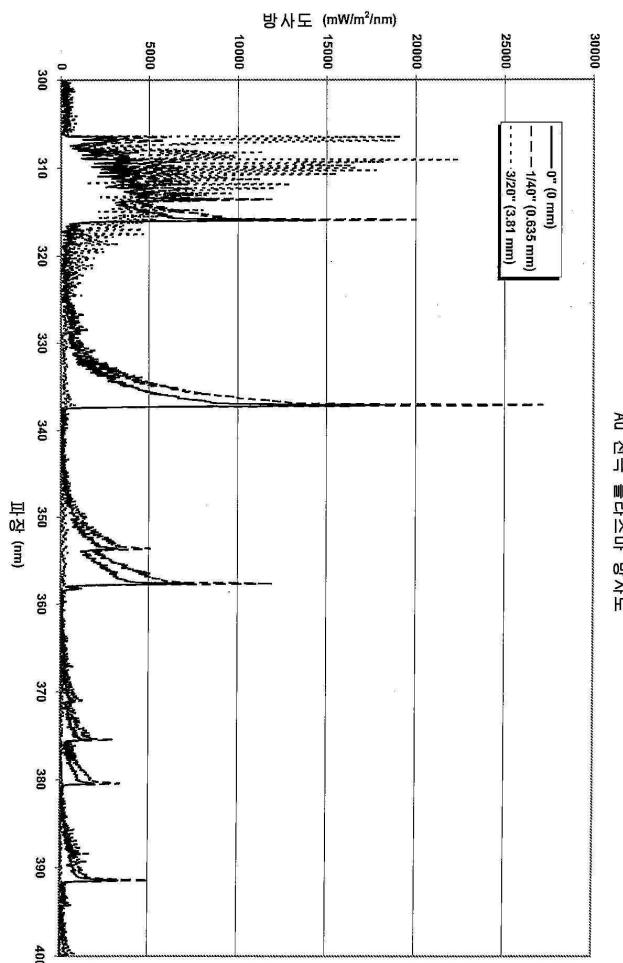
도면25g



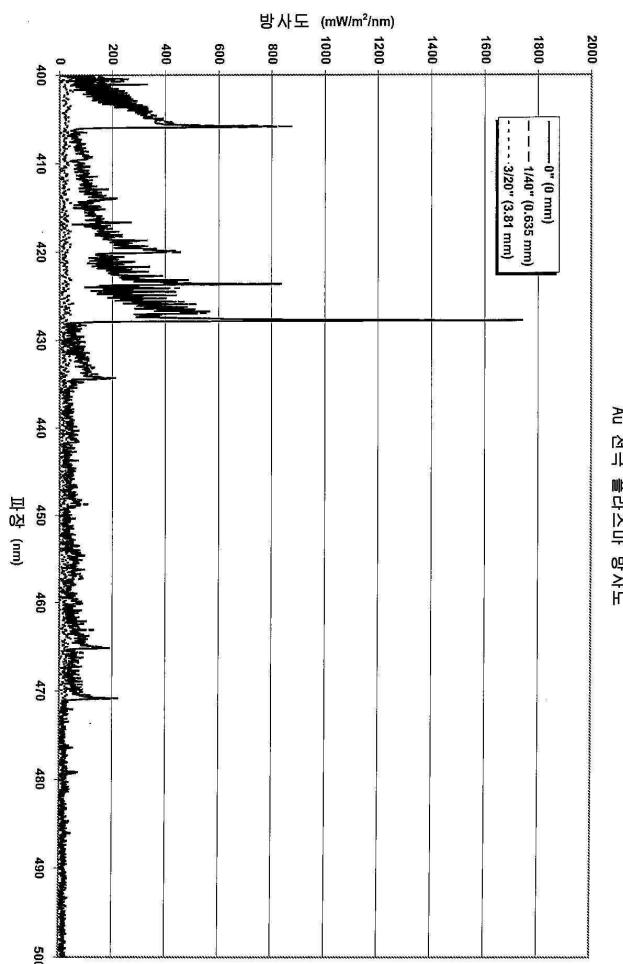
도면25h



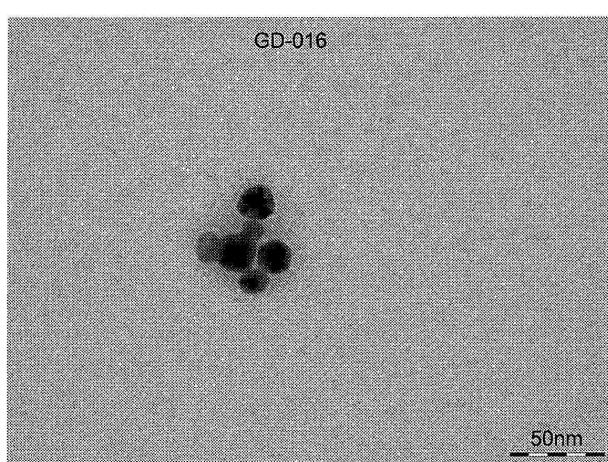
도면25i



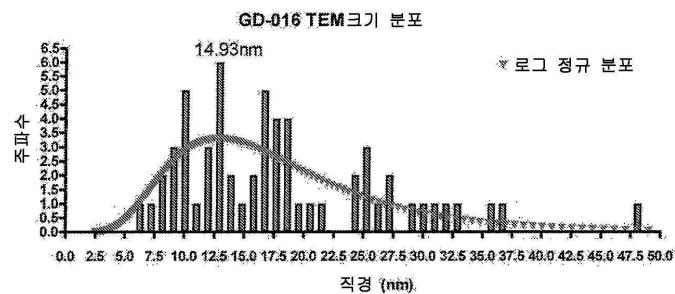
도면25j



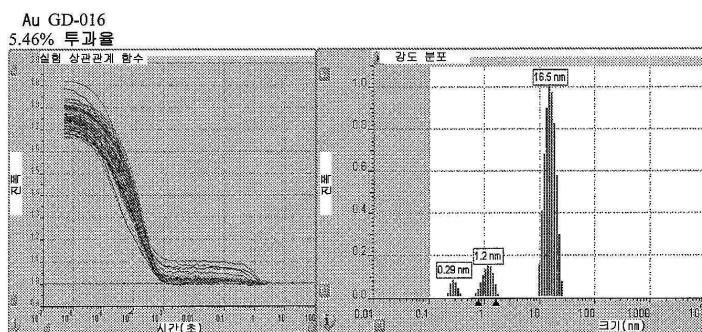
도면26a



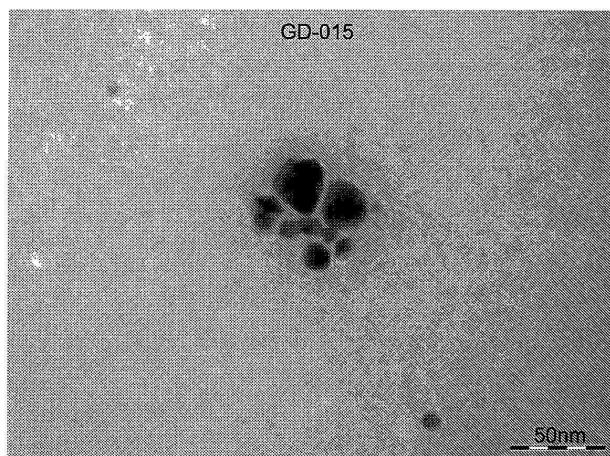
도면26b



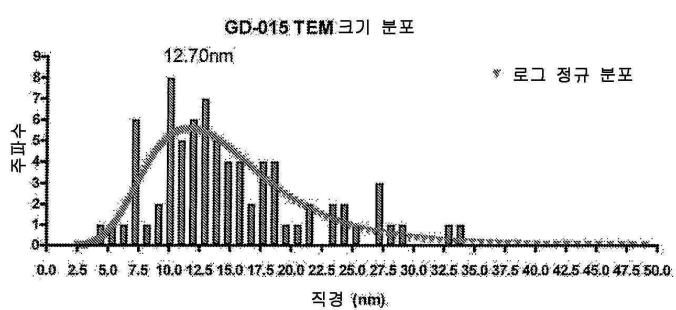
도면26c



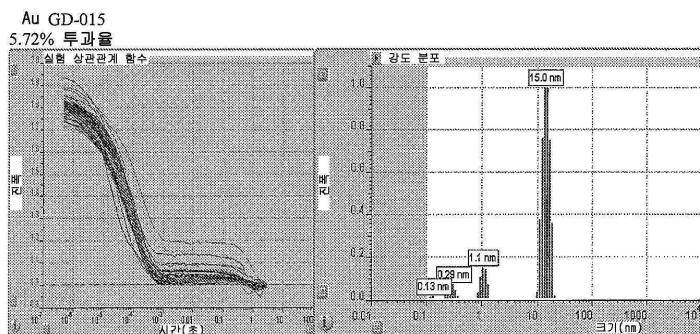
도면27a



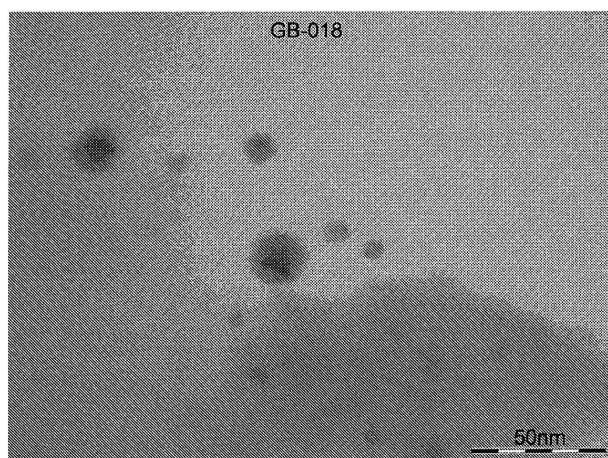
도면27b



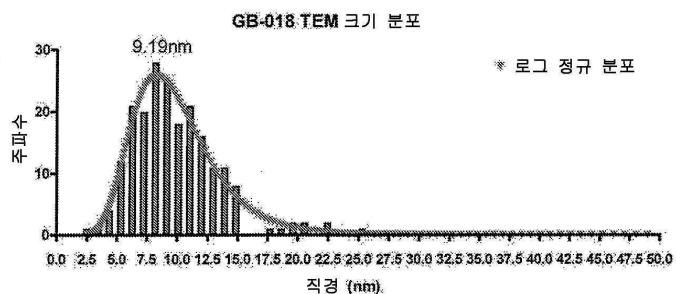
도면27c



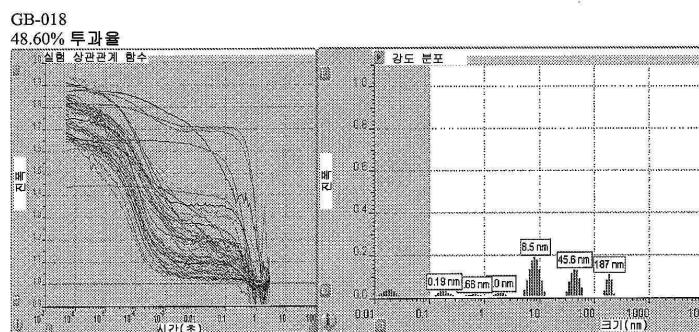
도면28a



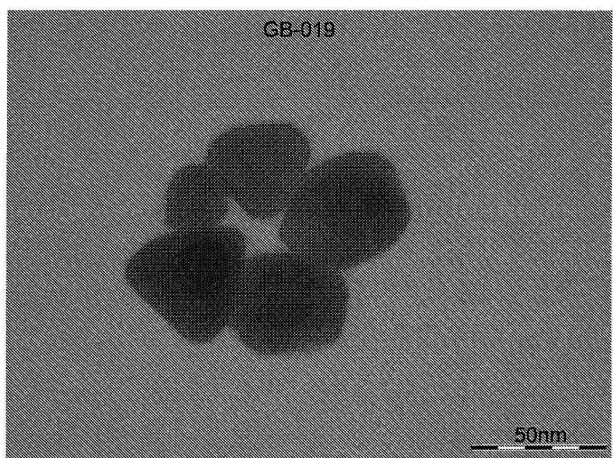
도면28b



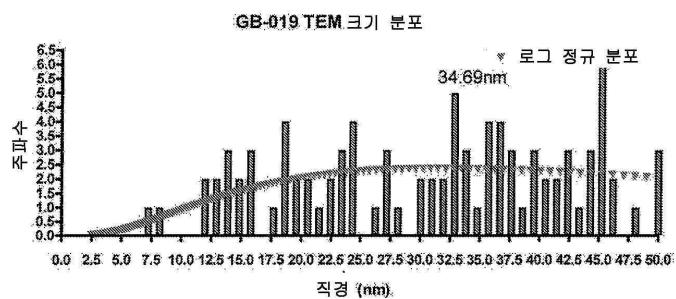
도면28c



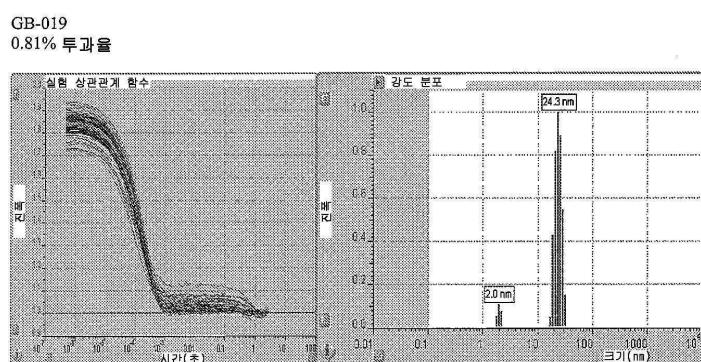
도면29a



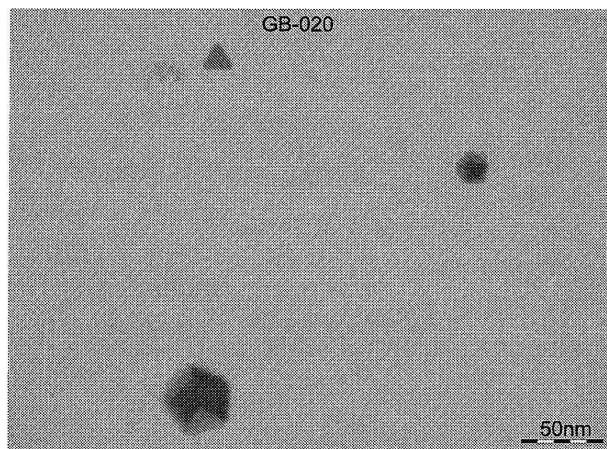
도면29b



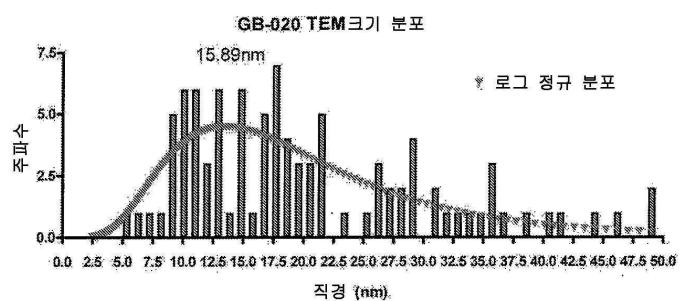
도면29c



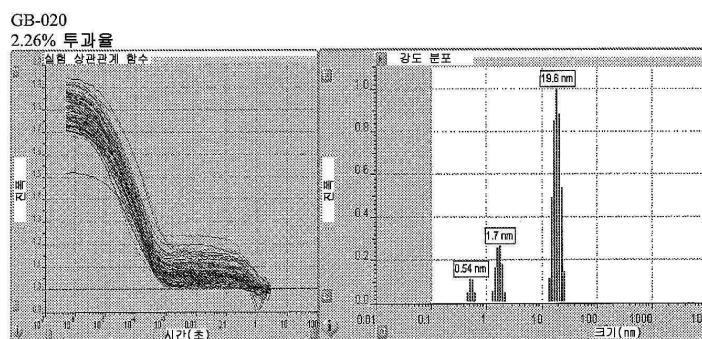
도면30a



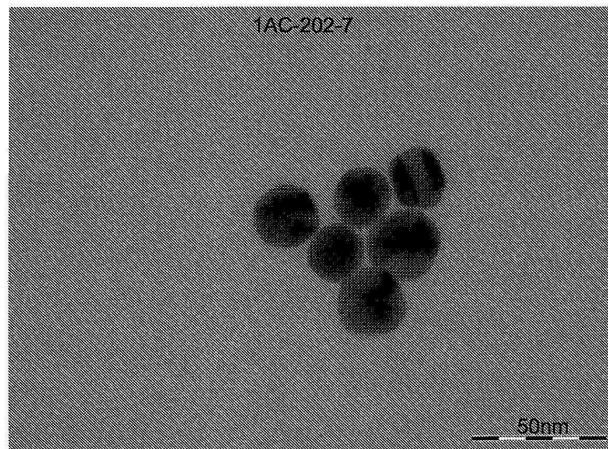
도면30b



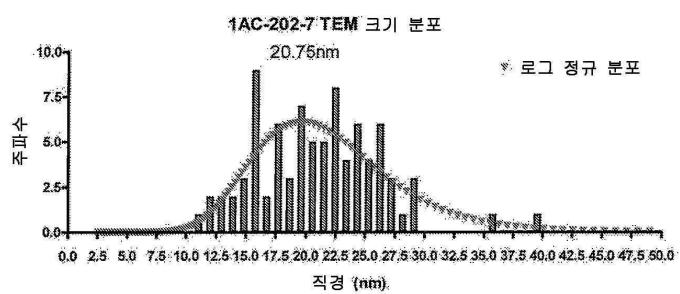
도면30c



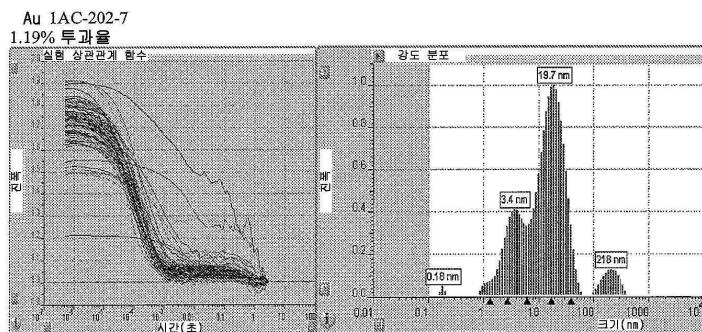
### 도면31a



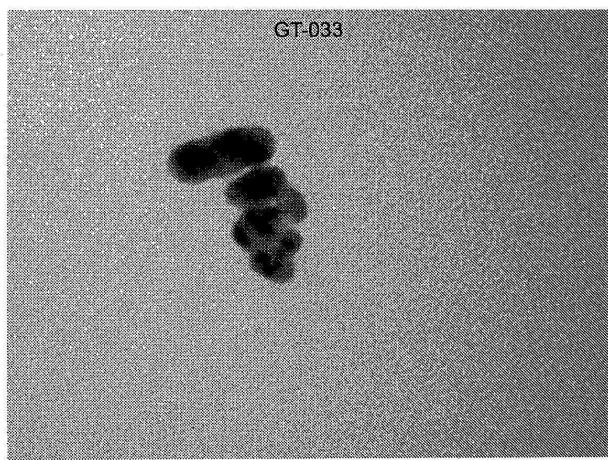
### 도면31b



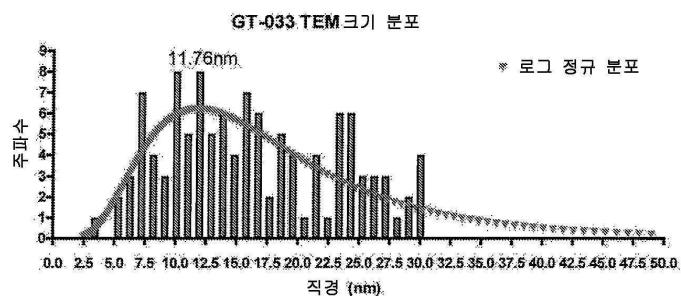
도면31c



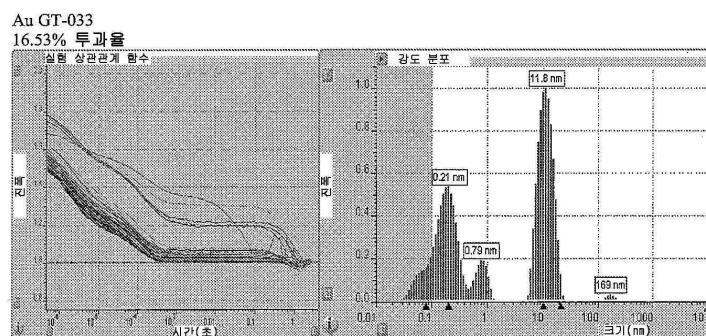
도면32a



도면32b

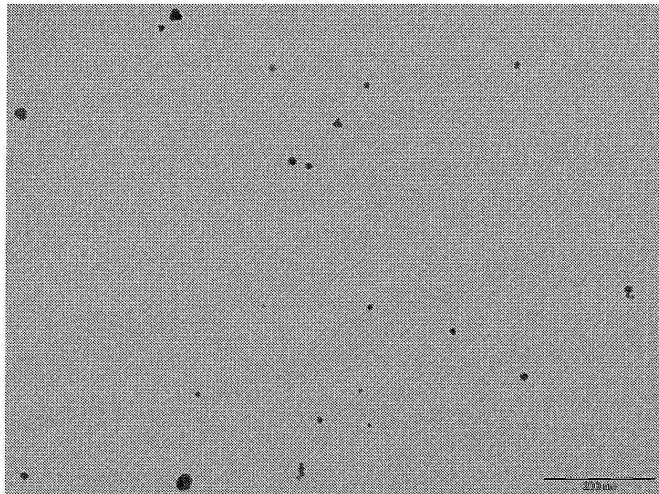


도면32c



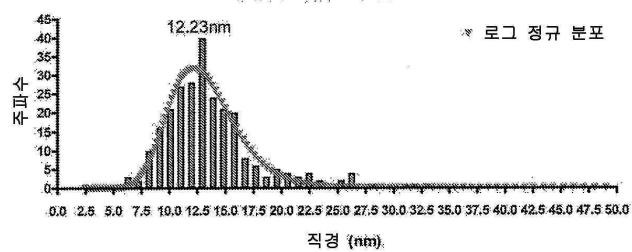
도면33a

AC-261-1



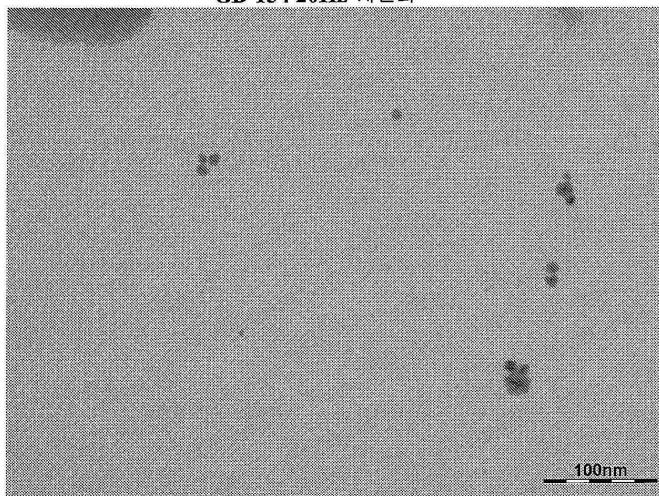
도면33b

AC-261-1 TEM 크기 분포

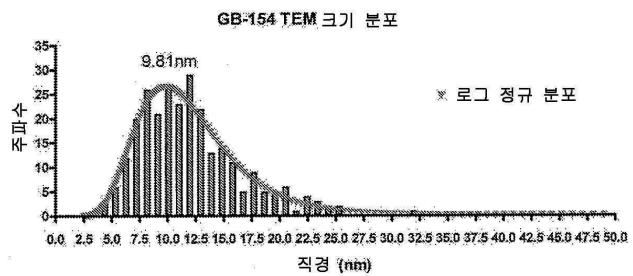


도면34a

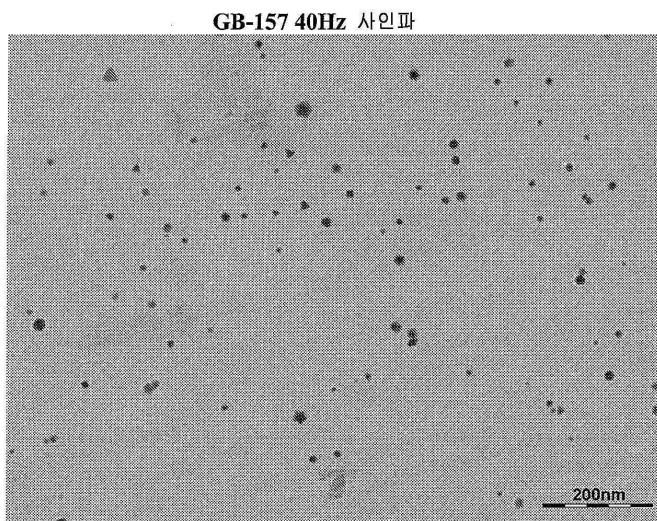
GB-154 20Hz 사인파



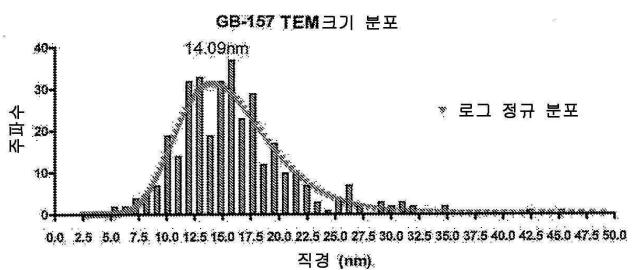
도면34b



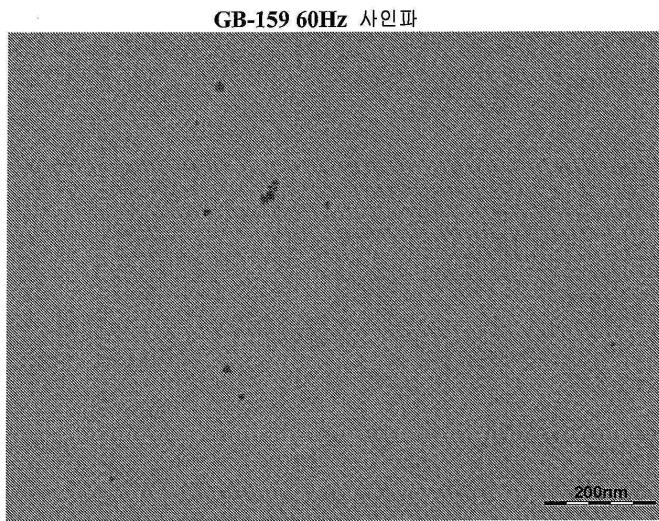
도면35a



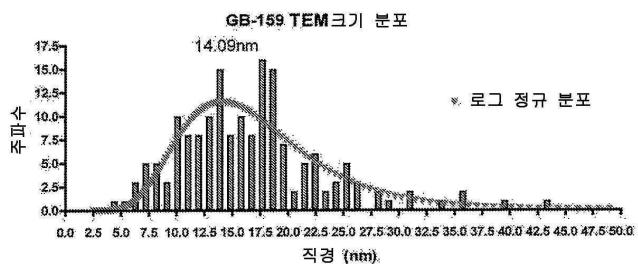
도면35b



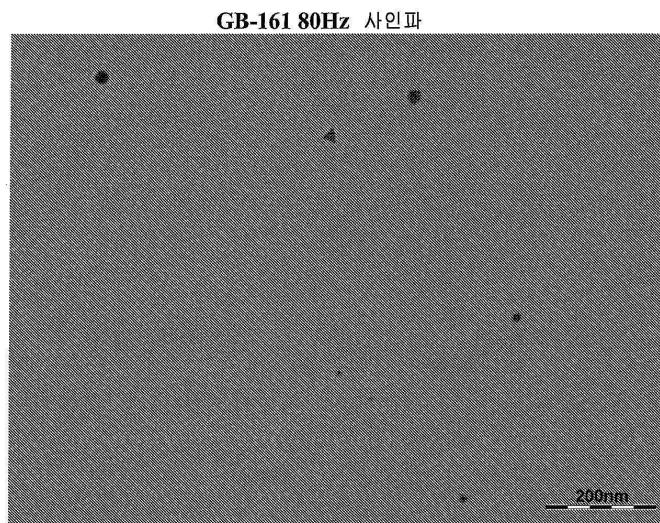
도면36a



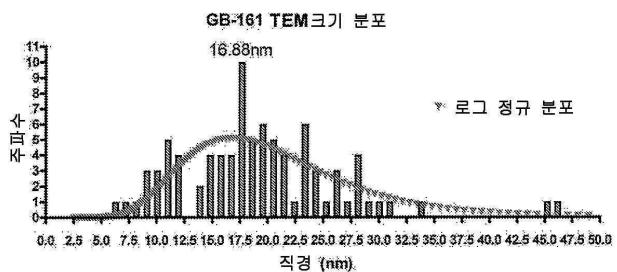
도면36b



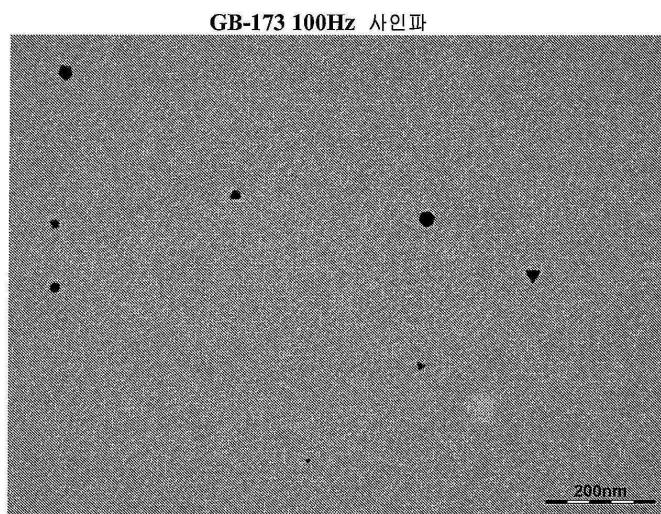
도면37a



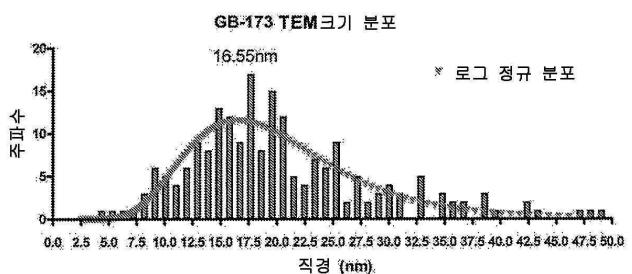
도면37b



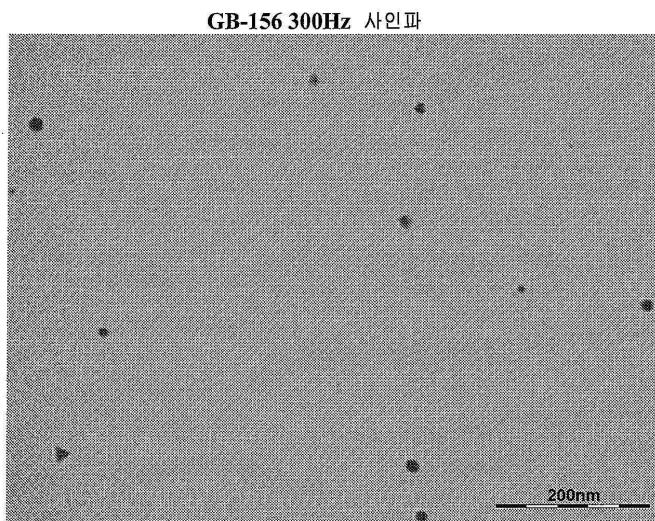
도면38a



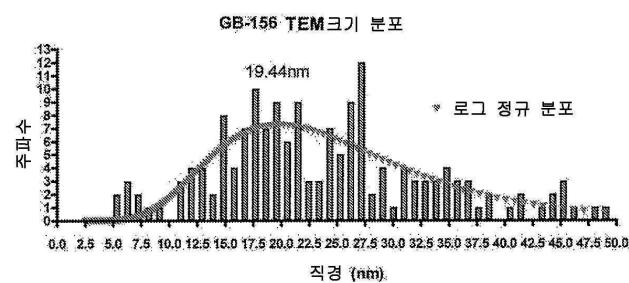
도면38b



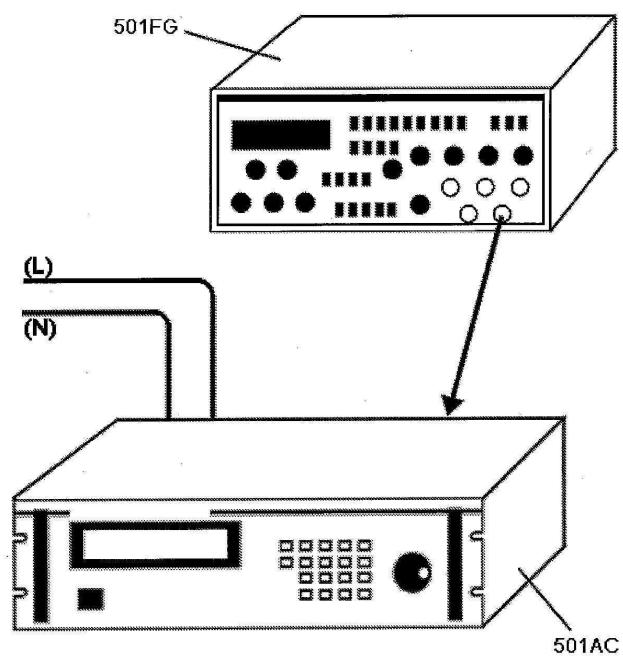
도면39a



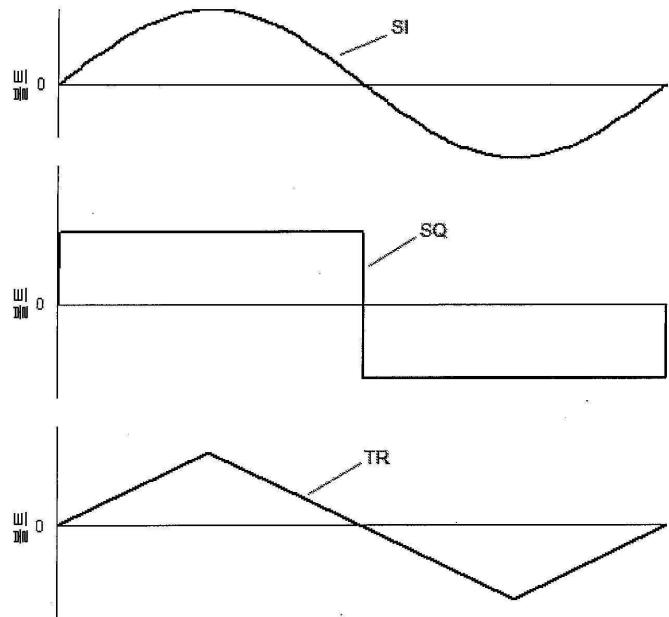
도면39b



도면40



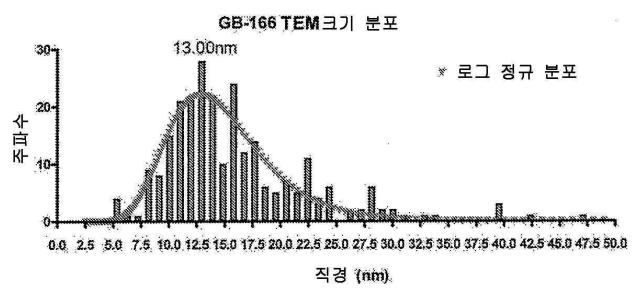
도면41



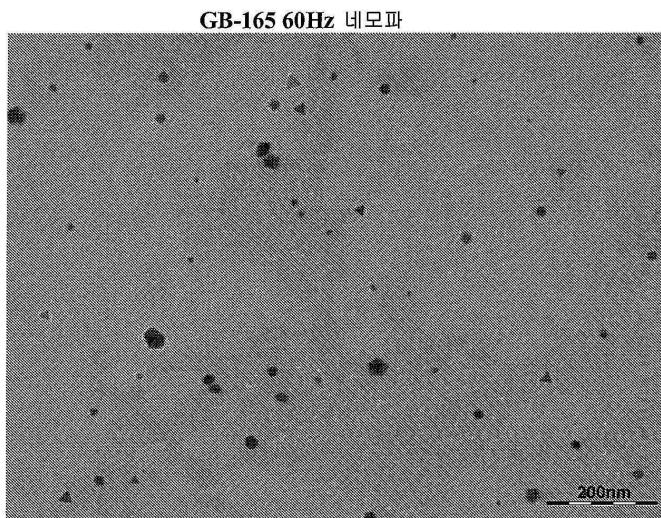
도면42a



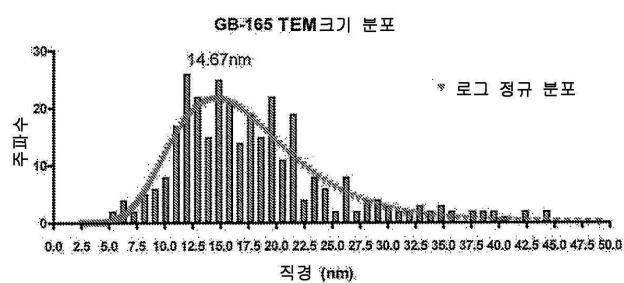
도면42b



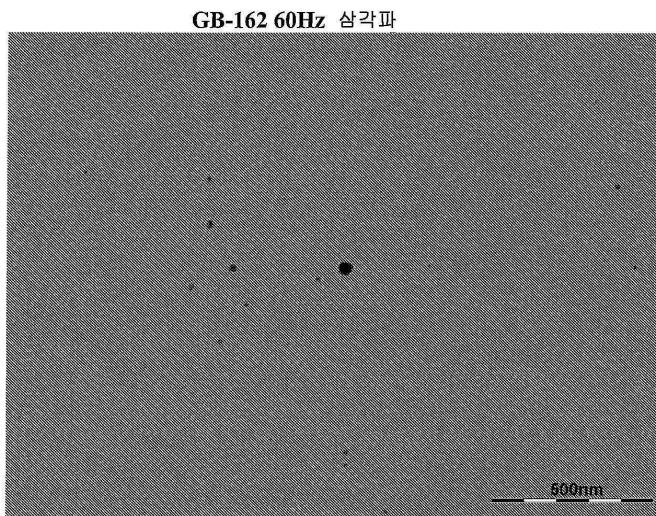
도면43a



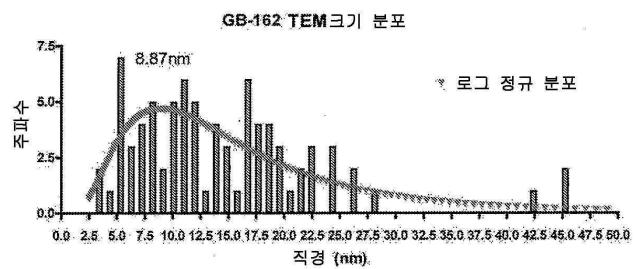
도면43b



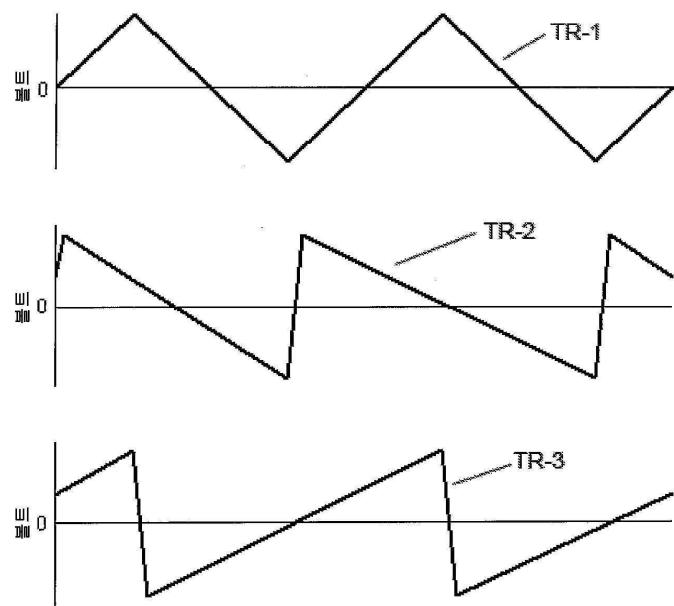
도면44a



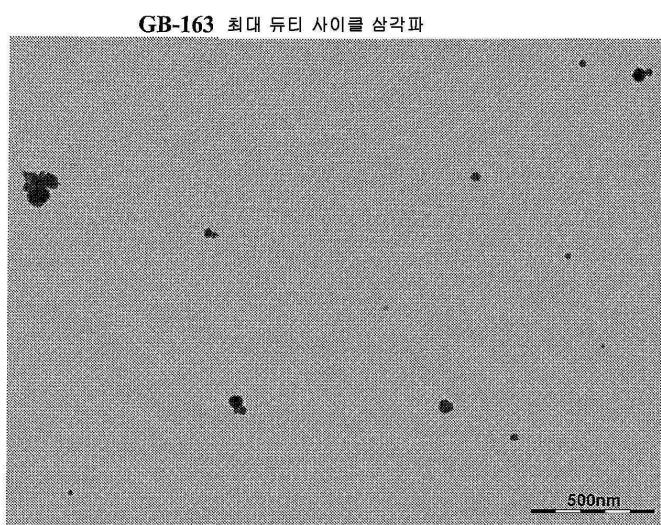
도면44b



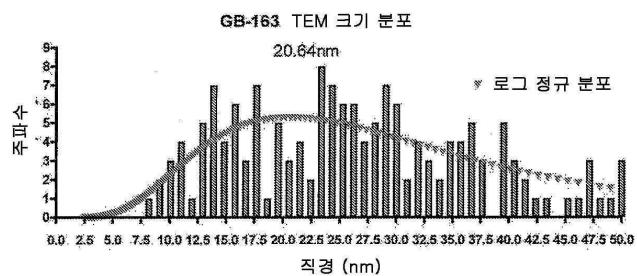
도면45



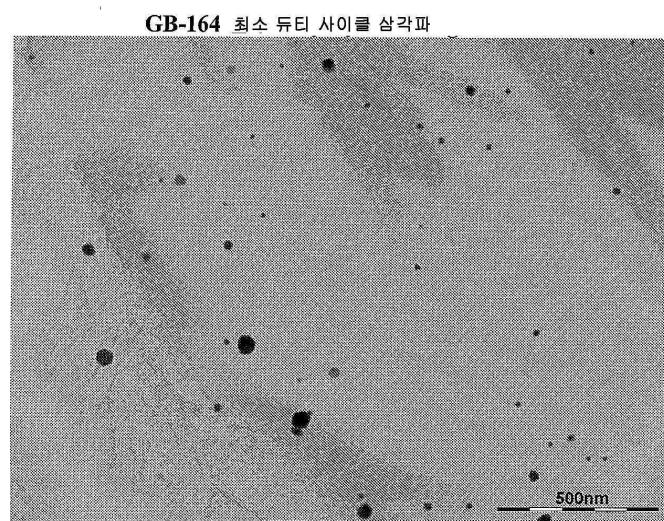
도면46a



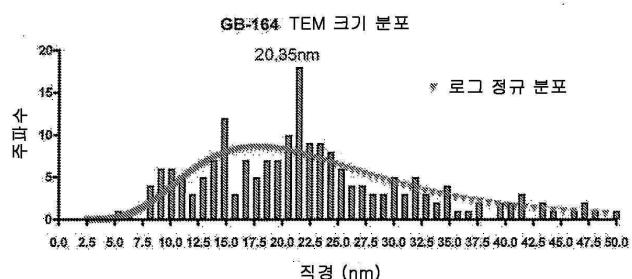
도면46b



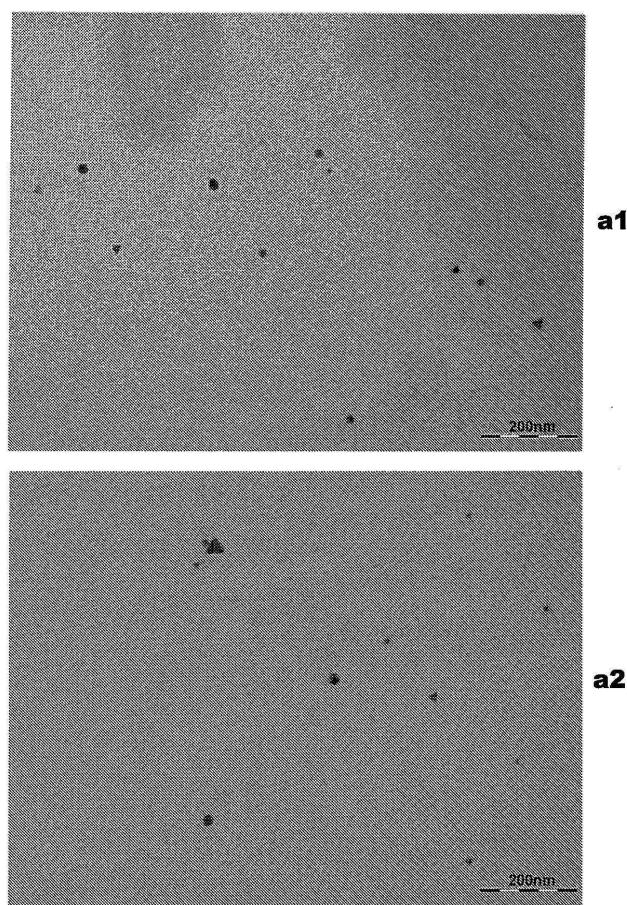
도면47a



도면47b

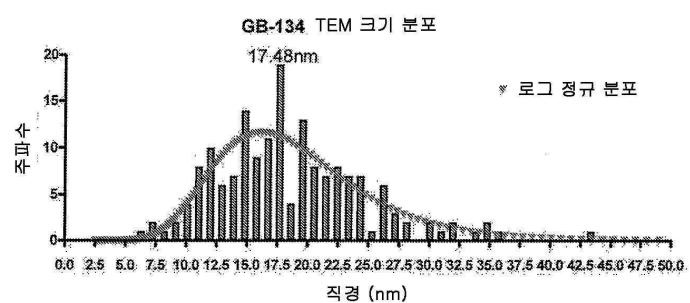


도면48a

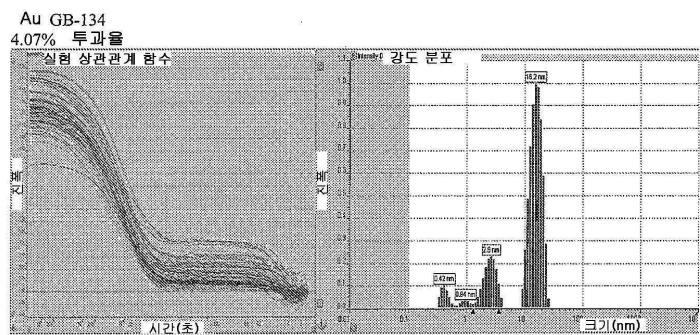


GB-134

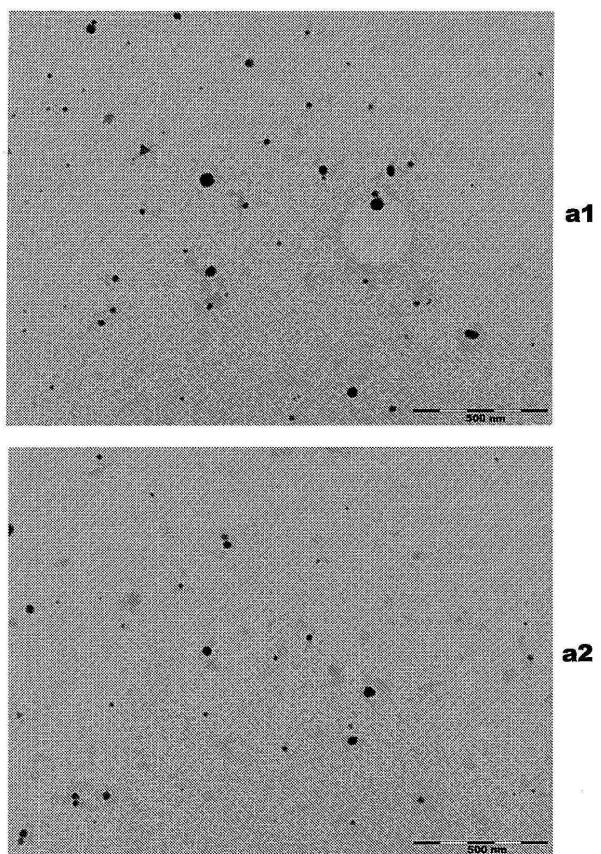
도면48b



도면48c

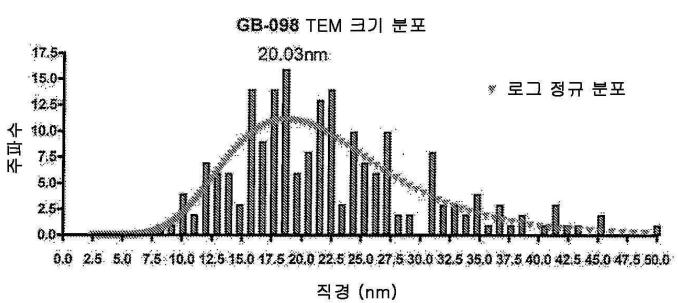


도면49a

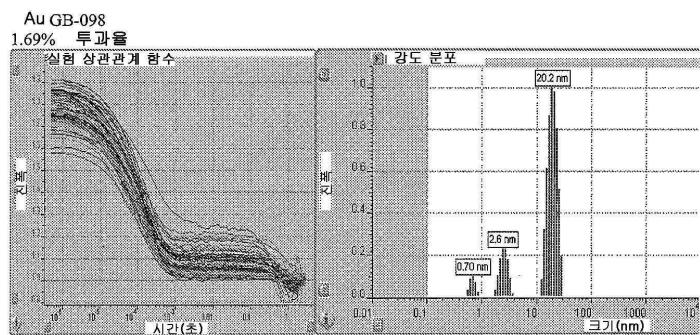


GB-098

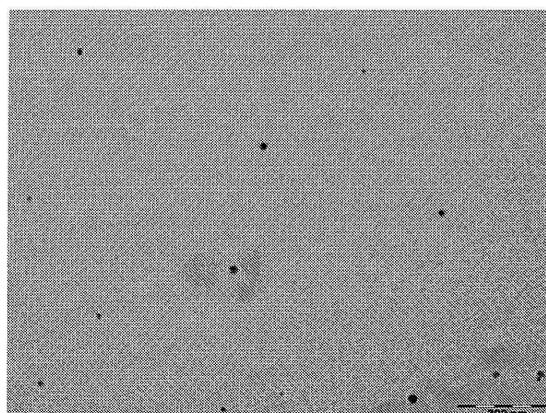
도면49b



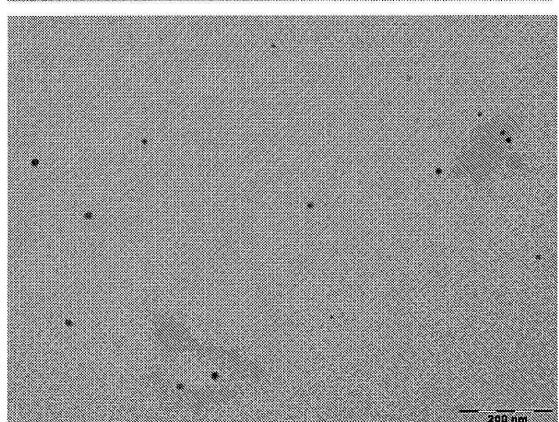
## 도면49c



## 도면50a



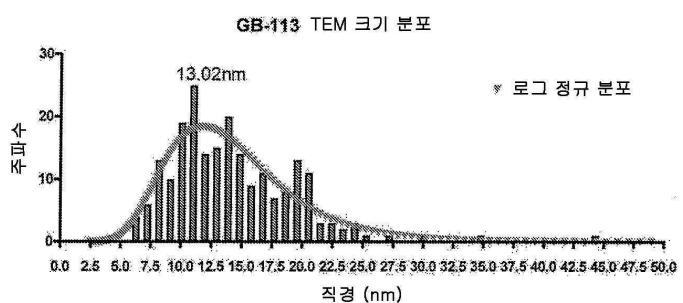
a1



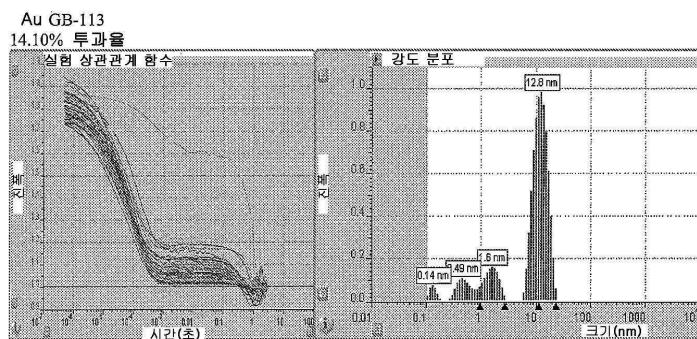
a2

GB-113

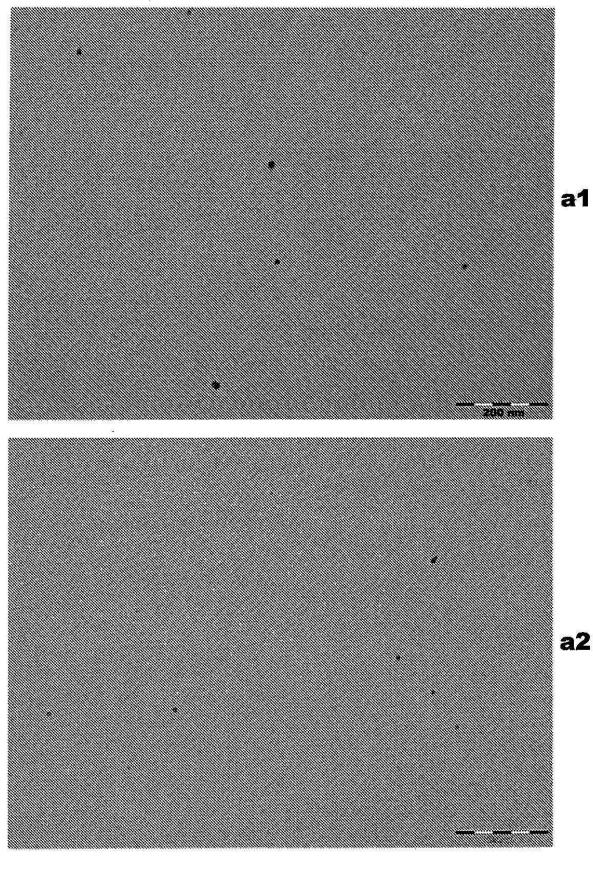
## 도면50b



도면50c

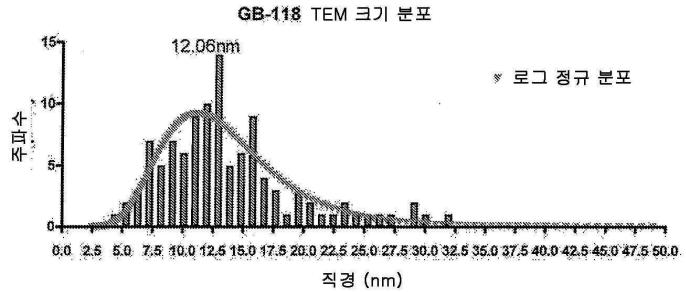


도면51a

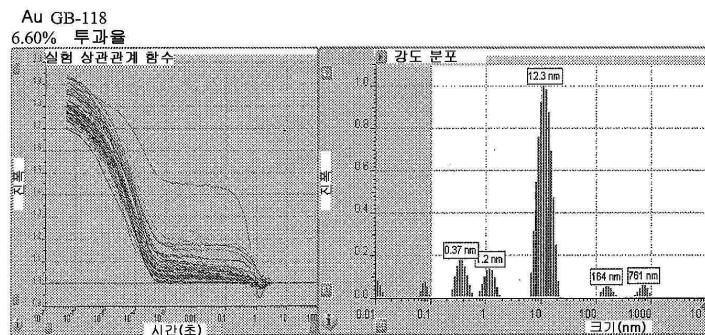


GB-118

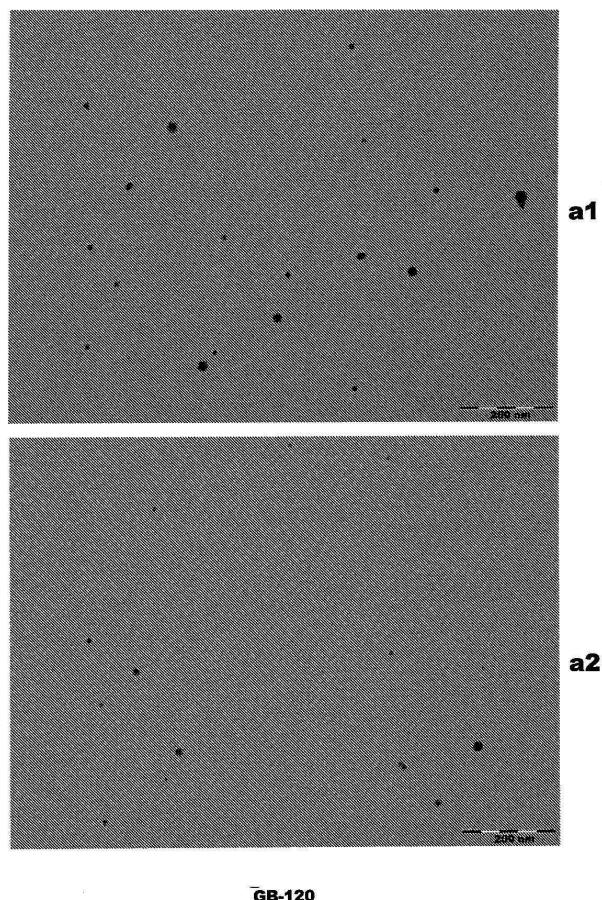
도면51b



도면51c

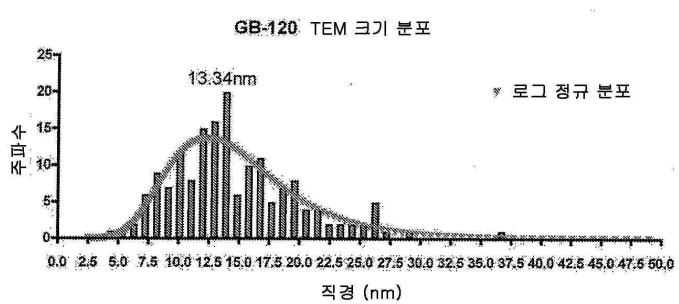


도면52a

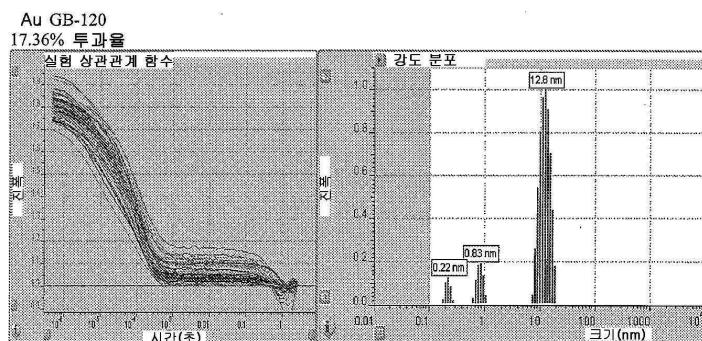


GB-120

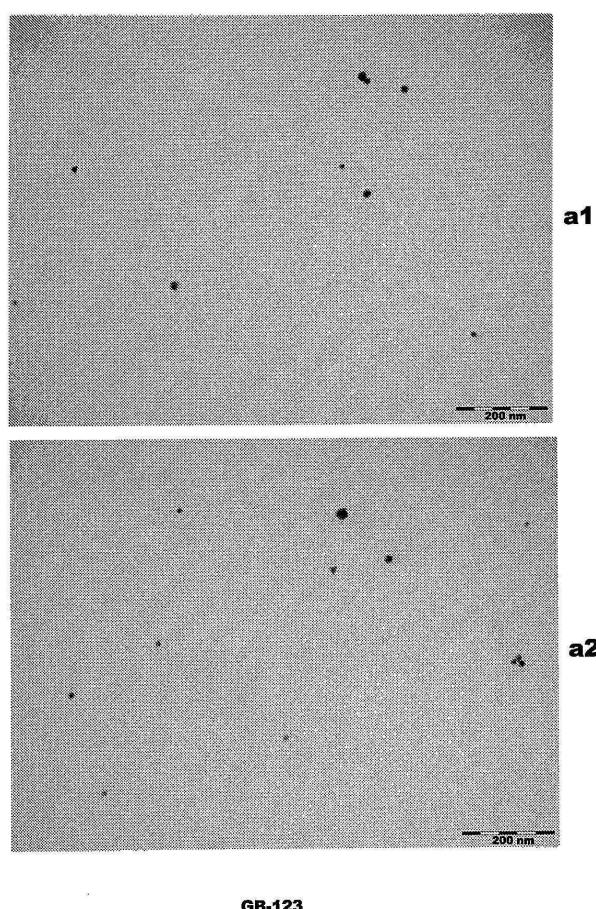
도면52b



도면52c

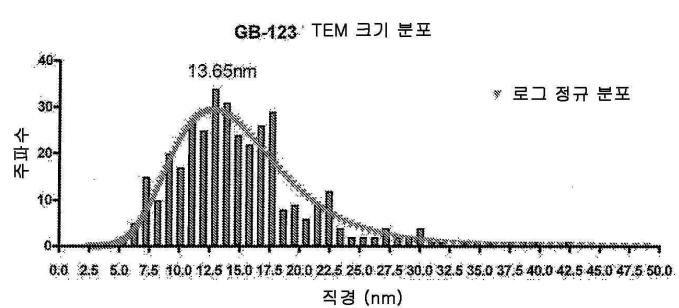


도면53a

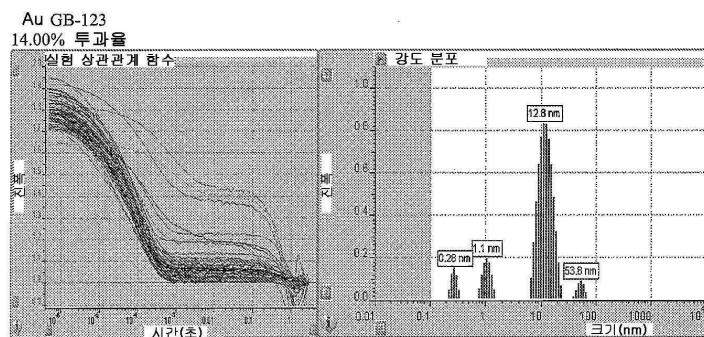


GB-123

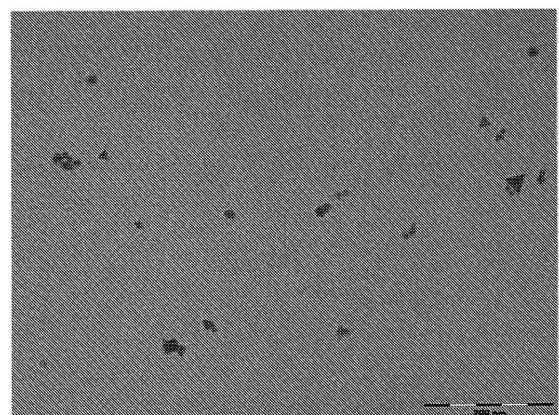
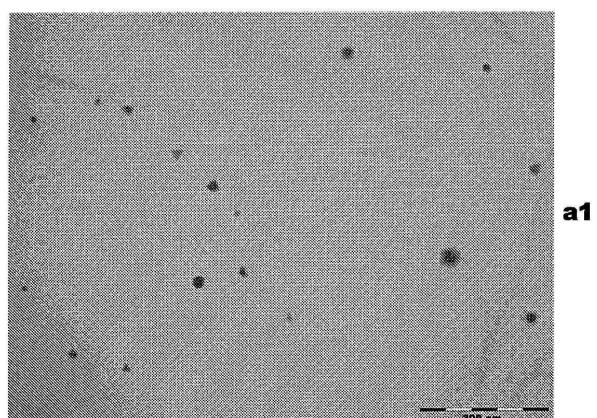
도면53b



도면53c

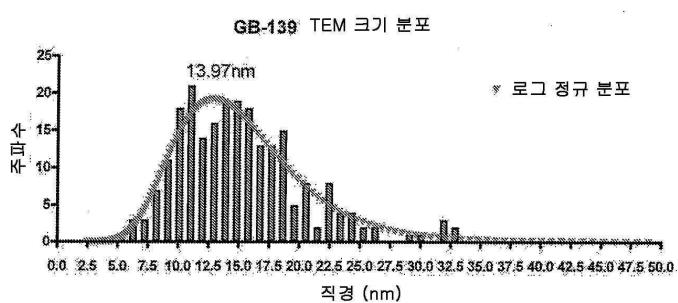


도면54a

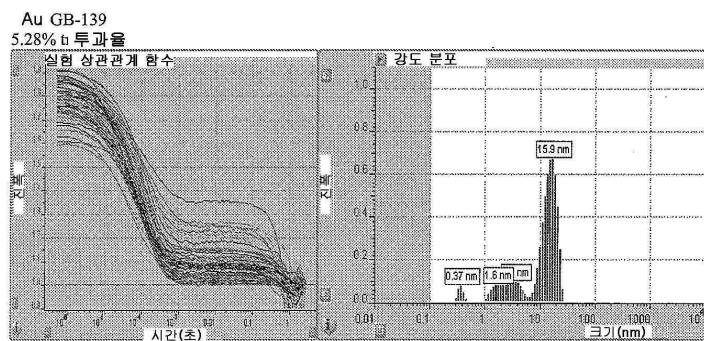


GB-139

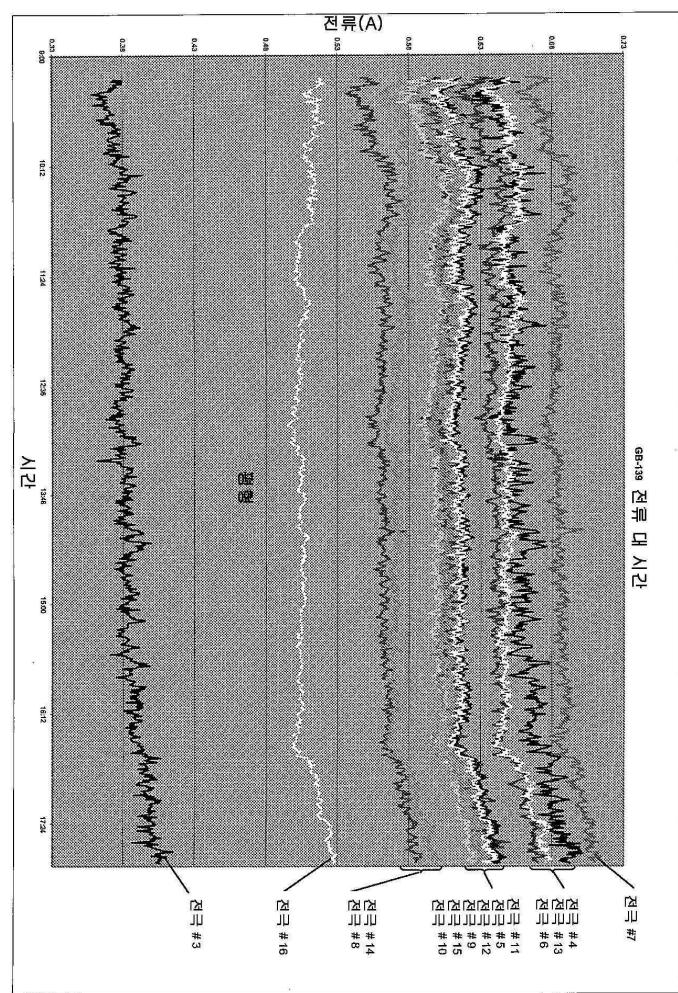
도면54b



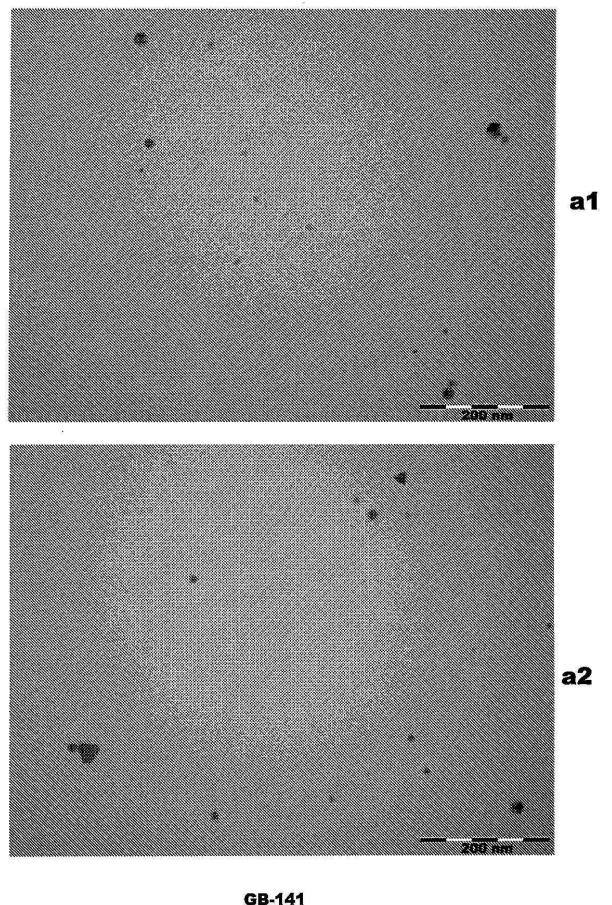
도면54c



도면54d



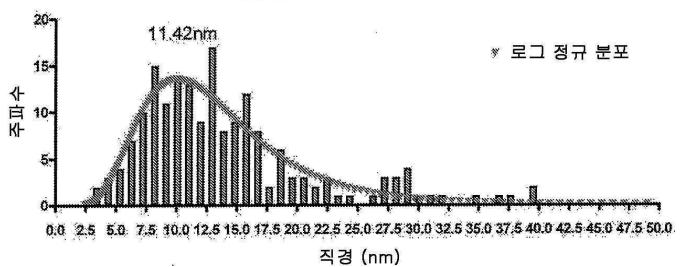
도면55a



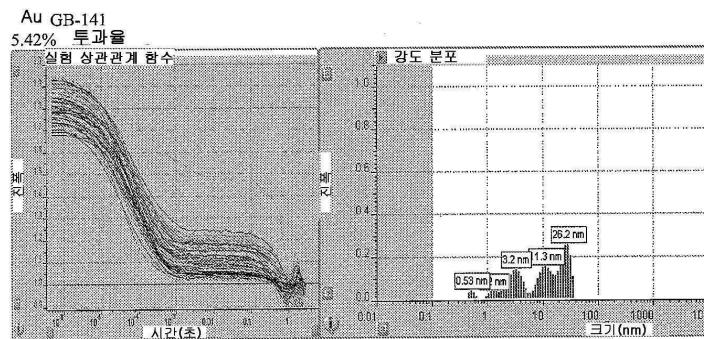
GB-141

도면55b

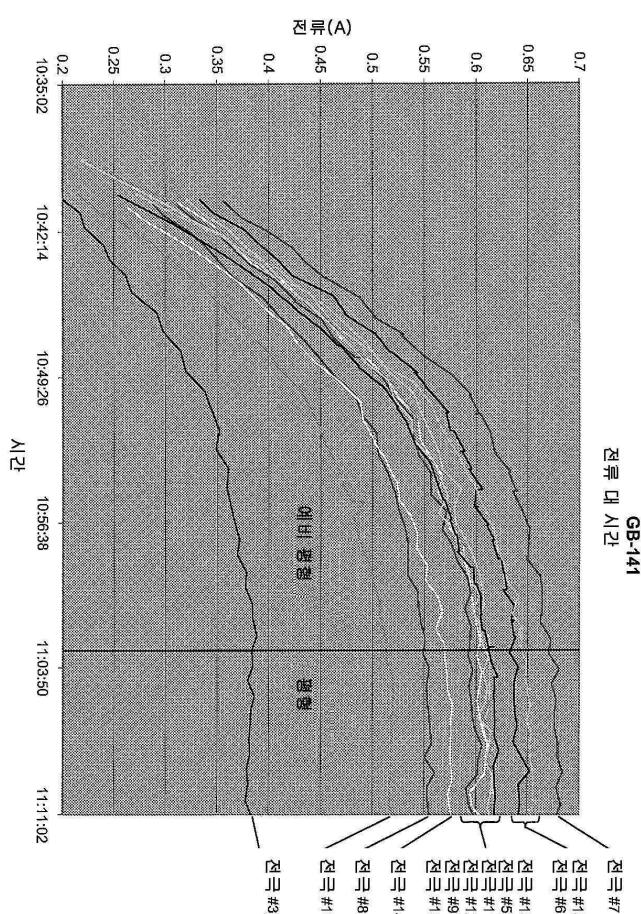
GB-141 TEM 크기 분포



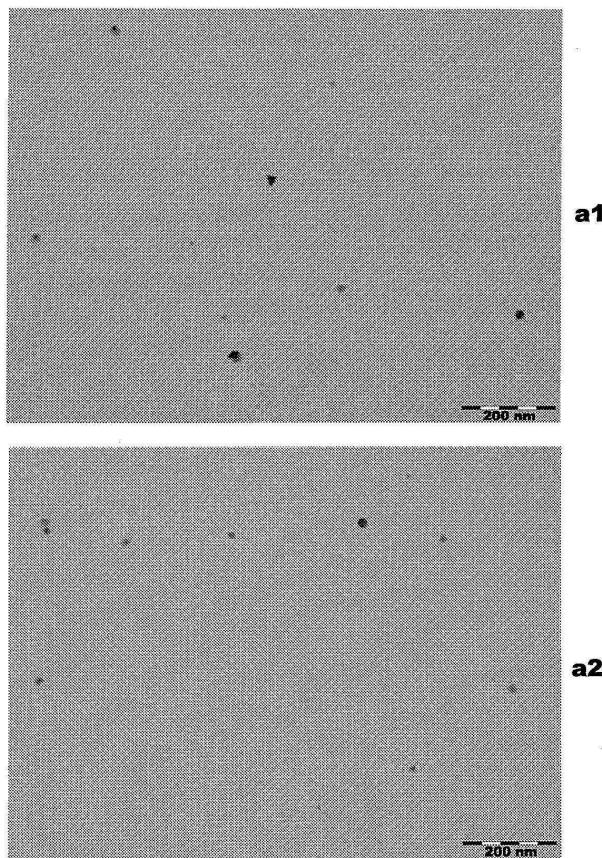
도면55c



도면 55d

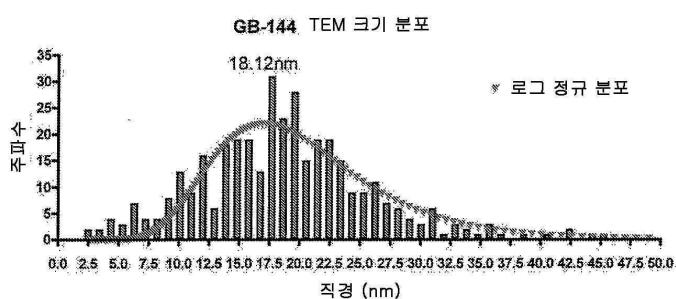


도면56a

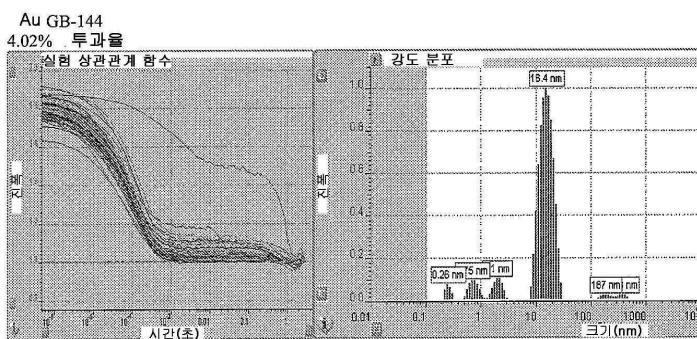


GB-144

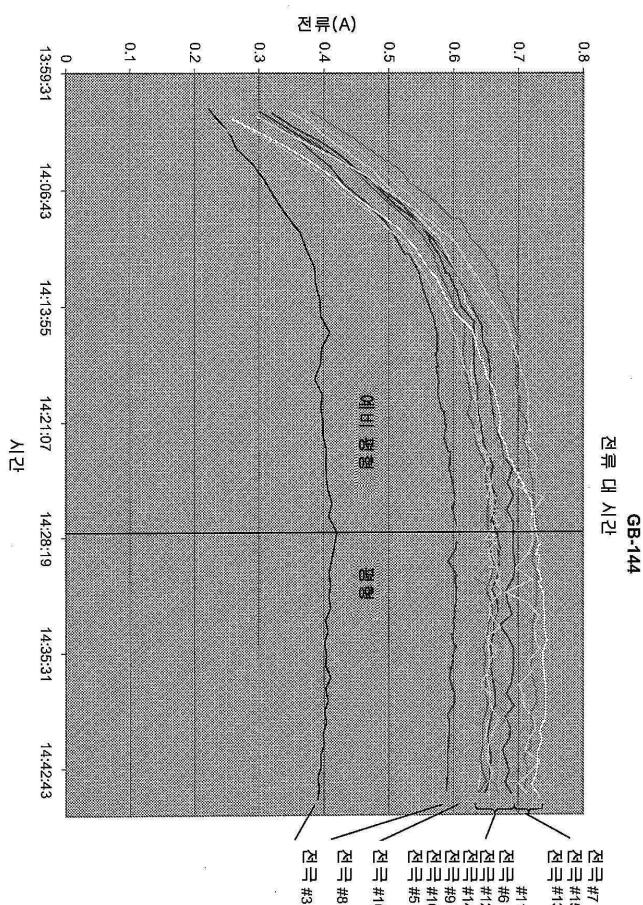
도면56b



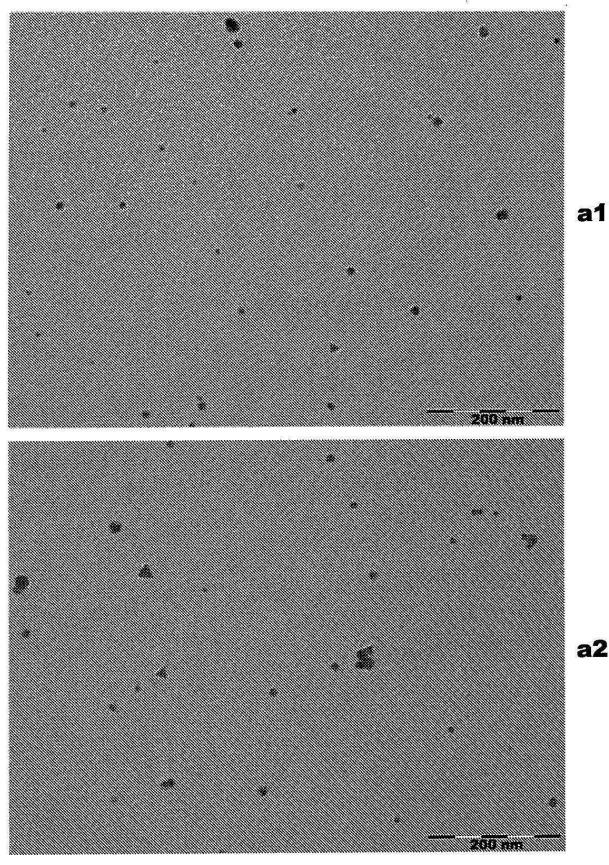
도면56c



도면 56d

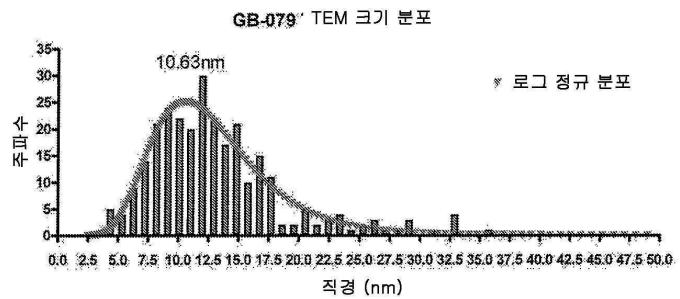


도면57a

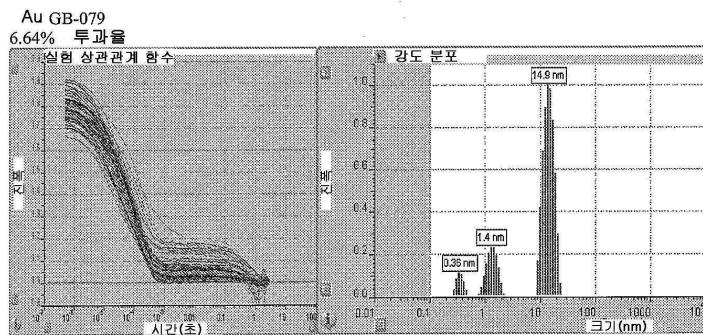


GB-079

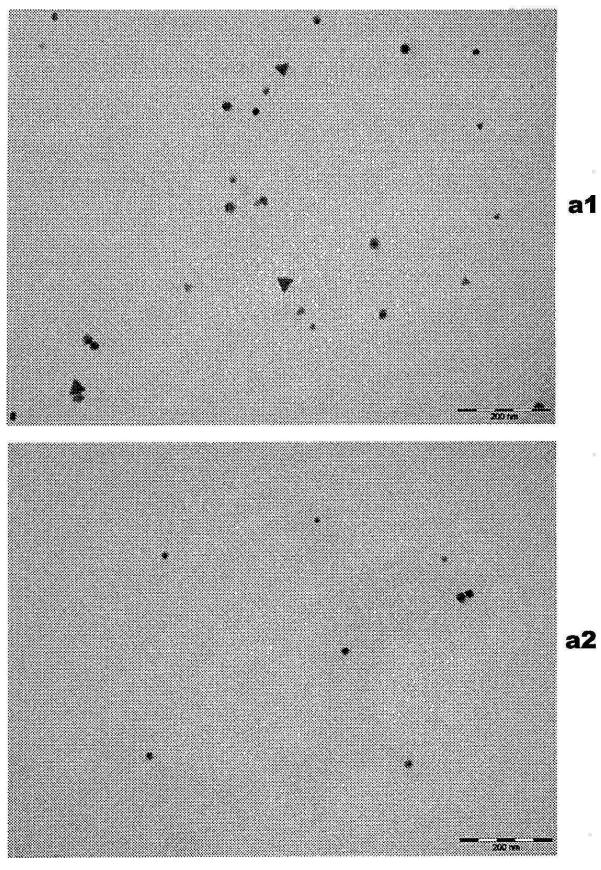
도면57b



도면57c

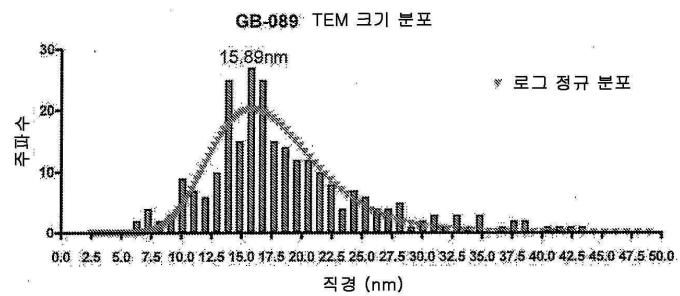


도면58a

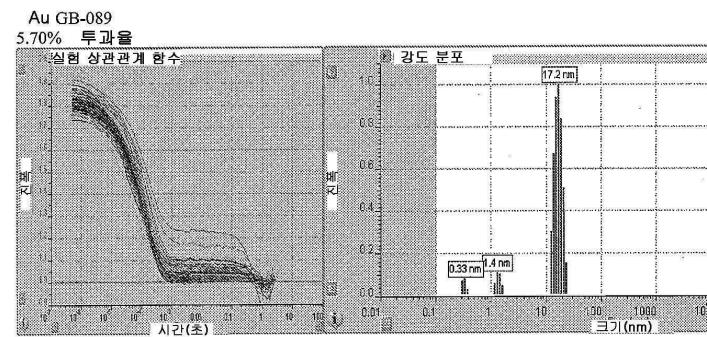


GB-089

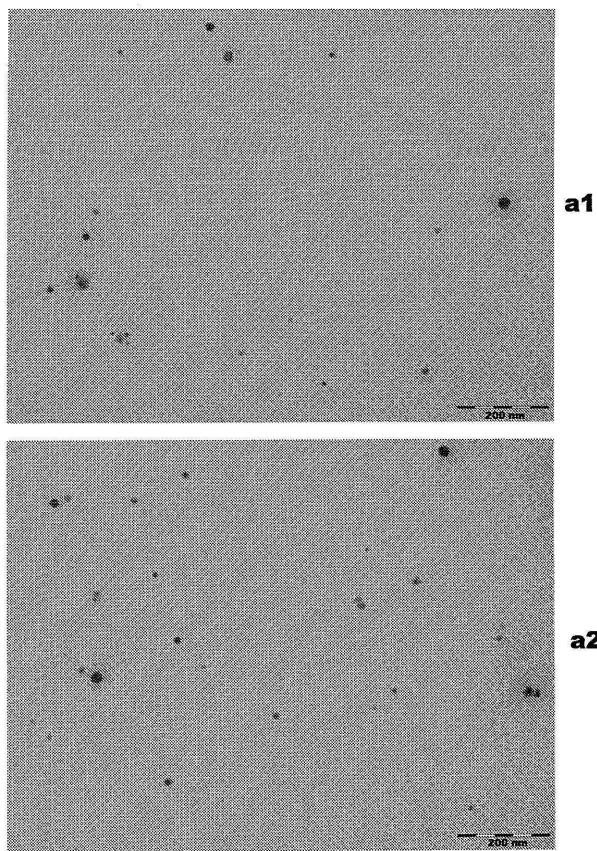
도면58b



도면58c

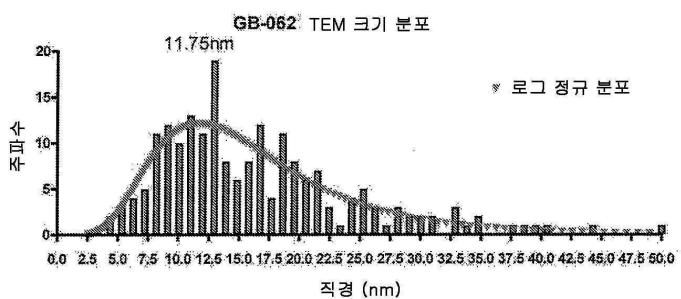


도면59a

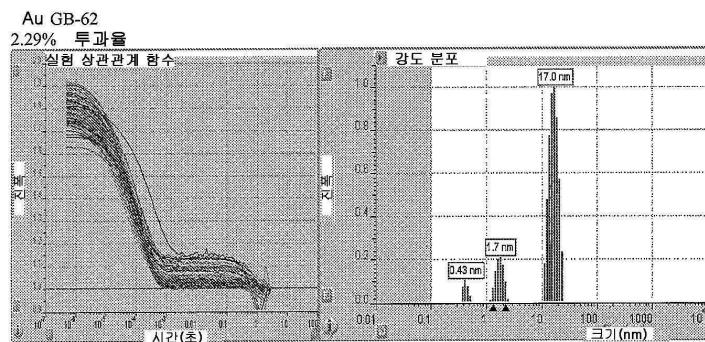


GB-062

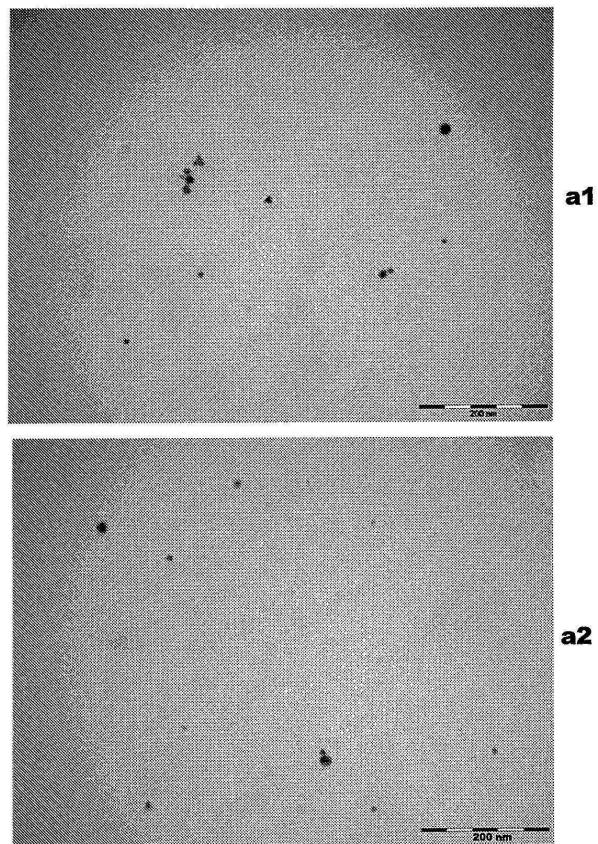
도면59b



도면59c

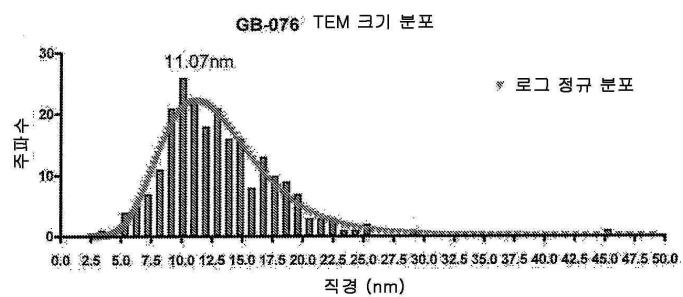


## 도면60a

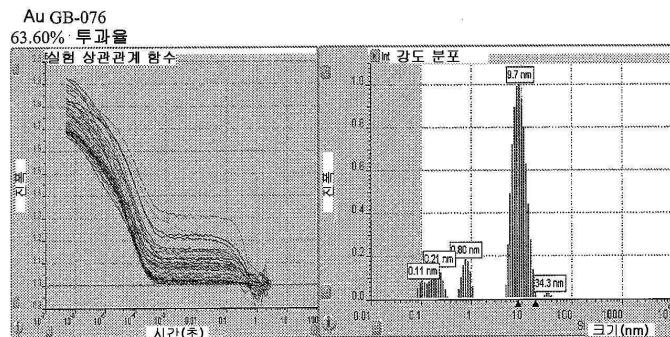


GB-076

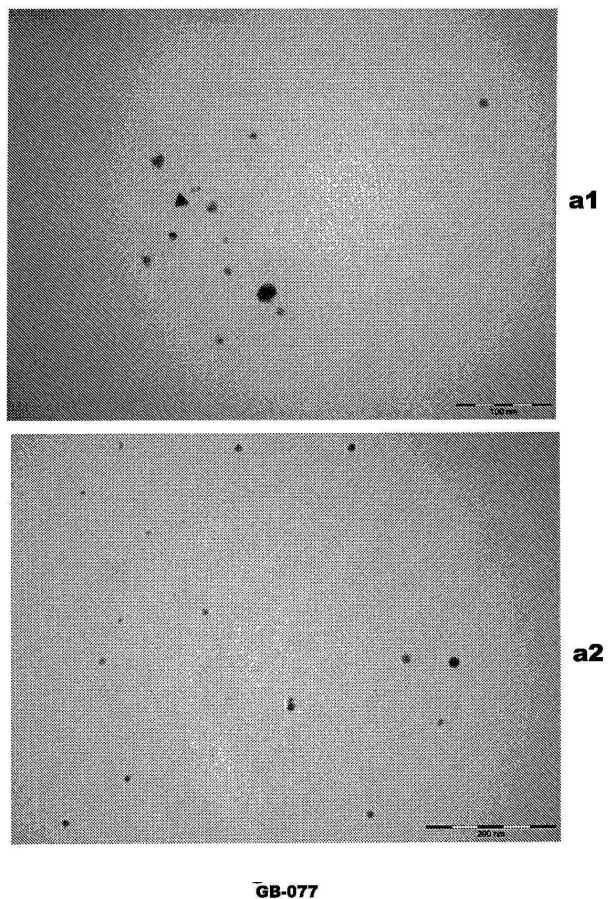
## 도면60b



## 도면60c

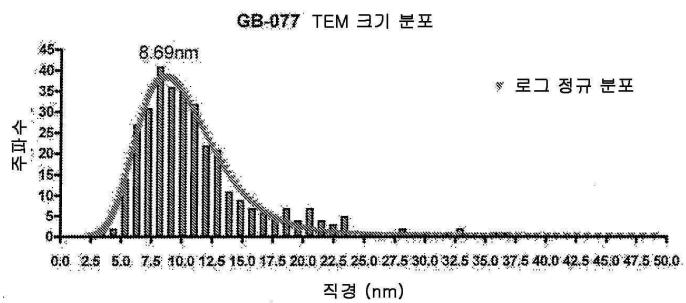


도면61a

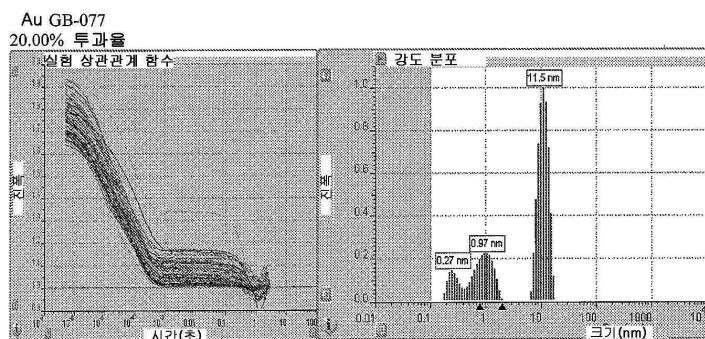


GB-077

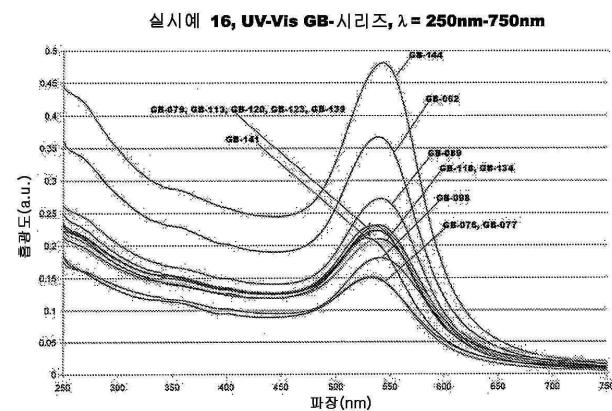
도면61b



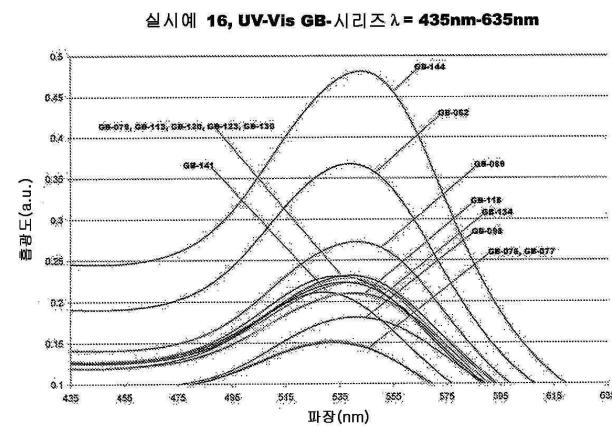
도면61c



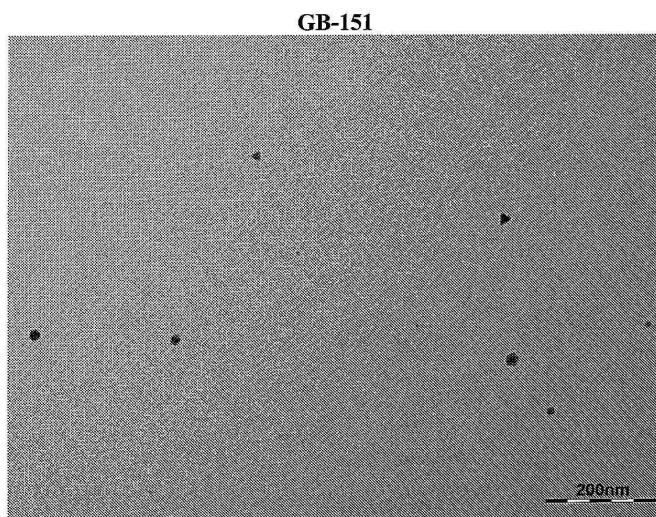
## 도면61d



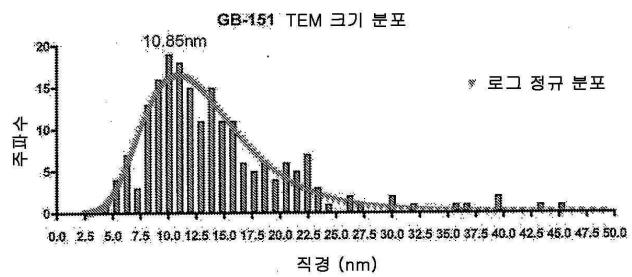
## 도면61e



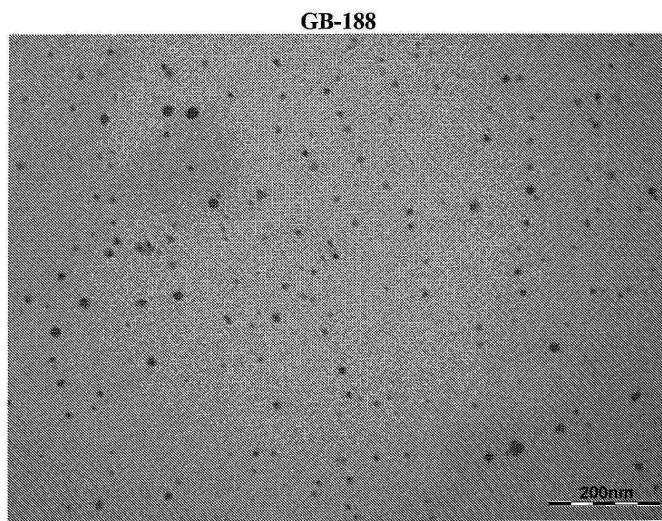
## 도면62a



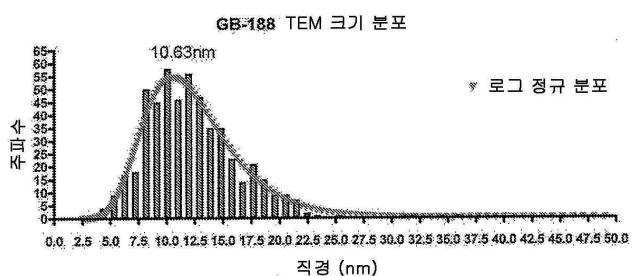
도면62b



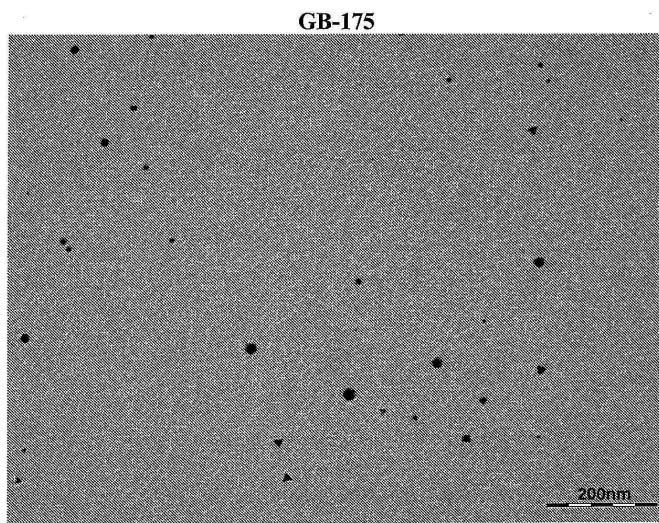
도면63a



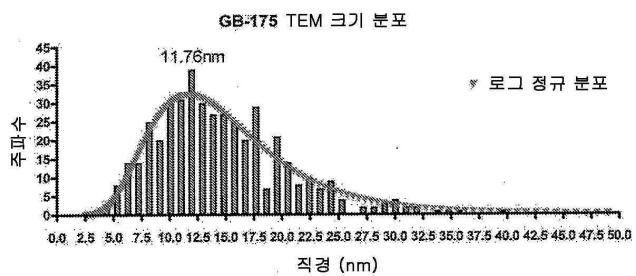
도면63b



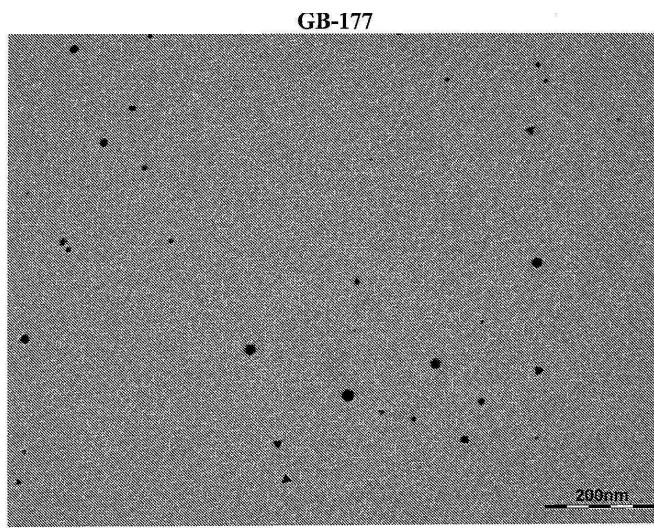
도면64a



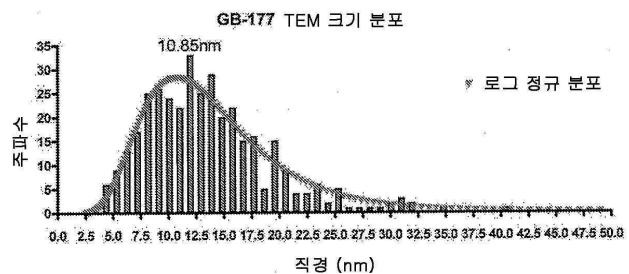
도면64b



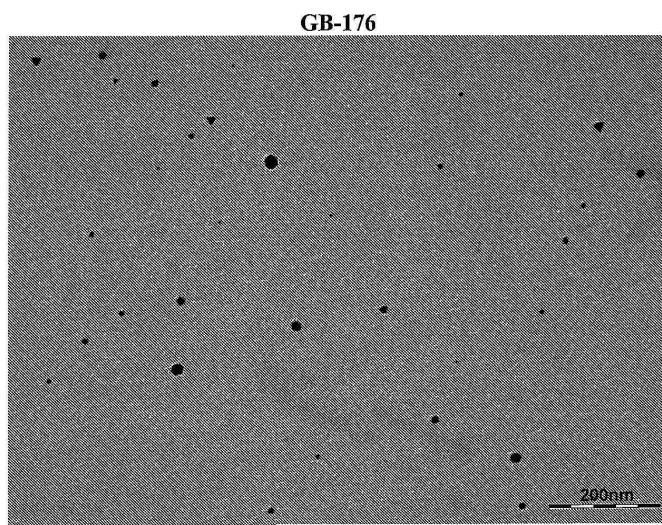
도면65a



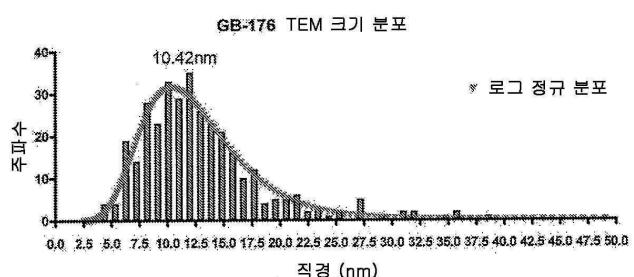
도면65b



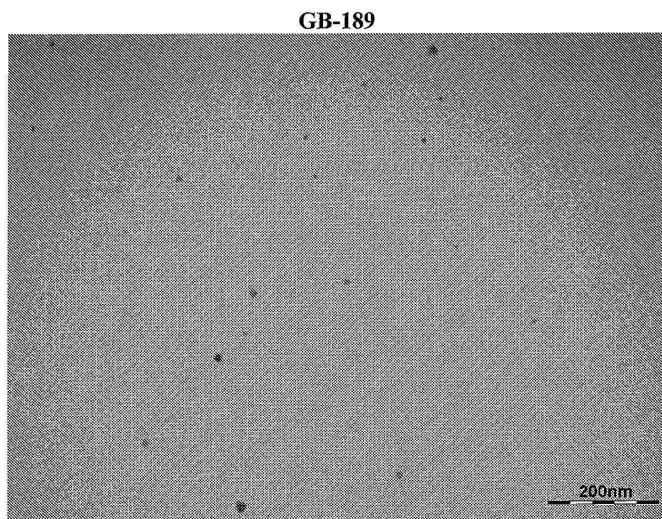
도면66a



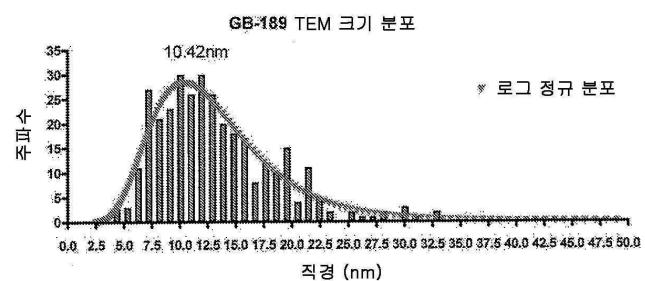
도면66b



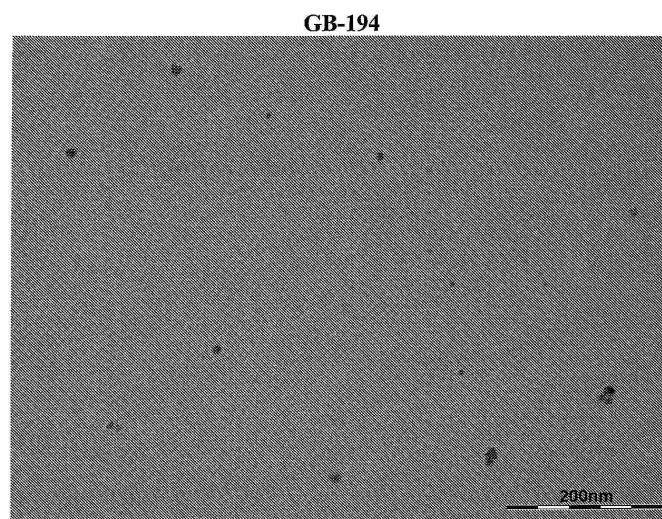
도면67a



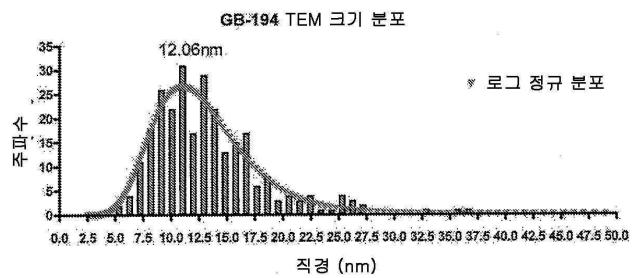
도면67b



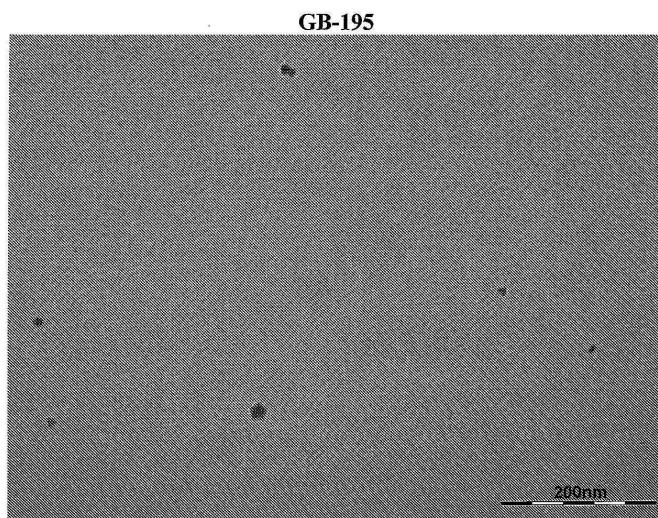
도면68a



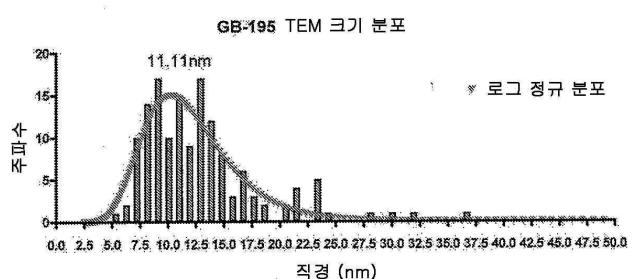
도면68b



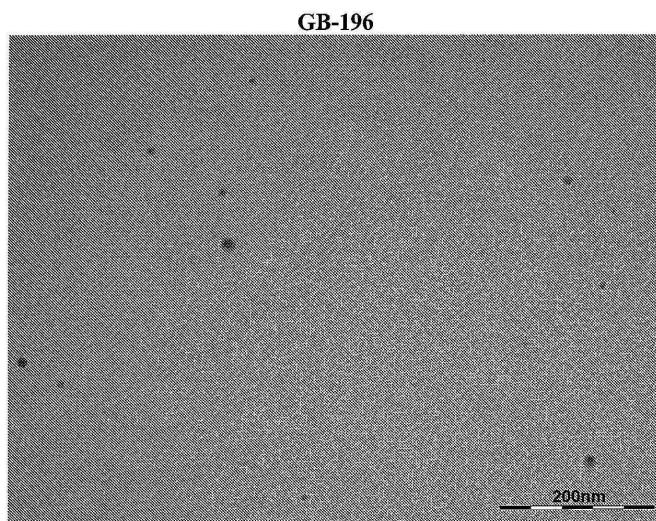
도면69a



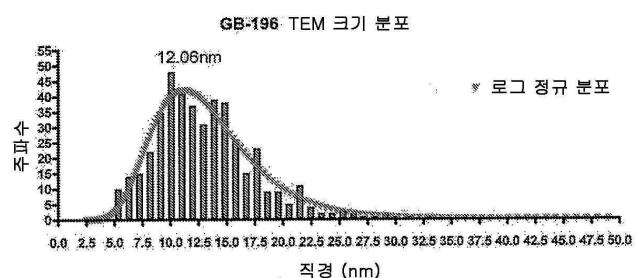
도면69b



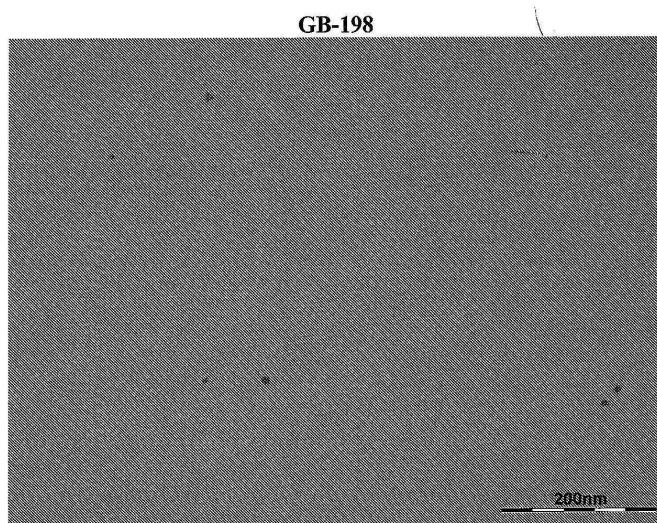
도면70a



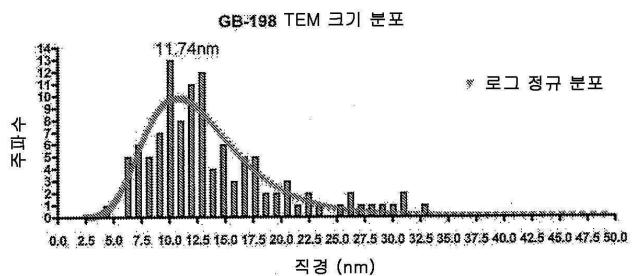
도면70b



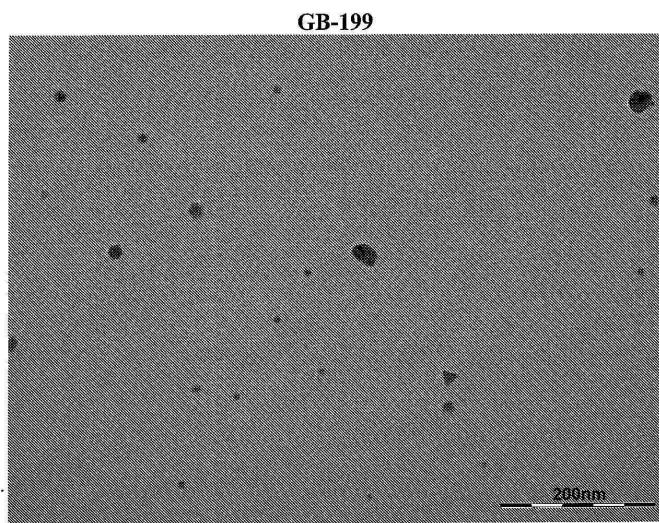
도면71a



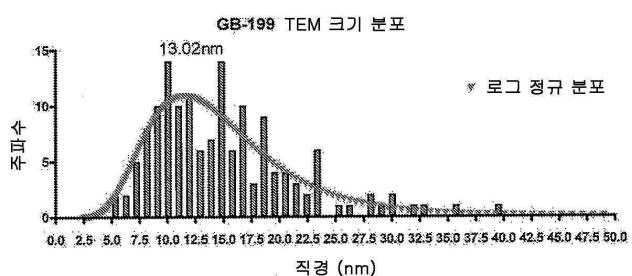
도면71b



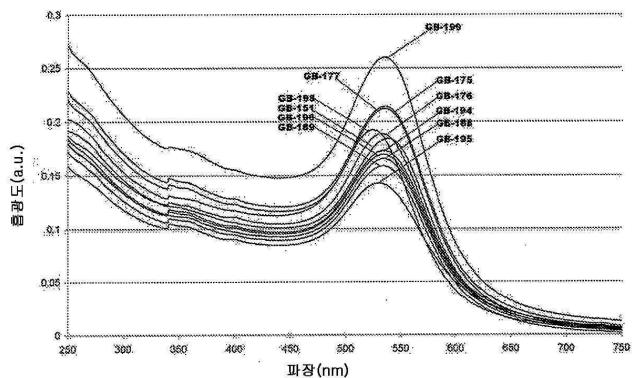
도면72a



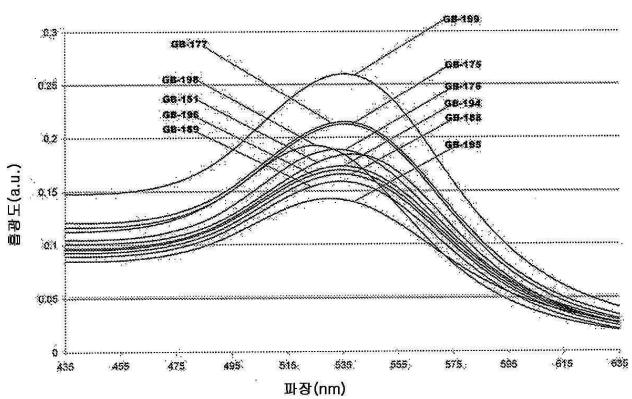
도면72b



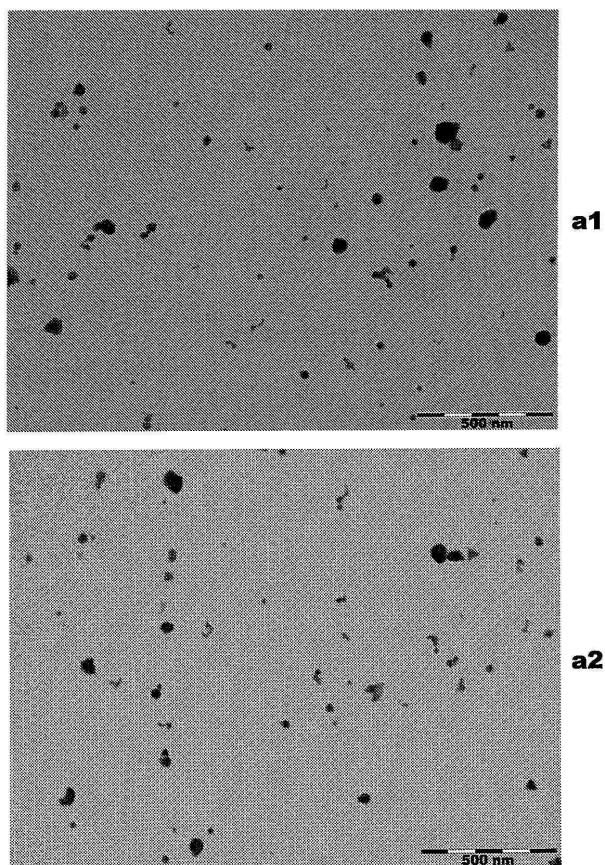
## 도면72c

실시예 18, UV-vis GB 시리즈,  $\lambda = 250\text{nm}-750\text{nm}$ 

## 도면72d

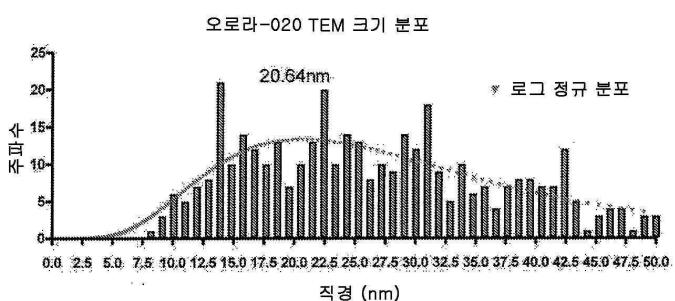
실시예 18, UV-vis GB 시리즈,  $\lambda = 435\text{nm}-635\text{nm}$ 

도면73a

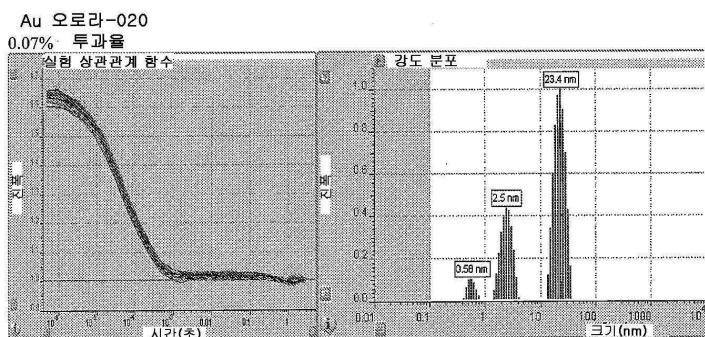


오로라-020

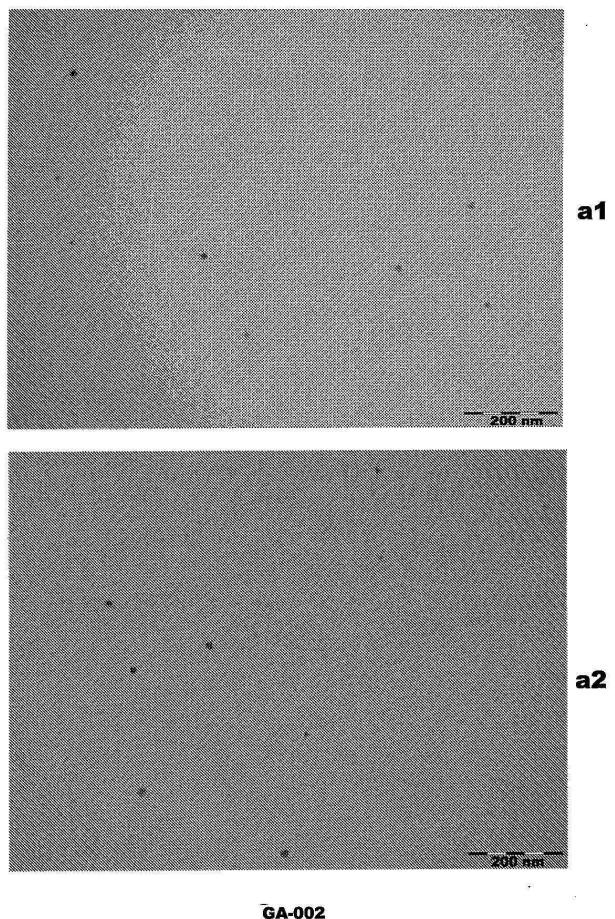
도면73b



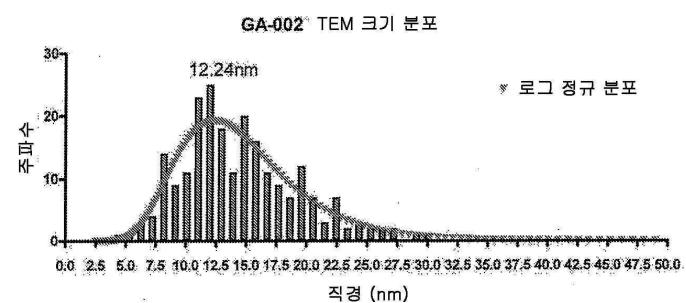
도면73c



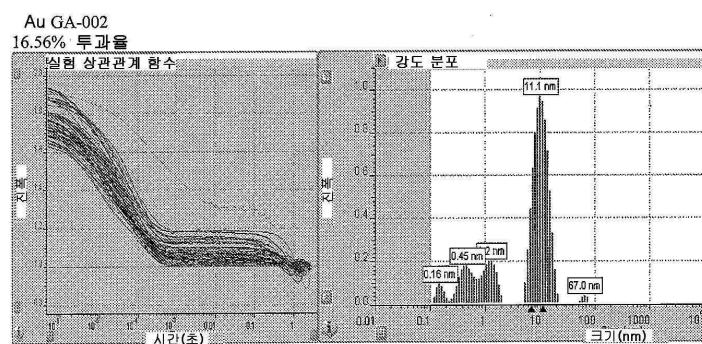
도면74a



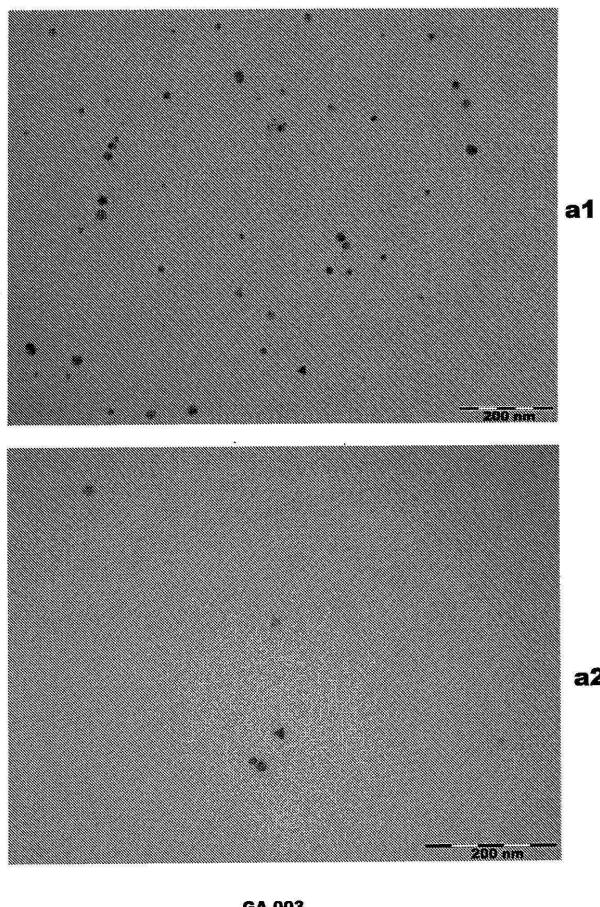
도면74b



도면74c



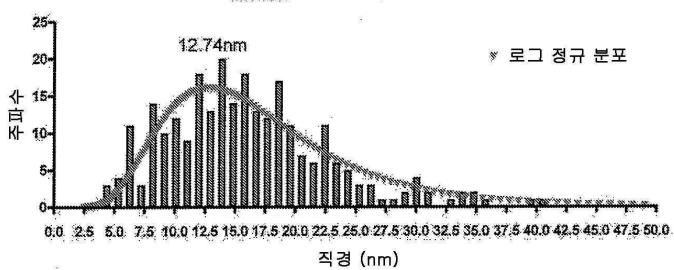
도면75a



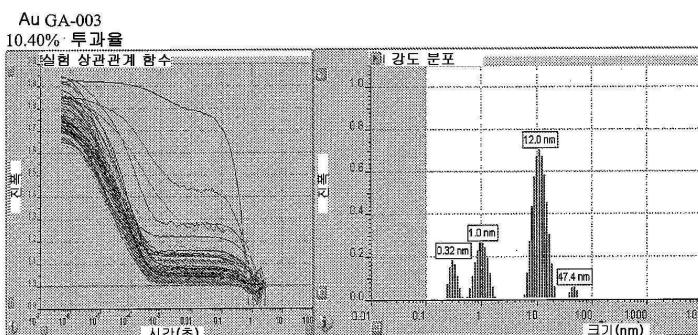
GA-003

도면75b

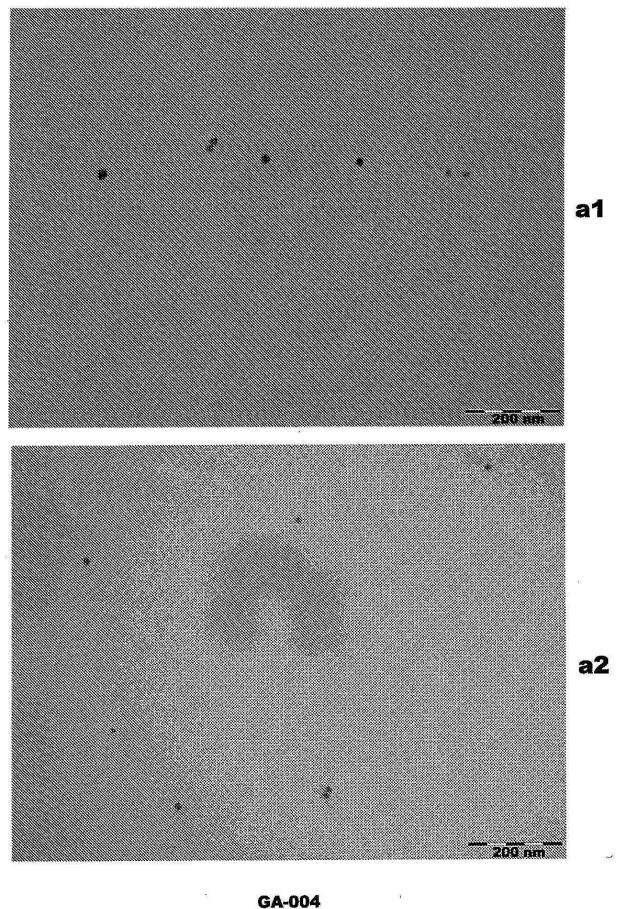
GA-003: TEM 크기 분포



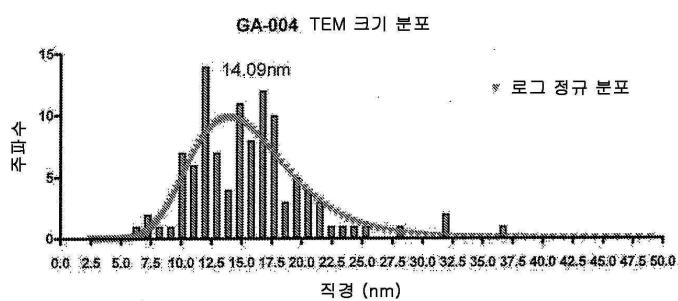
도면75c



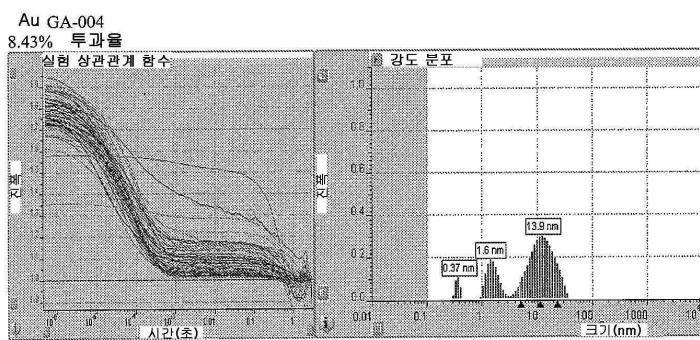
도면76a



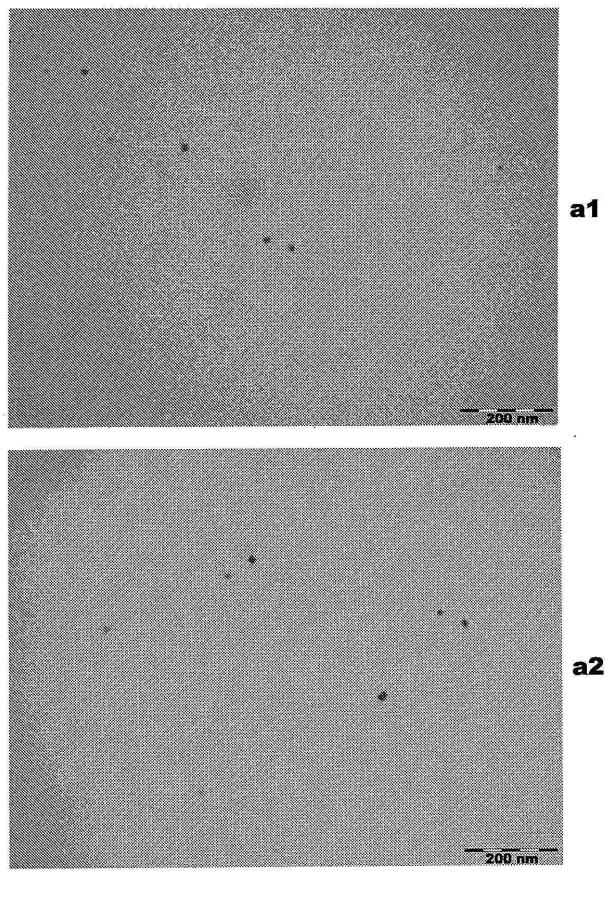
도면76b



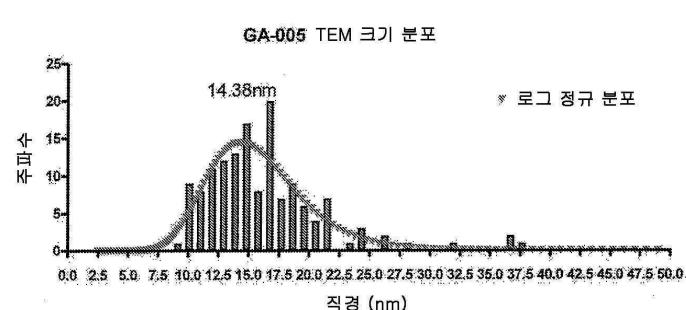
도면76c



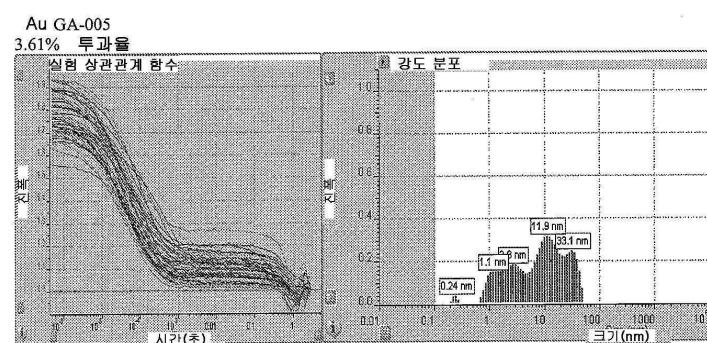
도면77a



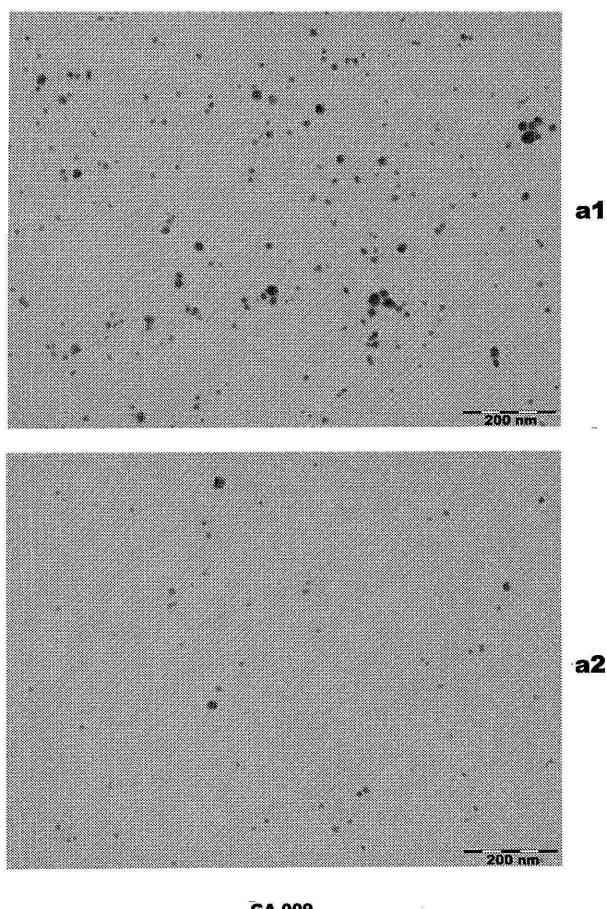
도면77b



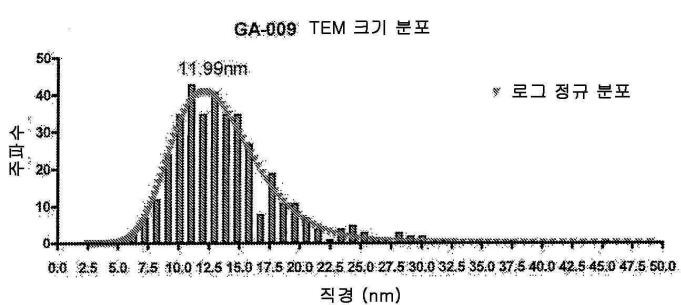
도면77c



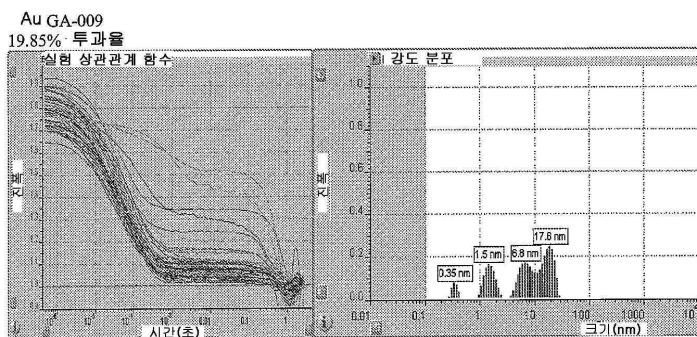
### 도면78a



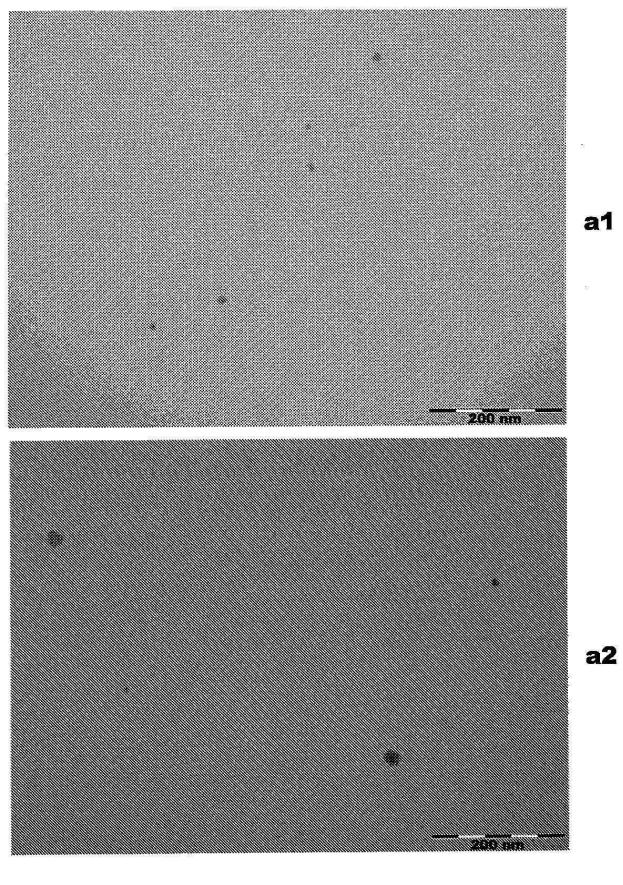
도면 78b



도면78c

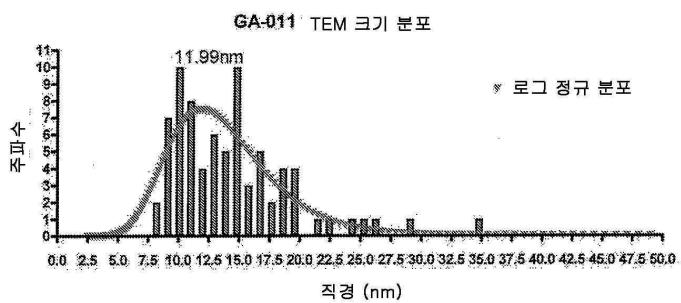


도면79a

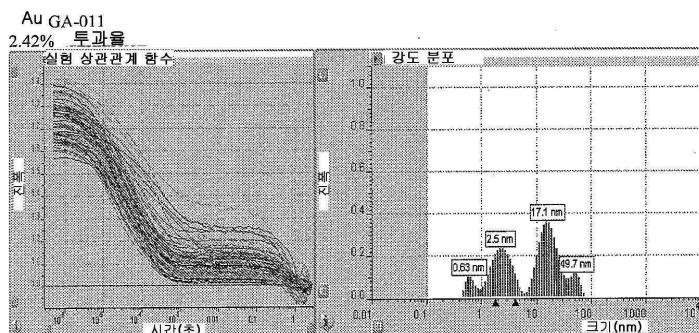


GA-011

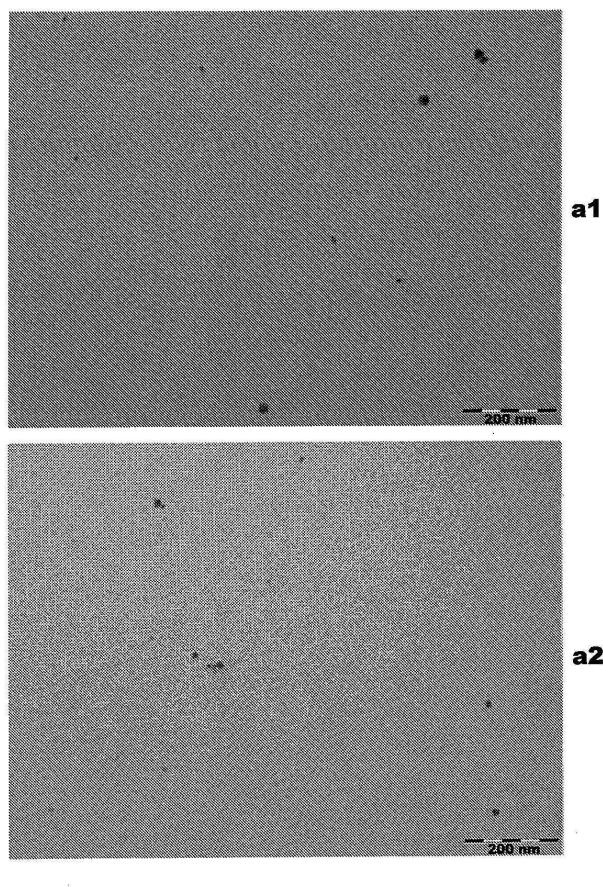
도면79b



도면79c

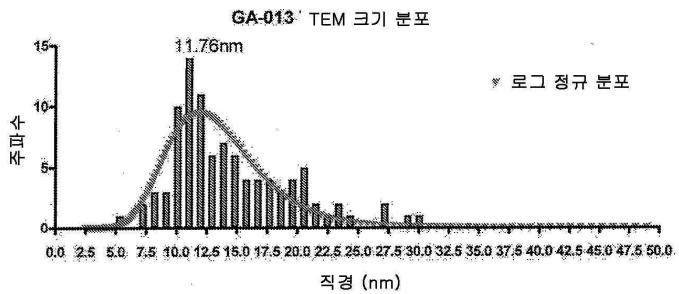


도면80a

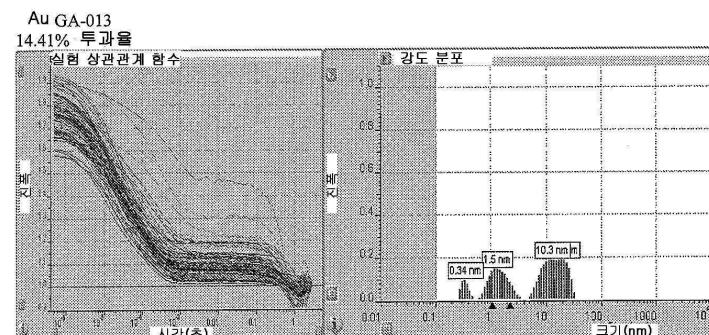


GA-013

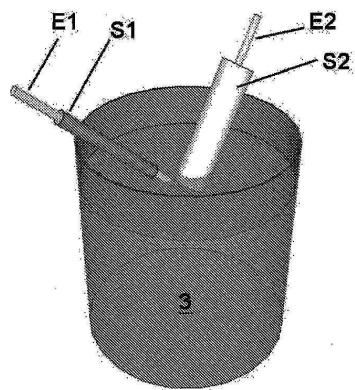
도면80b



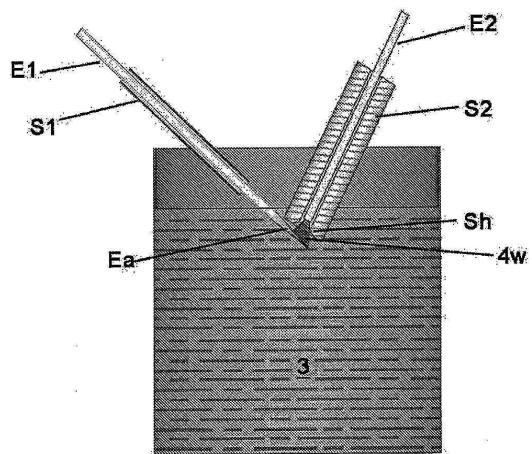
도면80c



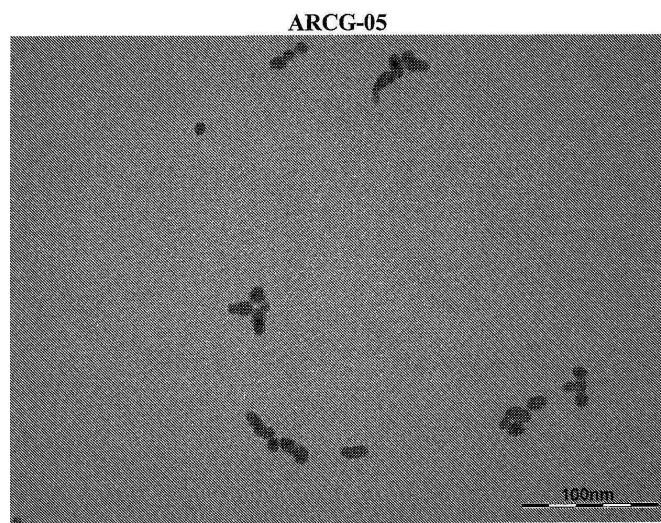
도면81a



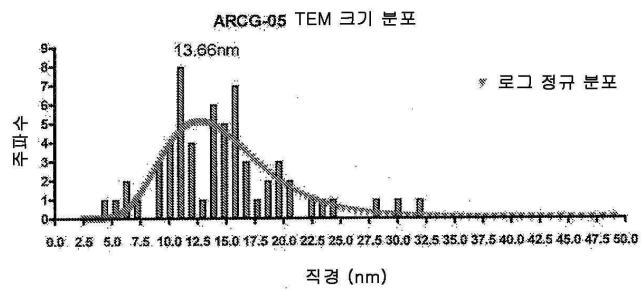
도면81b



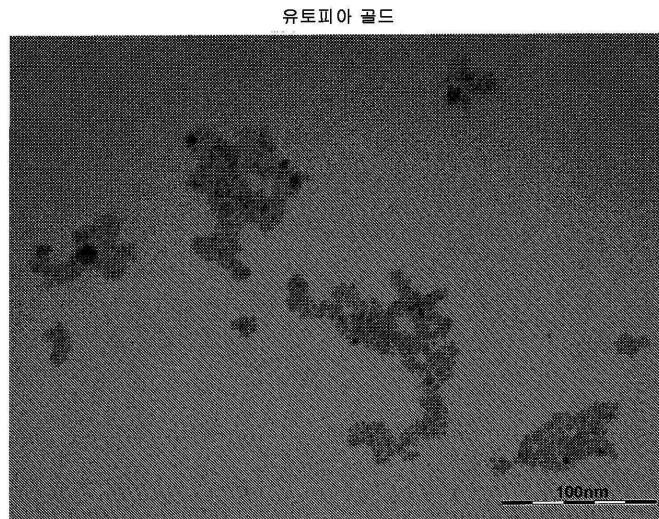
도면82a



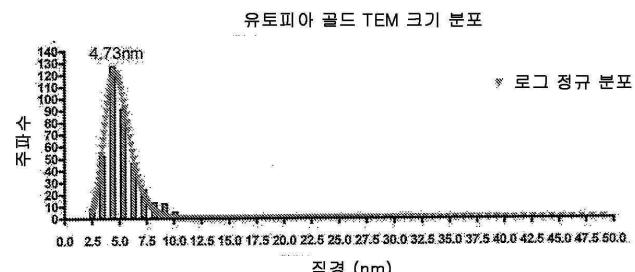
## 도면82b



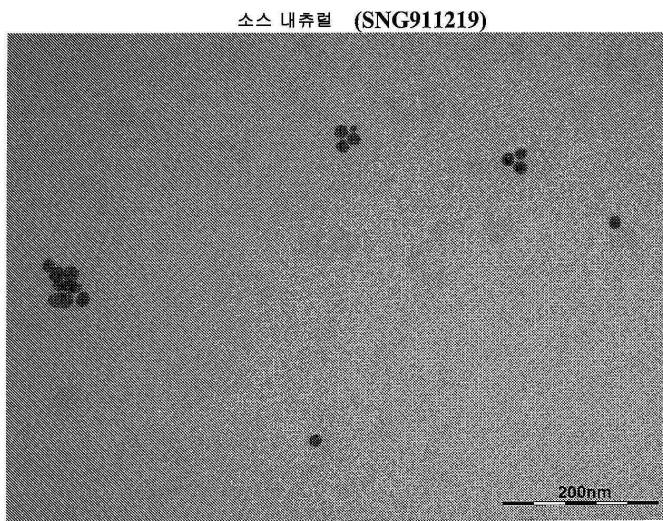
## 도면83a



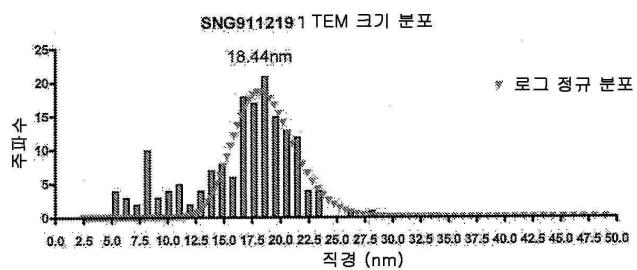
## 도면83b



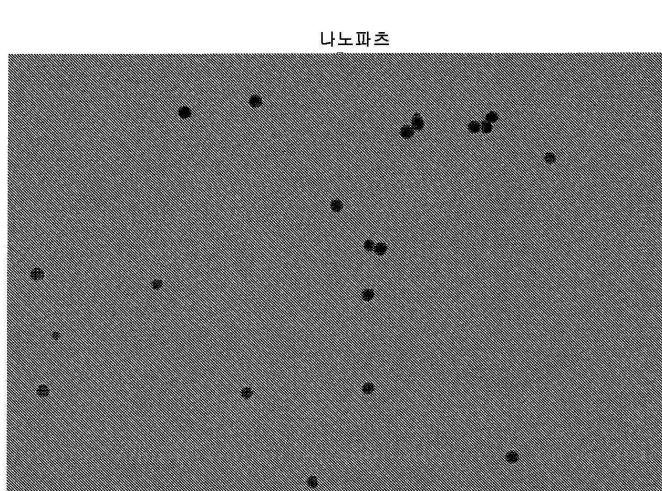
도면84a



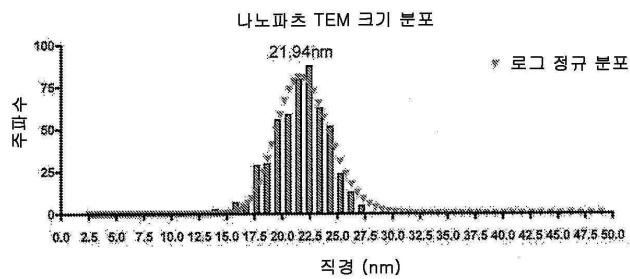
도면84b



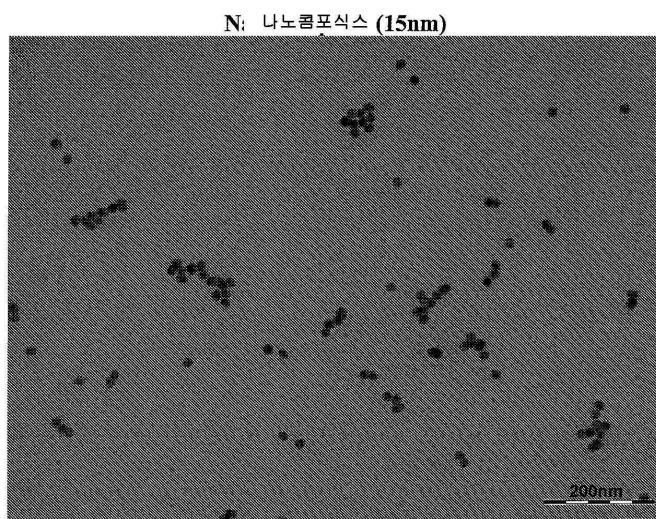
도면85a



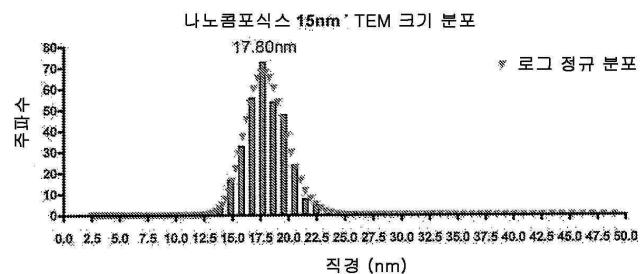
## 도면85b



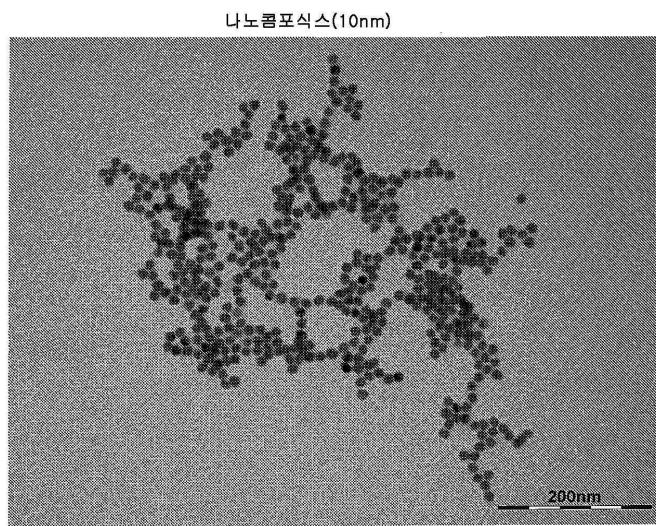
### 도면86a



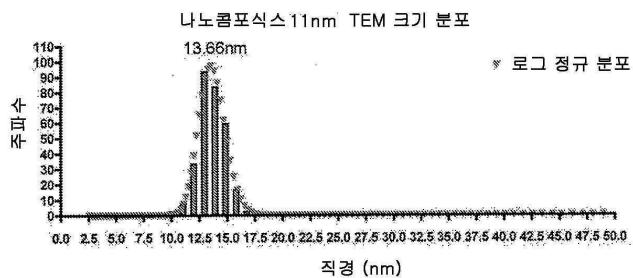
### 도면86b



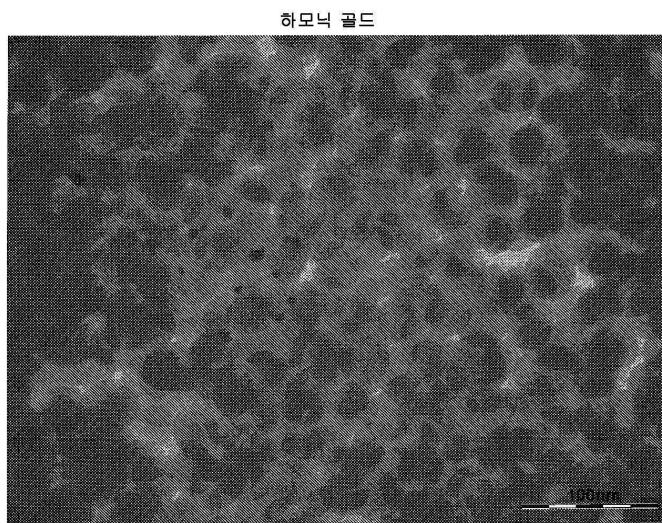
도면87a



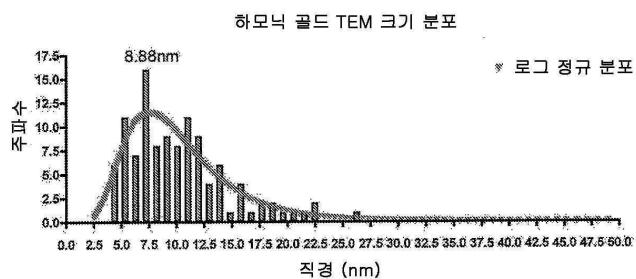
도면87b



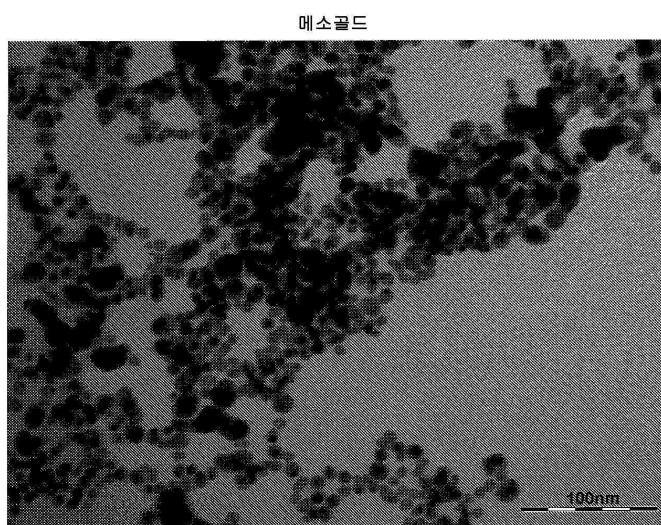
도면88a



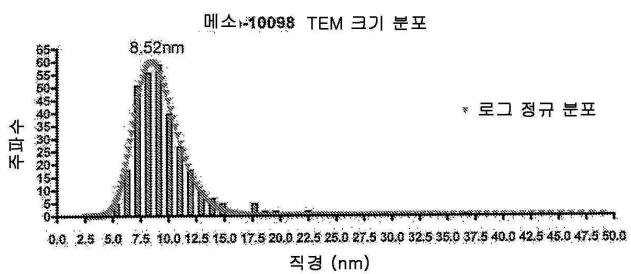
## 도면88b



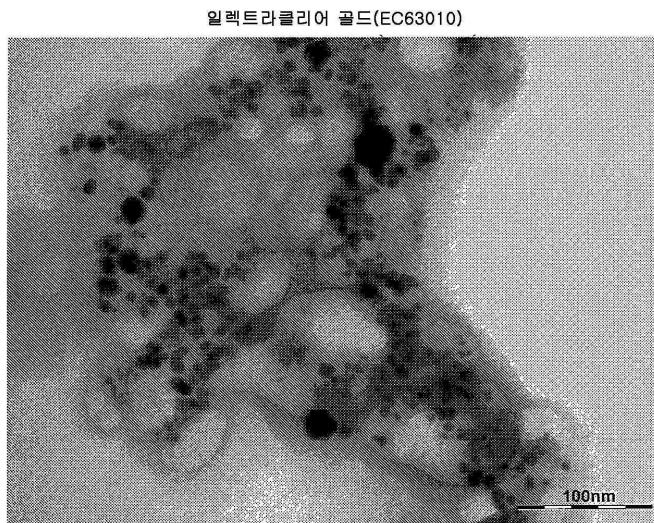
## 도면89a



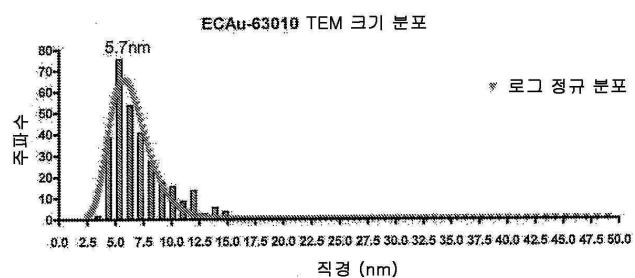
## 도면89b



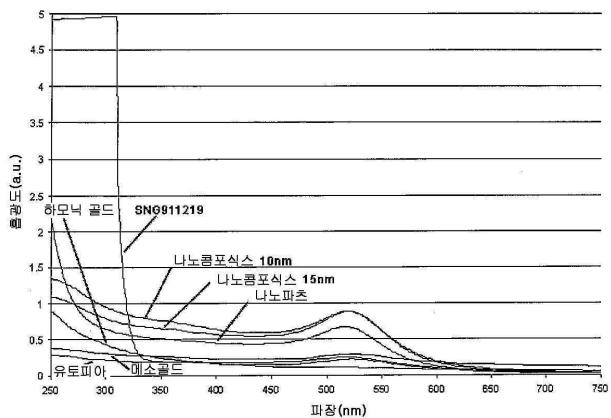
## 도면90a



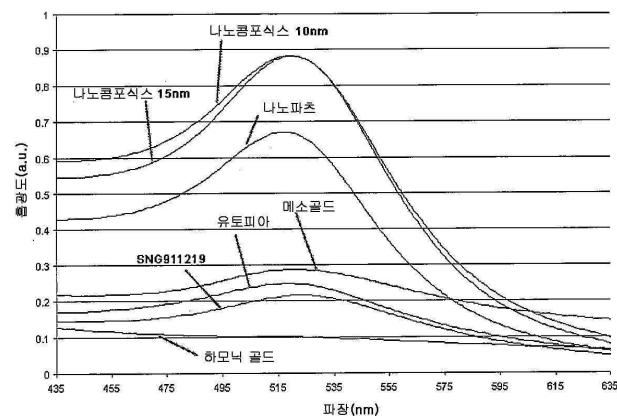
## 도면90b



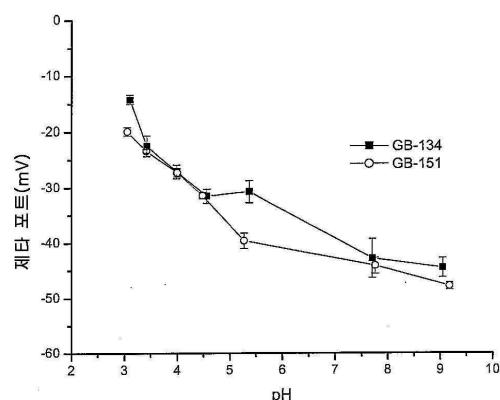
## 도면90c



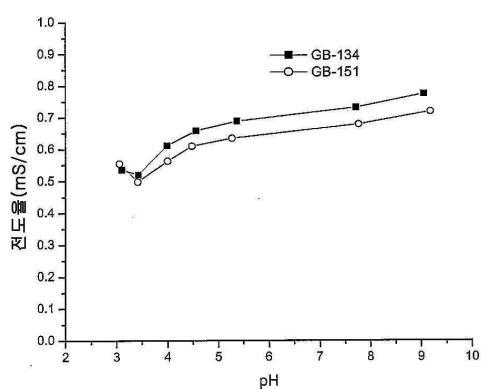
## 도면90d



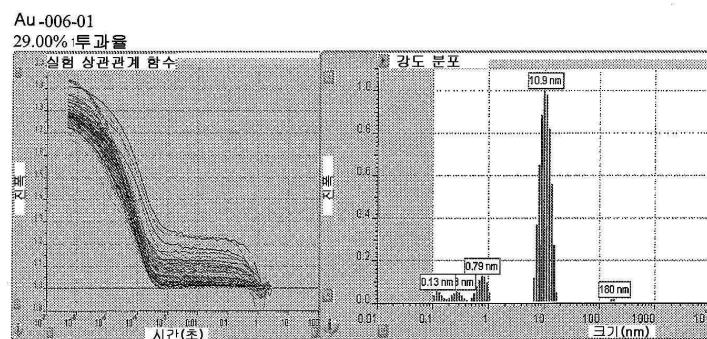
## 도면91



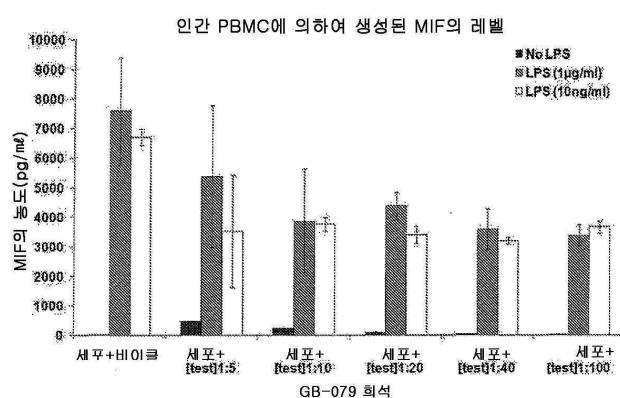
## 도면92



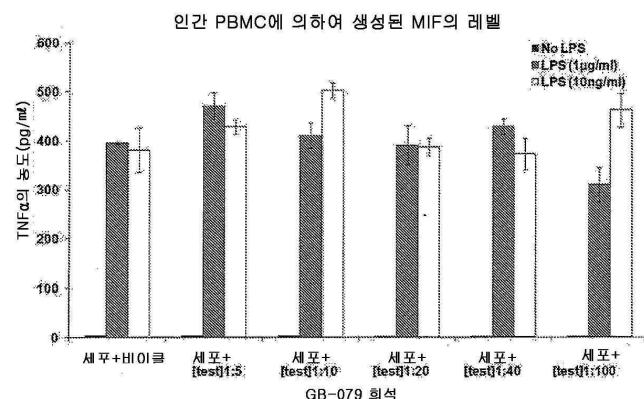
도면93



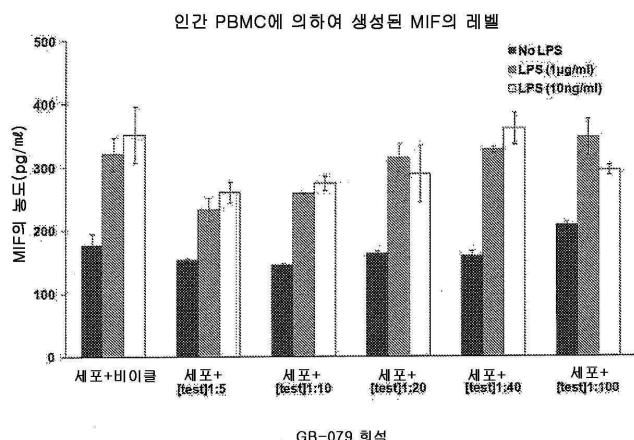
### 도면94a



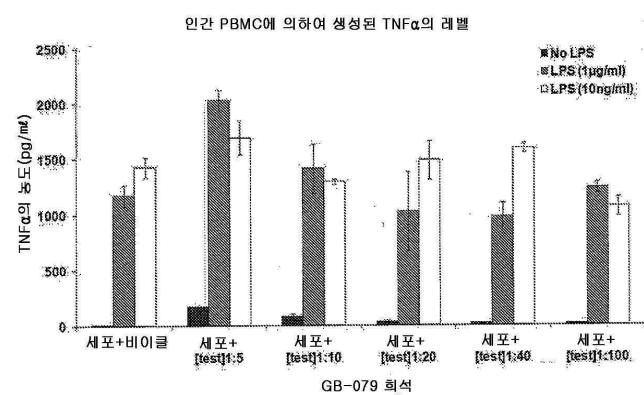
### 도면 94b



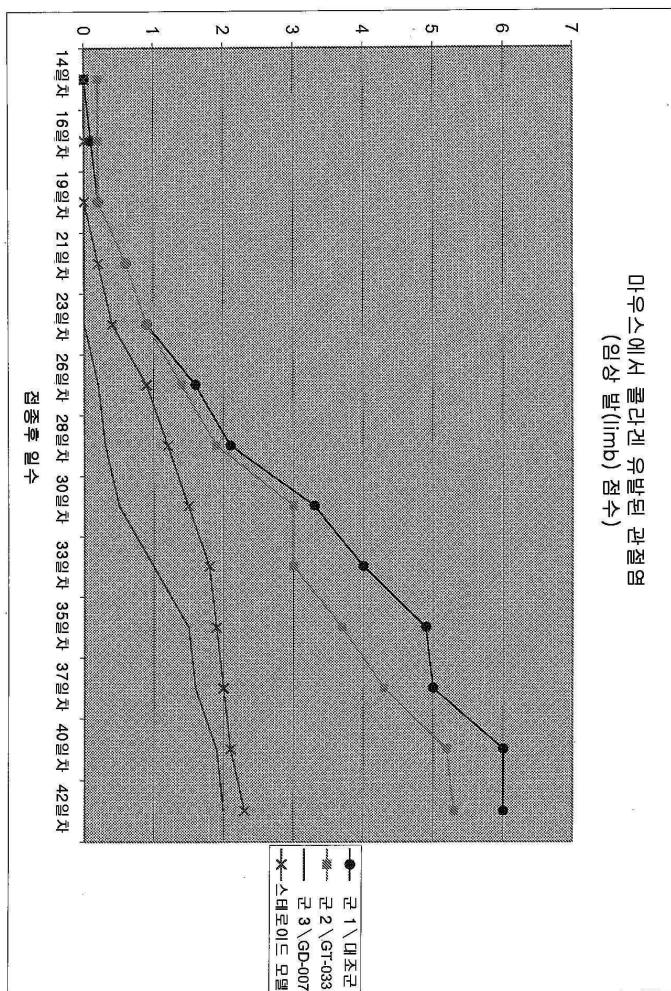
## 도면94c



## 도면94d



도면95

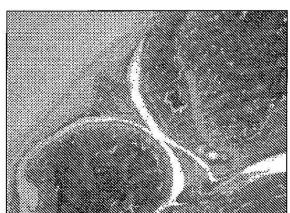


도면96a



(정상 관절)

도면96b



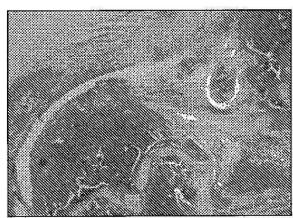
(퇴행 ①)

도면96c



( 등급 2)

도면96d



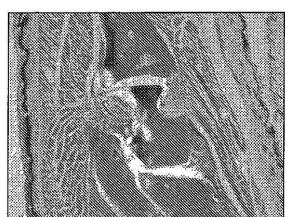
( 등급 3)

도면97a



( 등급 0)

도면97b



( 등급 1)

도면97c



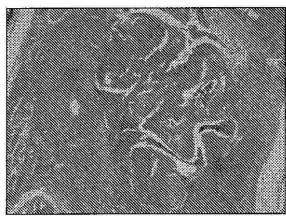
( 등급 4)

도면97d



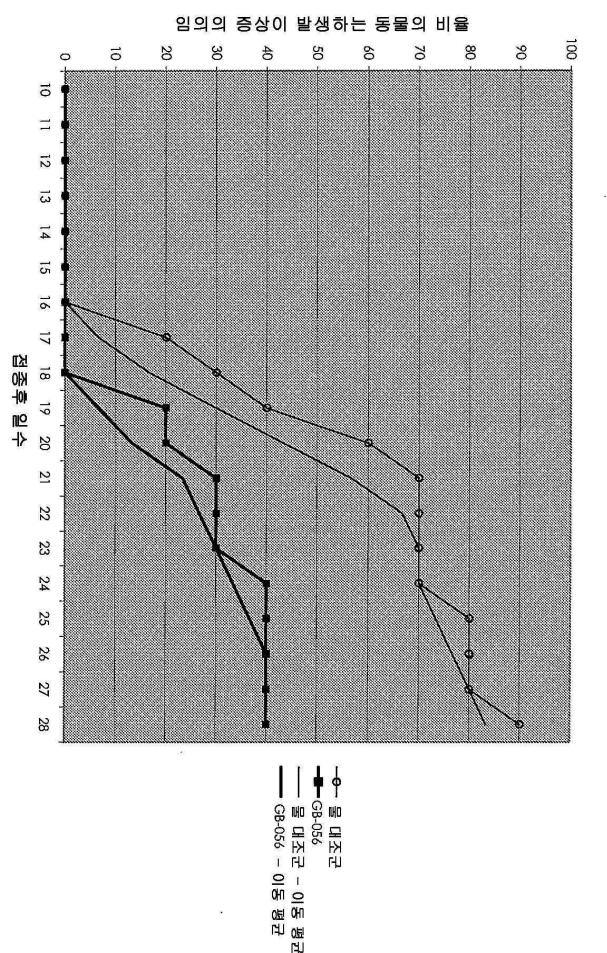
( 7 )

도면97e

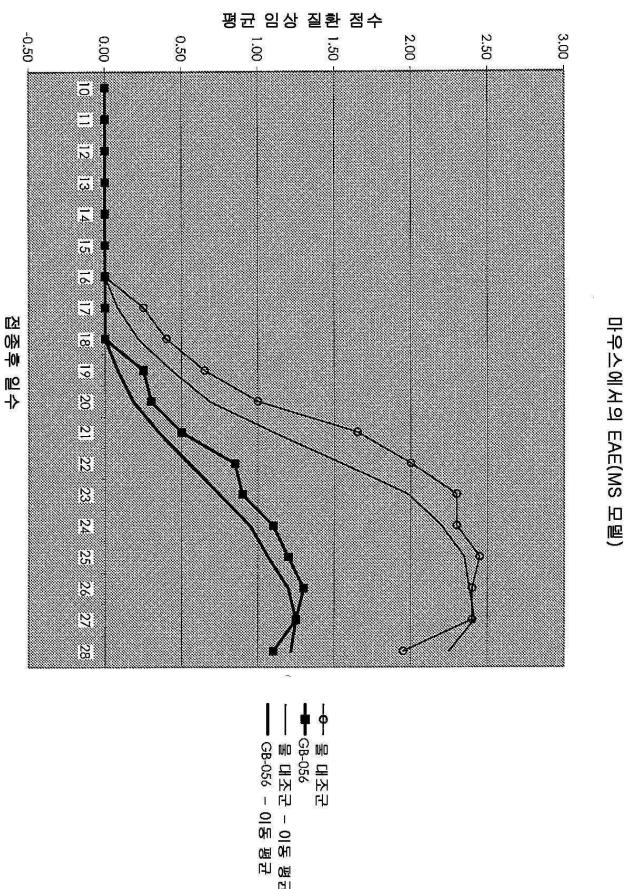


( 8 )

도면98

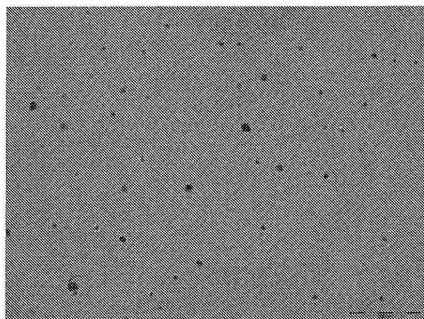


도면99

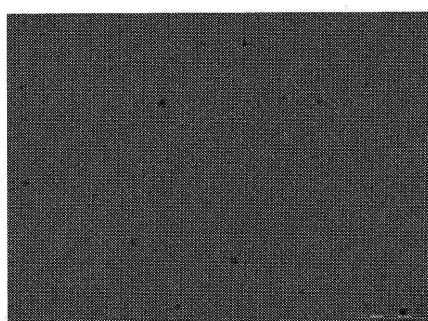


도면100a

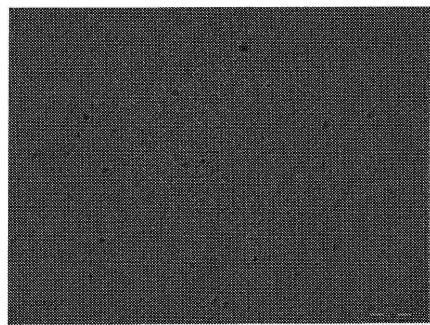
GB-056:



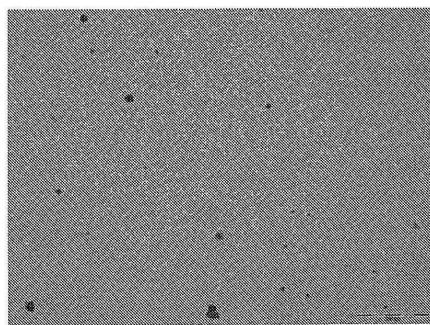
도면100b



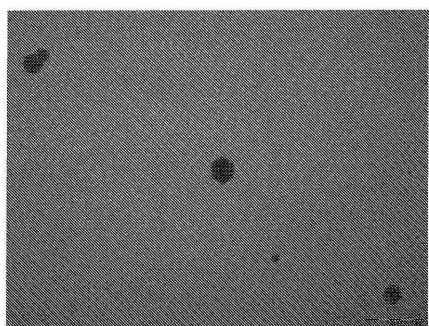
도면100c



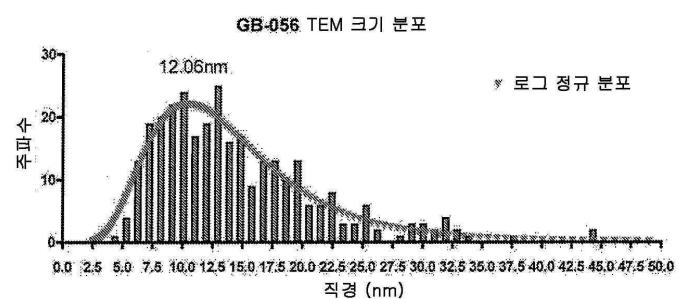
도면100d



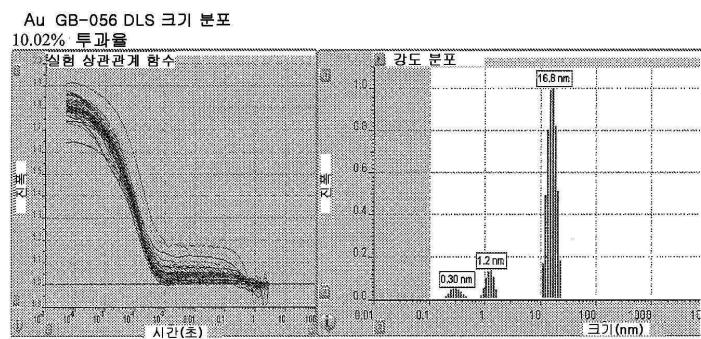
도면100e



도면101a

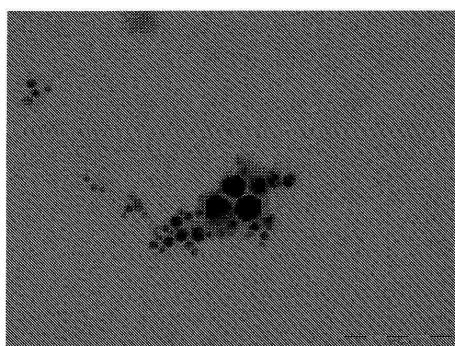


도면101b

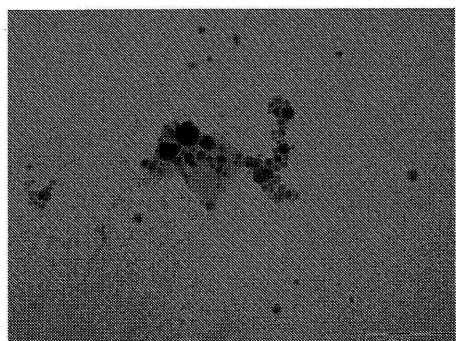


도면102a

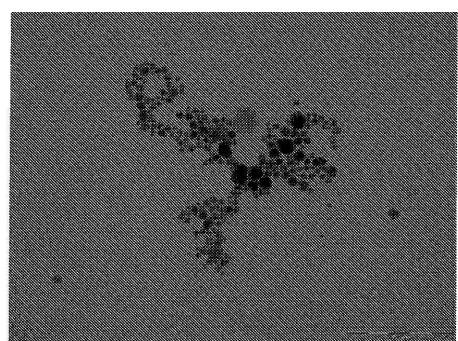
GB-056 2일 차 - 3일 차



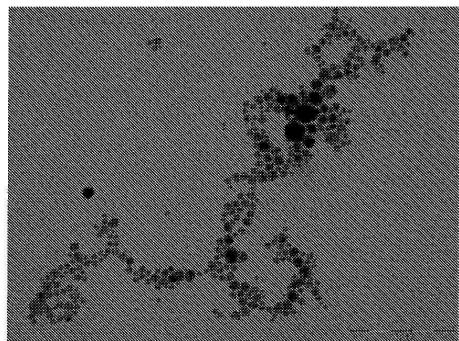
도면102b



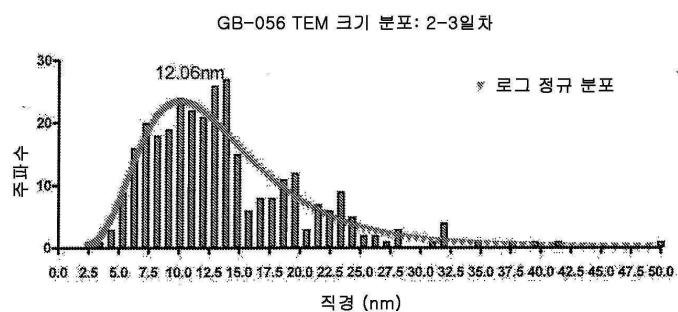
도면102c



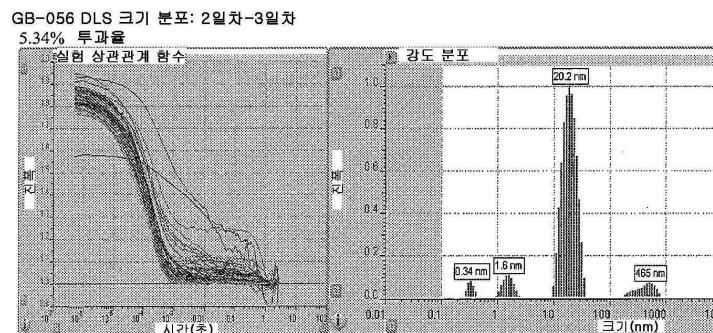
도면 102d



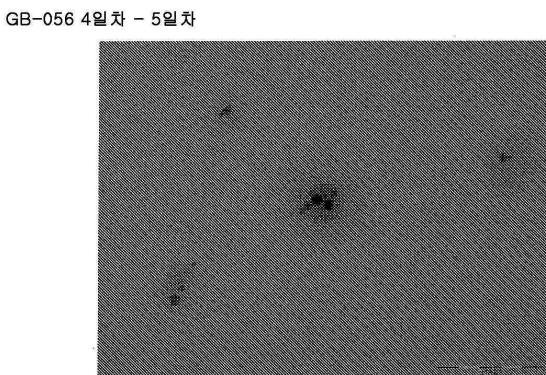
도면 103a



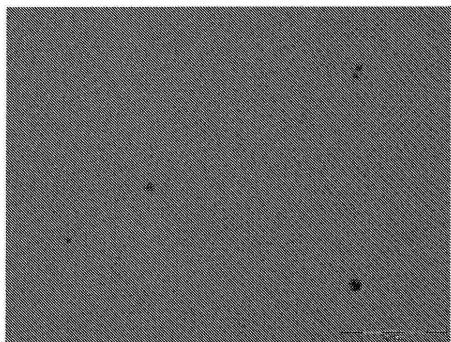
도면 103b



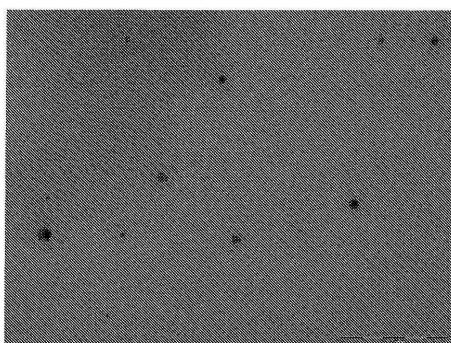
도면 104a



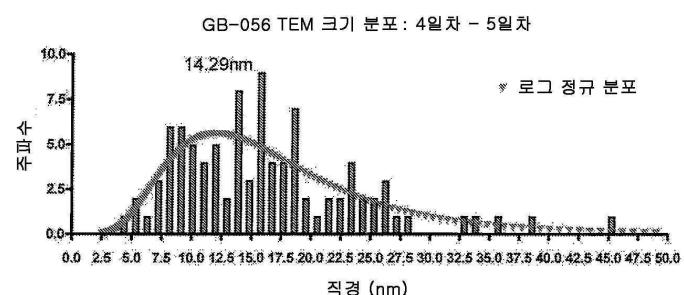
도면104b



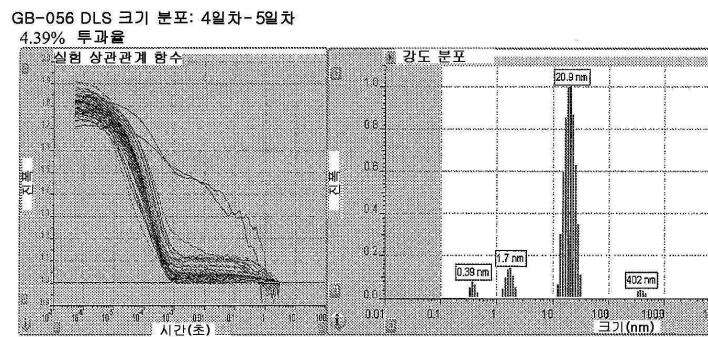
도면104c



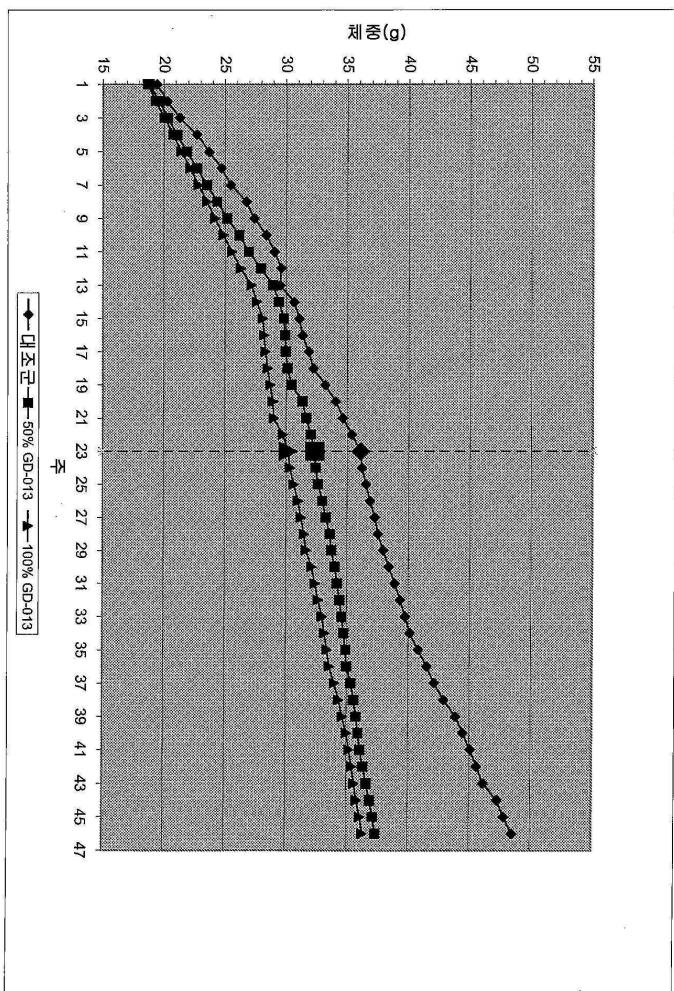
도면105a



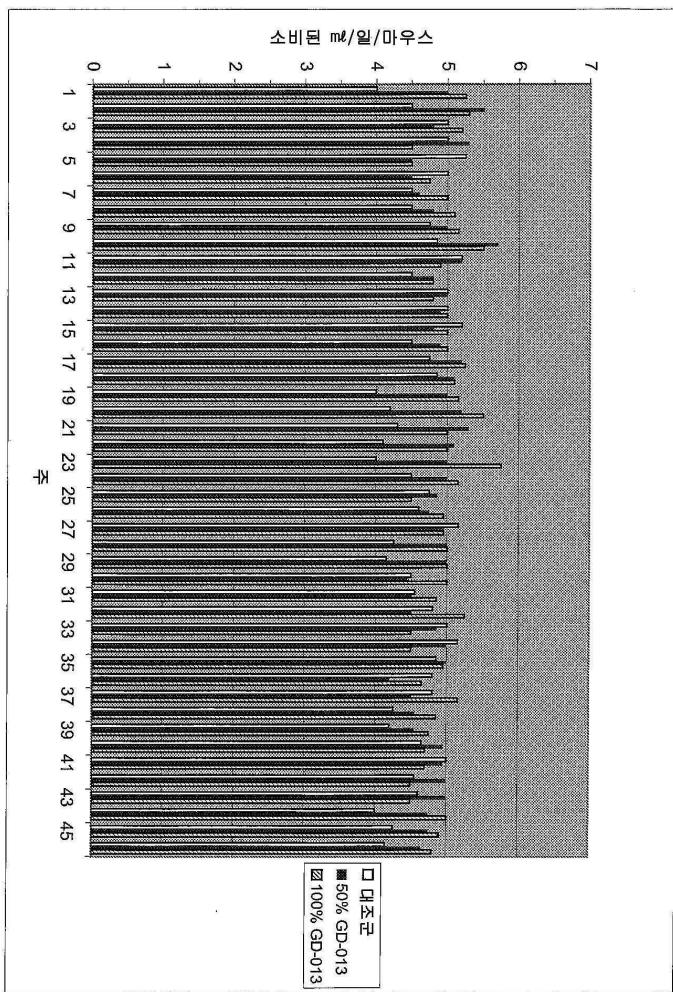
도면105b



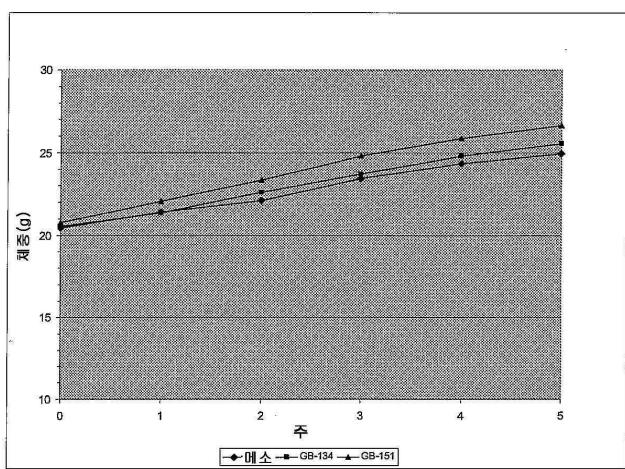
도면 106



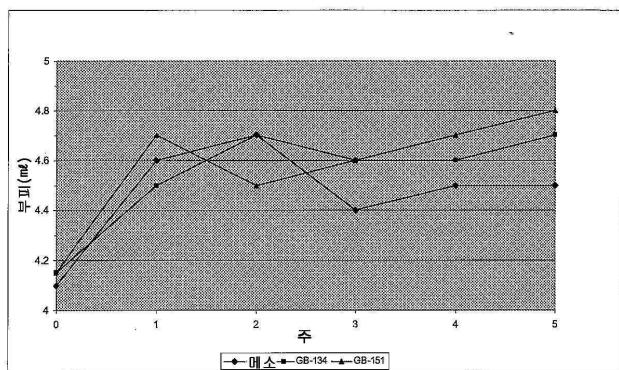
도면107



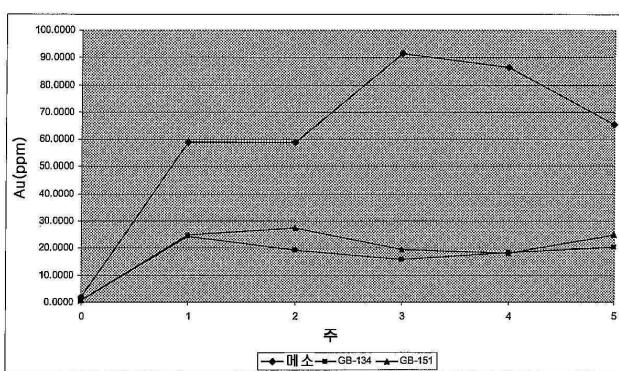
도면108



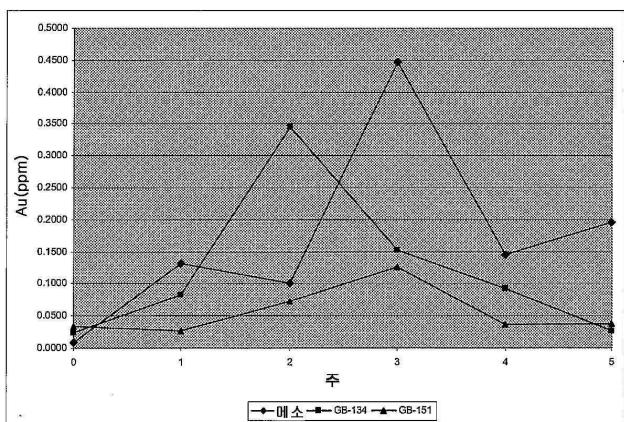
도면109



도면110



도면111



## 도면112

