

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0121535 (43) 공개일자 2013년11월06일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) B22F 9/16 (2006.01) H01F 1/06 (2006.01) B28B 3/00 (2006.01) C23C 16/26 (2006.01)		(71) 출원인 서강대학교산학협력단 서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)
(21) 출원번호 10-2012-0044822		(72) 발명자 서원석 서울특별시 성북구 성북동1가 6번지 혜문한의원 3층
(22) 출원일자 2012년04월27일 심사청구일자 2012년04월27일		(74) 대리인 특허법인엠에이피에스

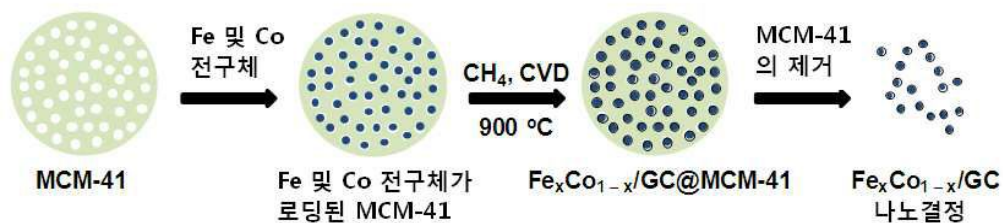
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 자성 무기 복합체 나노입자, 이의 제조 방법 및 그의 용도

(57) 요약

본원은, 1-차원 메조세공을 가지는 실리카 주형을 이용한 자성 무기 복합체 나노입자 및 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법 그리고 상기 자성 무기 복합체의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 201131013

부처명 교육과학기술부

연구사업명 기본연구지원사업

연구과제명 금속-실리카 복합 나노소재의 개발 및 응용성 연구

기 여 율 1/1

주관기관 서강대학교 산학협력단

연구기간 2011.05.01 ~ 2012.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 1-차원 메조세공을 가지는 실리카에 자성입자 형성을 위한 금속 전구체를 로딩(loading)하는 단계;
 - (b) 상기 전구체가 로딩된 실리카를 환원 분위기 하에서 가열한 후 탄소원 가스를 이용한 화학기상증착(chemical vapor deposition; CVD)에 의하여 카본을 증착함으로써 상기 실리카의 메조세공에 내포된 자성 입자 코어/카본 쉘 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체를 형성하는 단계; 및
 - (c) 상기 실리카를 제거하는 단계
- 를 포함하는, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카는 MCM-41, SBA-15 또는 MSU-H를 포함하는 것인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 자성 입자는 철, 망간, 크롬, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 사마륨, 가돌리늄, 네오디뮴, 유로퓸, 바륨, 백금, 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 것을 포함하는 금속, 합금, 산화물, 인화물, 또는 황화물을 포함하는 것인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 증착된 카본은 탄소나노튜브, 흑연, 그래핀, 활성탄, 또는 카본블랙을 포함하는 것인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카에 상기 자성입자 형성을 위한 금속 전구체를 로딩하는 것은, 상기 전구체를 함유하는 용액에 상기 실리카를 함침(impregnation)시키는 것을 포함하는 것인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카의 입자 크기가 10 nm 내지 5 μ m인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 자성입자의 크기는 1 nm 내지 10 nm인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 자성입자는 Fe/Co 복합 나노입자를 포함하는 것인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 환원 분위기는 수소 기체, 아르곤 기체, 헬륨 기체, 질소 기체, 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 가스를 포함하는 것인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 탄소원 가스는 메탄 기체, 에틸렌 기체, 에탄올 기체, 아세틸렌 기체, 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 가스를 포함하는 것인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (b)에서 상기 가열 온도는 500℃ 내지 1,000℃인, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의하여 제조된, 자성 무기 복합체 나노입자.

청구항 13

제 11 항에 따른 자성 무기 복합체 나노입자에 결합된 생체 적합 물질을 포함하는, MRI 조영제.

청구항 14

제 11 항에 따른 자성 무기 복합체 나노입자에 결합된 생체 적합 물질을 포함하는, 약물 전달체.

명세서

기술 분야

본원은, 자성 무기 복합체 나노입자 및 그의 제조 방법, 그리고 상기 자성 무기 복합체 나노입자의 용도에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

[0002] 무기 나노결정은 특유의 광학적, 자기적, 및 전자적 성질들 때문에 생체 의학 분야의 응용에 있어 큰 관심사였다[참고문헌: a) P. Alivisatos, *Nature Biotechnol.* **2004**, *22*, 47-52; b) C. M. Niemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4128-4158; c) M. De, P. S. Ghosh, V. M. Rotello, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 1-17]. 특별히, 자성 나노결정은 자기 공명 영상 장치(magnetic resonance imaging; MRI) 조영 증대(contrast enhancement), 약물 전달체, 암 치료, 발열요법 같은 *in vivo* 에서의 응용 및 *in vitro* 에서의 셀 분리 등을 위하여 널리 사용되어 왔다[a) S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, E. Duguest, *J. Mater. Chem.*, **2004**, *14*, 2161-2175. b) M. Mahmoudi, M. A. Sahraian, M. A. Shokrgozar, S. Laurent, *ACS Chem. Neurosci.* **2011**, *2*, 118-140; c) H. B. Na, I. C. Song, T. Hyeon, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 2133-2148.]. 이들 생체 의학 분야의 응용에 있어서, 각 개별의 나노 결정은 조절된 생체 분포 및 조영 증대 효과를 위하여 거의 동일한 물리적 및 화학적 성질을 갖도록 하기 위해 나노 결정들은 균일화 될 필요가 있다[참고문헌: C. Xu, S. Sun, *Polym Int.* **2007**, *56*, 821-826]. 그러나, 콜로이드 합성법을 포함한 몇 가지 방법만이 10% 미만의 표준편차를 갖는 균일한 자성 나노결정의 합성을 위하여 보고되었다[참고문헌: a) Y. Yin, A. P. Alivisatos, *Nature*. 2005, 437, 664-670; b) J. Park, J. Joo, S. G. Kwon, Y. Jang, T. Hyeon, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 4630-4660.]. 더욱이, 현재 연구들은 주로 철 산화물-기재 자성물질에 초점이 맞추어져 있다.

[0003] 잘 알려진 자성의 나노결정 가운데, FeCo 합금은 가장 높은 포화자화량(saturation magnetization) 및 ~20 nm 의 높은 초상자성 한계를 포함하는 우수한 자기적 특성들을 가진다[참고문헌: A. Hutten, D. Sudfeld, I. Ennen, G. Reiss, K. Wojczykowski, P. Jutzi, *J. Magn. Magn. Mater.* **2005**, *293*, 93-101.]. 그들의 우수한 자기적 특성들에도 불구하고, 순수 FeCo 나노결정의 낮은 산화 저항성과 잠재적인 세포 독성은 넓은 생체 의학 분야의 응용을 저해한다. 이러한 상기 문제들을 회피하기 위해서, FeCo/그래파이트 카본 쉘(FeCo/GC) 나노 결정은 간단한 CVD 법에 의해 최근 합성되었다[참고문헌: W. S. Seo, J. H. Lee, X. Sun, Y. Suzuki, D. Mann, Z. Liu, M. Terashima, P. C. Yang, M. V. McConnell, D. G. Nishimura, H. Dai, *Nature Materials* **2006**, *5*, 971-976]. FeCo 나노결정 상의 단일 그래파이트 카본은 코어 금속의 빠른 환경적 분해를 방지하고 생체 적합성을 증대시킨다. 더욱이, 탄소의 근-적외선 흡광도(optical absorbance)를 기초로 하는 광열제(photothermal agent)와 같은 나노결정을 사용하는 잠재력을 제공할 수 있다. 포스포리피드-폴리 에틸렌 글리콜(phospholipid-poly(ethylene glycol); PL-PEG) 분자들에 의하여 기능화된 FeCo/GC 나노결정이 MRI 조영 증대, 약물 전달체, 암 치료를 위한 적합한 비독성 제제임이 입증되었다[참고문헌: W. S. Seo, J. H. Lee, X. Sun, Y. Suzuki, D. Mann, Z. Liu, M. Terashima, P. C. Yang, M. V. McConnell, D. G. Nishimura, H. Dai, *Nature Materials* **2006**, *5*, 971-976 ; J. H. Lee, S. P. Sherlock, M. Terashima, H. Kosuge, Y. Suzuki, A. Goodwin, J. Robinson, W. S. Seo, Z. Liu, R. Luong, M. V. McConnell, D. G. Nishimura, H. Dai, *Magn. Reson. Med.* **2009**, *62*, 1497-1509; b) S. P. Sherlock, S. M. Tabakman, L. Xie, H. Dai, *ACS Nano* **2011**, *5*, 1505-1512.].

[0004] 그러나, 이러한 나노결정들의 중요한 응용에도 불구하고, T_1 MRI 조영 증대를 포함한 생체 의학 분야 응용을 위한 초소형의 균일한 및 분리된 Fe_xCo_{1-x}/GC 나노결정의 합성에 대한 개선된 합성 방법 개발이 요구되고 있으며, 더욱이, 나노결정의 조성과 자기 공명 성질 간의 관계에 대한 체계적인 연구가 수행되지 않았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본원은, 1-차원 메조세공을 가지는 실리카를 주형으로서 이용하여 간단한 공정에 의하여 자성 무기 복합체 나노입자를 제조할 수 있는 방법을 제공하고, 상기 방법에 의하여 제조된 자성 무기 복합체 나노입자 및 그의 용도를 제공하고자 한다.

[0006] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본원의 제 1 측면은, 하기를 포함하는, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법을 제공할 수 있다:

- [0008] (a) 1-차원 메조세공을 가지는 실리카에 자성입자 형성을 위한 금속 전구체를 로딩(loading)하는 단계;
- [0009] (b) 상기 전구체가 로딩된 상기 실리카를 환원 분위기 하에서 가열한 후 탄소원 가스를 이용한 화학기상증착(chemical vapor deposition; CVD)에 의하여 카본을 증착함으로써 상기 실리카의 메조세공에 내포된 자성 입자 코어/카본 셸 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체를 형성하는 단계; 및
- [0010] (c) 상기 실리카를 제거하는 단계.
- [0011] 본원의 제 2 측면은, 상기 본원의 제 1 측면에 따른 방법에 의하여 제조되는, 자성 무기 복합체 나노입자를 제공할 수 있다.
- [0012] 본원의 제 3 측면은, 상기 본원의 제 2 측면에 따른 자성 입자 코어/카본 셸 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체 나노입자에 결합된 생체 적합 물질을 포함하는 것인, MRI 조영제를 제공할 수 있다.
- [0013] 본원의 제 4 측면은, 상기 본원의 제 2 측면에 따른 자성 입자 코어/카본 셸 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체 나노입자에 결합된 생체 적합 물질을 포함하는 것인, 약물 전달체를 제공할 수 있다.

발명의 효과

- [0014] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, 1-차원 메조세공을 가지는 실리카를 주형으로서 이용하여 간단한 CVD 공정에 의하여 코어/카본 셸 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체 나노입자를 용이하게 제조할 수 있는 방법을 제공할 수 있다. 이러한 방법에 의하여 제조되는 본원에 따른 자성 무기 복합체 나노입자는 인체에 무해할 뿐만 아니라, 기존의 자성 입자보다 물리적, 화학적으로 안정하며 초상자성을 가지며, 코어 금속의 빠른 환경적 분해를 방지하고 생체 적합성을 증대시킨다. 상기 본원에 따른 자성 입자/카본 셸 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체 나노입자에 생체 적합 물질이 결합된 것을 약물 전달체, MRI 조영제 등의 다양한 분야에 유용하게 사용될 수 있다.
- [0015] 본원의 일 구현예에 의하여, PL-PEG을 이용하여 기능화된 FeCo/그래파이트 탄소 셸 (FeCo/GC) 나노결정은 우수한 자기적 성질, 화학적 안전성 및 근적외선에서의 높은 광흡수도 때문에, MRI 조영 효과 증대, 약물 전달체, 및 암치료를 위한 뛰어난 비독성 제제로서 사용될 수 있다.
- [0016] 본원의 일 구현예에 의하여, < 4 nm 의 평균 직경들을 가지는 초소형의 균일한 단일 bcc상의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 합성이 최초로 보고되는 것이다. 본원의 제조방법에 의하여 1-차원 메조세공을 가지는 실리카를 주형으로서 이용하여 제조되는 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정은 MR 증대시키는 성질을 가진다. 본원의 일 구현예에 의하여, $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들의 조성은 해당 금속 전구체들의 Fe:Co 비율을 간단하게 변화시킴으로써 쉽게 조절될 수 있다. 본원의 일 구현예에 의하여, 용액 중 PL-PEG을 이용하여 기능화된 상기 단일 bcc상의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들은 뛰어난 T_1 MRI 조영제로서 사용될 수 있다. 이러한 효과는, 본 발명자들이 알고 있는 바로는, 단일 bcc FeCo 상을 가지는 초소형의 균일한 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들의 MR 증대시키는 성질들의 첫 번째 입증이다.
- [0017] 본원의 일 구현예에 의하여, T_1 또는 T_2 조영제로서 MR 시그널-증대 효과뿐만 아니라, 간단하고 신뢰할 만한 초소형의 균일한 및 단일 체심입방(bcc)상 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 합성법이 최초로 보고된다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1 은 본원의 일 실시예에 따른 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 제조를 위한 개략도이다.
- 도 2 는 본원의 일 실시예에 따른 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 구조적 특징: a) MCM-41에 내포된 $\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$ 나노결정의 TEM 이미지, 3.8 ± 0.4 nm $\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$ 나노결정의 b) TEM 및 c) 고해상도 TEM 이미지, 및 d) SAED 패턴. e) 3.7 ± 0.4 nm $\text{Fe}_{0.13}\text{Co}_{0.87}/\text{GC}$ TEM 이미지, f) 3.7 ± 0.4 nm $\text{Fe}_{0.36}\text{Co}_{0.64}/\text{GC}$ TEM 이미지, g) 3.8 ± 0.4 nm $\text{Fe}_{0.42}\text{Co}_{0.58}/\text{GC}$ TEM 이미지, h) 3.8 ± 0.4 nm $\text{Fe}_{0.56}\text{Co}_{0.44}/\text{GC}$ TEM 이미지, 및 i) 3.7 ± 0.4 nm $\text{Fe}_{0.62}\text{Co}_{0.38}/\text{GC}$ 나노결정 (삽도들은 SAED 패턴들이고: 백색 Miller 지수는 bcc FeCo에 해당되는 것이고, 반면에 청색 Miller 지수는 fcc Co에 해당됨.) j) $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 XRD 패턴들이다(*로 표시된 피크는 fcc Co에 해당됨).

도 3 은 본원의 일 실시예에 따른 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들에 대한 300K에서 자기장-의존성 자화 곡선이다.

도 4 는 본원의 일 실시예에 따른 a) PL-PEG로 기능화된 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 개략도, b) 기능화된 $\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$ 나노결정들의 PBS 용액들 사진, $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정 용액들에 대한 금속 농도 대 c) T_1^{-1} 및 e) T_2^{-1} , 0.1 mM 금속 농도에서의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정 용액의 d) T_1 - 및 f) T_2 -중량화된 MR 이미지들(T_1 -중량화된 스핀-에코 시퀀스: 에코 시간(T_E) 7.8 ms 및 펄스 반복 시간(T_R) 1,000 ms, T_2 -중량화된 스핀-에코 시퀀스: T_E 51.8 ms 및 T_R 10,000 ms.)이다.

도 5 는 본원의 일 실시예에 따른 a) TEM 이미지, b) 질소 흡착-탈착 등온선(Brunauer-EmmettTeller (BET) 표면적: $656.1 \text{ m}^2/\text{g}$) 및 c) ~60 nm MCM-41의 기공 크기 분포 곡선(Barrett-joyner-Halenda (BJH) 탈착 평균 기공 직경 2.7 nm)이다.

도 6 은 본원의 일 실시예에 따른 a) $\text{Fe}_{0.13}\text{Co}_{0.87}/\text{GC}$, b) $\text{Fe}_{0.36}\text{Co}_{0.64}/\text{GC}$, c) $\text{Fe}_{0.42}\text{Co}_{0.58}/\text{GC}$, d) $\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$, e) $\text{Fe}_{0.56}\text{Co}_{0.44}/\text{GC}$, 및 f) $\text{Fe}_{0.62}\text{Co}_{0.38}/\text{GC}$ 나노결정 각각의 EDX 스펙트럼. 이들은 상기 나노결정의 Fe:Co 비율을 결정하는 데 사용하였다. 구리는 TEM 그리드에 기인된 것이다.

도 7 은 본원의 일 실시예에 따른 $\text{Fe}_{0.22}\text{Co}_{0.78}/\text{GC}$ 나노결정의 a) TEM 이미지 (삽도는 SAED 패턴이다.) 및 b) XRD 패턴(*로 표시된 피크는 fcc Co로 나타낸 것이다). 상기 $\text{Fe}_{0.22}\text{Co}_{0.78}/\text{GC}$ 나노결정은 발연 실리카에서 Fe:Co 비율이 76:24 [실리카 1.00 g 중 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (0.137 mmol) 0.055 g 및 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.043 mmol) 0.013 g]을 가지는 금속 전구체의 열분해에 의해 합성되었다.

도 8 은 본원의 일 실시예에 따른 TEM 이미지들(a ~ c) : a) 0.5 ~ 1 μm 의 범위의 크기를 가지는 MCM-41, b) MCM-41 내에 내포된 $\text{Fe}_{0.39}\text{Co}_{0.61}/\text{GC}$ 나노결정, 및 c) $\text{Fe}_{0.39}\text{Co}_{0.61}/\text{GC}$ 나노결정; d) $\text{Fe}_{0.39}\text{Co}_{0.61}/\text{GC}$ 나노결정의 XRD 패턴(*표시된 피크는 fcc Co임을 나타낸 것이다.). 상기 $\text{Fe}_{0.39}\text{Co}_{0.61}/\text{GC}$ 나노결정이 MCM-41 내에 Fe:Co 비율이 50:50 (실리카 1.00 g 중의 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (0.450 mmol) 0.182 g 및 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.450 mmol) 0.131 g)을 가지는 금속전구체의 열분해에 의해 합성되었다.

도 9 는 본원의 일 실시예에 따른 합성된 SBA-15의 TEM 이미지이다.

도 10 은 본원의 일 실시예에 따른 SBA-15에서 합성된 $\text{Fe}_{0.57}\text{Co}_{0.43}/\text{GC}$ 나노입자의 TEM 이미지이다 (HF 처리에 의한 SBA-15 제거 전).

도 11 은 본원의 일 실시예에 따른 SBA-15에 의한 $\text{Fe}_{0.57}\text{Co}_{0.43}/\text{GC}$ 나노입자의 TEM 이미지이다 (HF 처리에 의한 SBA-15 제거 후).

도 12 는 본원의 일 실시예에 따른 SBA-15에 의한 $\text{Fe}_{0.57}\text{Co}_{0.43}/\text{GC}$ 나노입자의 EDX 스펙트럼이다 (구리는 TEM 그리드에 기인된 것이다)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0020] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [0021] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0022] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본원 명세서

전체에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "~(하는) 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.

- [0023] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0024] 본원의 제 1 측면은, 하기를 포함하는, 자성 무기 복합체 나노입자의 제조 방법을 제공할 수 있다:
- [0025] (a) 1-차원 메조세공을 가지는 실리카에 자성입자 형성을 위한 금속 전구체를 로딩(loading)하는 단계;
- [0026] (b) 상기 전구체가 로딩된 실리카를 환원 분위기 하에서 가열한 후 탄소원 가스를 이용한 화학기상증착(chemical vapor deposition; CVD)에 의하여 카본을 증착함으로써 상기 실리카의 1-차원 메조세공에 내포된 자성 입자 코어/카본 셸 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체를 형성하는 단계; 및
- [0027] (c) 상기 실리카를 제거하는 단계.
- [0028] 본원 명세서 전체에 있어서, 상기 용어 "자성 입자 코어/카본 셸 나노입자"는 자성입자를 포함하는 코어와 상기 코어 상에 형성된 카본 셸을 포함하는 나노입자를 의미한다.
- [0029] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 자성 입자는 철, 망간, 크롬, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 사마륨, 가돌리늄, 네오디뮴, 유로퓸, 바륨, 백금 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 것을 포함하는 금속, 합금, 산화물, 인화물, 또는 황화물을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0030] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 금속 전구체는 철, 망간, 크롬, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 사마륨, 가돌리늄, 네오디뮴, 유로퓸, 바륨, 백금 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 것을 포함하는 금속의 화합물을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 금속 전구체는 상기 예시한 금속의 질산염, 황산염, 탄산염, 인산염 또는 할로젠 염을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0031] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 증착된 카본은 탄소나노튜브, 흑연, 그래핀, 활성탄 또는 카본블랙을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0032] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카 및 그의 제조방법은 당업계에 공지된 것들을 특별히 제한 없이 사용할 수 있다. 예를 들어, 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카는 당업계에 공지된 방법에 의하여 실리카 소스 및 계면 활성제를 이용하여 제조될 수 있다. 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카는 상기 메조세공이 기둥 모양을 가지는 1-차원 형태를 가지는 것을 의미하여, 상기 메조세공 내에 상기 자성 입자 형성을 위한 전구체가 로딩되어 상기 메조세공 내에서 자성 무기 복합체 나노입자가 형성될 수 있다.
- [0033] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카는 MCM-41, SBA-15 또는 MSU-H를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 MCM-41, SBA-15 또는 MSU-H는 당업계에 공지된 방법에 의하여 제조될 수 있다. 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카의 메조세공의 크기가 작으면 상기 실리카의 크기가 작아야 상기 금속 전구체 물질이 모두 상기 메조세공 내로 들어갈 수 있을 것이고, 상기 메조세공이 어느 정도 크면 상기 실리카의 크기가 조금 커도 상기 전구체 물질이 충분히 속까지 들어가 상기 자성 무기 복합체 나노입자가 메조세공 속에서 균일하게 제조되는 것으로 보인다.
- [0034] 본원의 일 구현예에 따르면, MCM-41 제조를 위한 실리카 소스는 당업계에 공지된 것들을 이용할 수 있으며, 예를 들어, 테트라에틸 오르소실리케이트, 테트라메틸 오르소실리케이트, 테트라부틸 오르소실리케이트, 아미노프로필트리메톡시실란, 아미노프로필트리메톡시실란, 3-메르캅토프로필트리메톡시실란, 3-메르캅토프로필트리메톡시실란, 소듐 실리케이트, C18TMS(테트라메틸실란) 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 실리카 전구체를 이용하여 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0035] 예를 들어, 상기 MCM-41 제조를 위한 계면활성제로서 옥타데실트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸트리메틸암모늄 클로라이드, 미리스틸트리메틸암모늄 클로라이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 데실트리메틸암모늄 브로마이드, 옥틸트리메틸암모늄 브로마이드, 헥실트리메틸암모늄 브로마이드를 각각 이용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0036] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 메조세공 SBA-15 및 그의 제조방법은 당업계에 공지된 것들을 특별히 제한 없이 사용할 수 있다. 예를 들어, 메조세공 SBA-15은 당업계에 공지된 방법에 의하여 실리카 소스 및 계면 활성제를 이용하여 제조될 수 있다.
- [0037] 예를 들어, 상기 메조세공 SBA-15 제조를 위한 계면활성제로서 플루로닉 (Pluronic) L121, L123, L31, L81, L101 및 P123, 브리지(Brij) 56, 58, 76 및 78, 서피놀스(Surfynols) 465 및 485, 산화에틸렌 및 산화프로필렌의 블록 공중합체, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 에톡실화 아세틸렌 디올, 트리톤(Triton) X-110, X-114 및 옥틸페놀 에톡실레이트, 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 계면활성제를 각각 이용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0038] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카에 상기 자성입자 형성을 위한 전구체를 로딩하는 것은 상기 전구체를 함유하는 용액에 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카를 함침(impregnation)시키는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0039] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카의 입자 크기는 약 10 nm 내지 약 5 mm, 약 10 nm 내지 약 4 mm, 약 10 nm 내지 약 3 mm, 약 10 nm 내지 약 2 mm, 약 10 nm 내지 약 1 mm, 약 10 nm 내지 약 100 nm, 약 10 nm 내지 약 90 nm, 약 10 nm 내지 약 80 nm, 약 10 nm 내지 약 70 nm, 약 10 nm 내지 약 60 nm, 약 10 nm 내지 약 50 nm, 약 10 nm 내지 약 40 nm, 약 10 nm 내지 약 30 nm, 약 20 nm 내지 약 100 nm, 약 20 nm 내지 약 90 nm, 약 20 nm 내지 약 80 nm, 약 20 nm 내지 약 70 nm, 약 20 nm 내지 약 60 nm, 약 20 nm 내지 약 50 nm, 약 20 nm 내지 약 40 nm, 약 20 nm 내지 약 30 nm, 약 30 nm 내지 약 100 nm, 약 30 nm 내지 약 90 nm, 약 30 nm 내지 약 80 nm, 약 30 nm 내지 약 70 nm, 약 30 nm 내지 약 60 nm, 약 30 nm 내지 약 50 nm, 약 30 nm 내지 약 40 nm, 약 40 nm 내지 약 100 nm, 약 40 nm 내지 약 90 nm, 약 40 nm 내지 약 80 nm, 약 40 nm 내지 약 70 nm, 약 40 nm 내지 약 60 nm, 약 40 nm 내지 약 50 nm, 약 50 nm 내지 약 100 nm, 약 50 nm 내지 약 90 nm, 약 50 nm 내지 약 80 nm, 약 50 nm 내지 약 70 nm, 약 50 nm 내지 약 60 nm 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0040] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카에 존재하는 메조세공의 평균 크기는 약 2 nm 내지 약 10 nm, 약 2 nm 내지 약 8 nm, 약 2 nm 내지 약 5 nm, 약 2 nm 내지 약 3 nm, 약 3 nm 내지 약 10 nm, 약 3 nm 내지 약 8 nm, 약 3 nm 내지 약 5 nm 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 자성입자의 크기는 약 1 nm 내지 약 10 nm, 약 1 nm 내지 약 8 nm, 약 1 nm 내지 약 5 nm, 약 1 nm 내지 약 3 nm, 약 3 nm 내지 약 10 nm, 약 3 nm 내지 약 8 nm, 약 3 nm 내지 약 5 nm 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 자성입자의 크기가 약 1 nm 미만일 경우, 자성 무기 복합체의 제조가 용이하지 않고, 약 10 nm를 초과할 경우, 균일한 자성 무기 복합체의 제조가 용이하지 않을 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0042] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 자성입자는 Fe/Co 복합 나노입자를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 자성입자는 Fe/Ni 복합 나노입자 또는 Co/Ni 복합 나노입자를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0044] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 환원 분위기는 수소 기체, 아르곤 기체, 헬륨 기체, 질소 기체 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 가스를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0045] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 탄소원 가스는 메탄 기체, 에틸렌 기체, 에탄올 기체, 아세틸렌 기체 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 가스를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 단계 (b)에서 상기 가열 온도는 약 500℃ 내지 약 1,000℃, 약 500℃ 내지 약 900℃, 약 500℃ 내지 약 800℃, 약 500℃ 내지 약 700℃, 약 500℃ 내지 약 600℃일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0047] 본원의 제 2 측면은, 상기 본원의 제 1 측면에 따른 방법에 의하여 상기 1-차원 메조세공을 가지는 실리카를 주형으로서 이용하여 제조되는 자성 입자 코어/카본 쉘 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체 나노입자를 제공할 수 있다.

- [0048] 본원의 상기 자성 무기 복합체 나노입자는 금속 전구체 Fe : Co의 비율을 조절함으로써 상기 나노입자의 크기 조절이 가능하고, 결정으로 만들 수 있고, 이에, 본원의 제 3 측면은, 상기 본원의 제 2 측면에 따른 자성 입자 코어/카본 셸 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체 나노입자에 생체 적합 물질이 결합된 것을 포함하는 것인, MRI 조영제를 제공할 수 있다.
- [0049] 상기 MRI 조영제는 본원에 따른 자성 무기 복합체를 특별한 처리 없이 사용할 수 있으며, 조영 효과를 높이기 위하여 당업계에 잘 알려진 생체 적합 물질을 추가하여 조영제를 제조할 수 있다. 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 자성 무기 복합체 나노입자에 MRI 조영제에 결합되는 생체 적합 물질은 포스포리피드-폴리 에틸렌 글리콜 [(phospholipid-poly(ethylene glycol); PL-PEG)], 폴리비닐알콜, 폴리락타이드(poly(lactide)), 폴리글리콜라이드(polyglycolide), 폴리락타이드글리콜라이드공중합체(poly(lactide-co-glycolide)), 폴리안하이드라이드(polyanhydride), 폴리에스테르(polyester), 폴리에테르에스테르(polyetherester), 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 폴리에스테르아마이드(polyesteramide), 폴리아크릴레이트(polyacrylate), 폴리우레탄(polyurethane), 폴리비닐플루오라이드(polyvinyl fluoride), 폴리비닐이미다졸(poly(vinyl imidazole)), 클로로술포네이트 폴리올레핀(chlorosulphonate polyolefin), 폴리에틸렌옥사이드(polyethylene oxide), 폴리에틸렌글리콜(poly(ethylene glycol)) 및 덱스트란(dextran)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나, 이들의 혼합물 또는 이들의 공중합체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0050] 본원의 제 4 측면은, 상기 본원의 제 2 측면에 따른 자성 입자 코어/카본 셸 나노입자를 포함하는 자성 무기 복합체 나노입자에 결합된 상기 설명된 생체 적합 물질을 포함하는, 약물 전달체를 제공할 수 있다. 상기 자성 입자의 표면에 약물을 결합시켜 약물 전달체로 활용할 수 있다.
- [0051] 상기 본원의 제 1 측면에 따른 방법에 대하여 기술된 내용은 모두 상기 본원의 제 2 측면 내지 제 4 측면에 대하여 적용될 수 있으며, 편의상 그의 중복 기재를 생략한다.
- [0052] 이하, 실시예를 이용하여 본원을 좀 더 구체적으로 설명하지만, 본원이 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0053] **[실시예 1]**
- [0054] 본 실시예에서, $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 합성을 위한 전형적인 방법은 도 1과 같다. 종래 사용된 발연 실리카(도 5) 대신에 ~60 nm 입자 크기를 가지는 MCM-41이 나노결정의 합성을 위해 지지체로서 사용되었다. MCM-41은 계면활성제로서 세틸트리메틸암모늄 브로마이드(cetyltrimethylammonium bromide; CTAB) 및 실리카 소스로서 테트라에틸오르쏘실리케이트(tetraethylorthosilicate; TEOS)를 사용하여 공개된 방법에 따라 합성되었다 [참고 문헌 : a) C. E. Fowler, D. Khushalani, B. Lebeau, S. Mann, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 649-652; b) Q. Cai, Z. S. Luo, W. Q. Pang, Y. W. Fan, X. H. Chen, F. Z. Cui, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 258-263.]. MCM-41 전구체 용액의 몰비는 1 TEOS : 0.016 CTAB : 579 H_2O : 0.0001 NaOH이다. 다양한 비율의 금속 전구체 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 및 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 은, 상기 금속의 염의 메탄올 용액 중에 함침함으로써 MCM-41 내로 로딩되었고 이어서 메탄올은 증발시켰다. 상기 금속-로딩된 MCM-41은 H_2 하에서 900℃까지 가열되었고, 그리고 나서, 상기 MCM-41 내에 형성된 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}$ 나노결정 상에 탄소 증착을 위해 메탄 화학 기상 증착법(CVD)을 실시하였다. 실온으로 냉각되면, HF 중에 상기 물질을 에칭하여 상기 MCM-41을 제거하여, $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정을 수득하였다.
- [0055] **<물질들>**
- [0056] 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 (CTAB, Aldrich, 98+%), 수산화나트륨 (Aldrich), 테트라에틸오르쏘실리케이트 (TEOS, Aldrich, reagent grade), 질산철·9수화물 ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, Aldrich, 99.99%), 질산코발트·6수화물 ($\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Aldrich, 99.999%), 불산 (J.T.Baker, 49%), 염산 (Kanto, 35%), 1,2-디스테아로일-*sn*-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌글리콜)-5000] (암모늄 염) (PL-PEG, Avanti Polar Lipids)은 추가적 정제 없이 사용되었다. 상업적인 소스로부터 구매된 다른 모든 시약은 추가적 정제 없이 수득된 상태로

사용되었다.

[0057] <-60 nm MCM-41의 제조>

[0058] CTAB (0.316 mmol) 0.115 g은 탈이온수 200 mL에 용해되었다. 0.5 M NaOH 용액 4.8 mL가 상기 용액에 첨가되었고, 상기 혼합물은 60°C에서 교반한 후, 이어서 TEOS (19.2 mmol) 4 mL를 첨가하였다. 상기 온도에서 3 시간 동안 연속적인 교반 후에, 합성된 고체 생성물은 원심분리에 의해 수집되었고, 각각 증류수 및 에탄올을 가지고 반복적으로 세척해 주었다. 상기 실리카에 혼입된 계면활성제를 완전히 제거하기 위해서, 상기 합성된 고체 생성물은 염산(conc. HCl) 2 mL를 포함하는 에탄올 용액 100 mL 중에 3 시간 동안 60°C에서 환류시켰다. 상기 결과로 수득된 메조포러스 실리카 스피어, MCM-41는 원심분리에 의해 수집되었고, 증류수와 에탄올을 이용하여 반복적으로 세척되었고, 그리고 나서 오븐에서 건조되어 백색의 분말을 수득하였다.

[0059] <Fe_xCo_{1-x}/GC 나노결정의 제조>

[0060] Fe_xCo_{1-x}/GC 나노결정을 제조하기 위해서, 메탄올 50 mL 중 Fe(NO₃)₃ · 9H₂O (0.576 mmol) 0.233 g 및 Co(NO₃)₂ · 6H₂O (0.324 mmol) 0.094g (Fe:Co 비율 64:36)을 이용하여 ~60 nm MCM-41 1.00 g을 함침하였고, 1 시간 동안 초음파 처리하였다. Fe_{0.13}Co_{0.87}/GC, Fe_{0.36}Co_{0.64}/GC, Fe_{0.42}Co_{0.58}/GC, Fe_{0.56}Co_{0.44}/GC, 및 Fe_{0.62}Co_{0.38}/GC 나노결정을 제조하기 위해서, 각각 Fe:Co 비율을 24:76 [Fe(NO₃)₃ · 9H₂O (0.216 mmol) 0.087 g 및 Co(NO₃)₂ · 6H₂O (0.684 mmol) 0.199 g], 50:50 [Fe(NO₃)₃ · 9H₂O (0.450 mmol) 0.182 g 및 Co(NO₃)₂ · 6H₂O (0.450 mmol) 0.131 g], 57:43 [Fe(NO₃)₃ · 9H₂O (0.513 mmol) 0.207 g 및 Co(NO₃)₂ · 6H₂O (0.387 mmol) 0.113 g], 70:30 [Fe(NO₃)₃ · 9H₂O (0.630 mmol) 0.255 g 및 Co(NO₃)₂ · 6H₂O (0.270 mmol) 0.079 g], 76:24 [Fe(NO₃)₃ · 9H₂O (0.684 mmol) 0.276 g 및 Co(NO₃)₂ · 6H₂O (0.216 mmol) 0.063 g]을 각각 사용하였다. 메탄올의 제거 및 80°C에서 건조한 후에, 상기 분말을 분쇄하여 전형적으로 튜브 로(tube furnace) 내에서 메탄 CVD를 위해 0.2 g을 사용했다. H₂를 주입하면서 상기 샘플을 900°C에 도달하도록 가열시켰고, 그리고 나서 5 분 동안 400 cm³ min⁻¹의 메탄을 주입하였다. 냉각 후, H₂O (75%) 및 에탄올(10%) 중 15% HF로 상기 샘플을 에칭하여 주형으로 사용되었던 상기 MCM-41을 용해시켰다. 원심분리에 의해 Fe_xCo_{1-x}/GC 나노결정을 수집하였고 증류수와 에탄올을 이용하여 반복적으로 그것들을 완전히 세척하였다.

[0061] <Fe_xCo_{1-x}/GC 나노결정 중의 금속 함량 정량 분석>

[0062] 몰흡수계수(molar extinction coefficients)를 계산하기 위해서, 35% 염산 용액 중에 Fe(NO₃)₃ · 9H₂O 및 Co(NO₃)₂ · 6H₂O의 알려진 양을 용해시켰다. 362 nm 에서 Fe³⁺ 및 691 nm에서 Co²⁺의 특징적인 자외선-가시광선 흡광도 피크 및 몰 흡수 계수를 계산하기 위해 상기 수득된 용액들을 사용했다. 공기 중에 500°C에서 그래파이트 셀을 하소하고 염산 용액 중 금속 종들을 용해시키고 두 개의 파장에서 자외선-가시광선 흡광도를 측정하는 것에 대해, Fe_xCo_{1-x}/GC 나노결정의 화학양론 및 금속 함량을 측정하였다.

[0063] < Fe_xCo_{1-x}/GC 나노결정들의 합성에 따른 특성 분석 >

[0064] XRD [Rigaku Miniflex II (4.5 KW), 30 kV 및 15 mA 에서 Cu-Kα 방사선을 사용한 회절계], 제한시야전자회절(selected area electron diffraction ; SAED)패턴을 이용하는 TEM (200 KV 에서 작동되는 JEOL JEM-2100F) 및 X-선 방출(X-ray emission ; EDX)의 에너지 분산 분석에 의해 Fe_xCo_{1-x}/GC 나노결정의 특성을 분석하였다. TEM 측정을 위한 샘플은 300 mesh 탄소 지지 그리드(Ted Pella, Inc.) 상에 에탄올 중에 용해된 회석된 상기 샘플을 적하시킴으로써 제조하였다. 자성측정은 초전도성 양자 간섭 디바이스-진동 시료 자력계(Quantum Design MPMS SQUID-VSM) 상에서 수행하였다. DC 감수율(susceptibility) 및 이력현상에 대한 측정은 젤라틴

캡슐내의 분말화된 샘플에 대해 측정되었다. 상기 이력현상 곡선은 +7 T 에서 -7 T까지 변화하는 자기장에서 획득되었다. 흡착 탈착 측정은 질소를 이용하여 BELSORP - max 기기를 이용하여 수행하였다. BET 표면적은 BET 방정식을 사용하여 상기 흡착 곡선에서 $p/p_0 = 0.05 - 0.30$ 로부터 계산되었다. BJH 방법에 의해 기공 크기 분포를 계산하였다. 각 흡착 측정 전에, 상기 샘플은 모든 불순물을 완전히 제거하기 위해 진공 하에서 24 시간 동안 300℃에서 가스를 제거하였다.

[0065] < PL-PEG를 이용한 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들의 기능화 >

$\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정을 PL-PEG (Avanti Polar Lipids, 1 mg ml⁻¹)의 PBS 용액에 첨가하였고, 1 시간 동안 초음파 처리하였다. 응집체(aggregates)를 제거하기 위해 15 분 동안 14,000 g에서 원심 분리를 사용하였다. 여과에 의해서 과잉의 PL-PEG를 제거하였고, 그 결과 수득된 PL-PEG-기능화된 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들은 뛰어난 안정성을 보였다.

[0067] < T_1 및 T_2 측정 >

72 mm 용량 코일을 가지는 4.7 T 동물 MRI 스캐너 (BioSpec 47/40; Bruker, Germany)를 이용하여 T_1 및 T_2 측정에 대해 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 다양한 농도의 PBS 용액을 사용했다. T_1 측정의 경우, 유효시야(field of view; FOV) 6 cm, 슬라이스 두께 2.0 mm 및 영상 매트릭스 크기 128 X 128를 가지는 포화 회복 RARE(rapid acquisition with relaxation enhancement) 시퀀스를 이용하였다. T_E 는 7.8 ms 이고 T_R 은 50, 100, 300, 700, 1,000, 2,000, 4,000, 6,000 ms 였다. FOV 6 cm, 슬라이스 두께 2.0 mm 및 영상 매트릭스 크기 128 X 128를 가지는 CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill) 시퀀스를 이용하여 T_2 를 측정하였다. T_R 은 10,000 ms 이고 T_E 는 7.4 ms 스텝에서 7.4 ms 내지 473.6 ms였다.

[0069] < 결과 및 고찰>

~60 nm MCM-41 내의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 투과 전자 현미경(transmission electron microscopy; TEM) 이미지는 상기 나노결정이 MCM-41 내에 내포되었음을 분명하게 보여준다(도 2a). 금속 전구체(Fe:Co = 64:36)의 0.90 mmol이 MCM-41 의 1.0 g 내에 로딩된 경우, 도 2b 및 2c의 TEM 이미지에서 보여주는 것처럼, 3.8 ± 0.4 nm의 평균 직경을 갖는 거의 구형의 $\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$ 나노결정을 수득했다. 나노결정 크기의 평균 및 표준편차는 ~500 나노결정에 대해 TEM에 의해 측정되었다. 상기 나노결정의 Fe:Co 비율은 상기 샘플의 발광(emission)에 대한 에너지 분산 X-선(EDX) 분석으로부터 결정되었다(도 6); 상기 Fe/Co 비율 또한 이전의 보고된 소성/HCl/자외선-가시광선 방법으로부터 획득된 데이터와 매우 잘 일치되었다. 제한 시야 전자 회절(selected area electron diffraction; SAED) (도 2d) 및 분말 X-선 회절(XRD) (도 2j)을 이용해 (110), (200), (211), 및 (220) 면에 기인된 반사를 갖는 상기 나노결정의 체심입방(bcc)의 단일 결정 구조를 확인하였다. 도 2c의 고해상도 TEM 이미지는 상기 bcc-FeCo 코어 [(110) 반사에 대한 d spacing = 2.02 Å 격자 프린지 및 단일 그래파이트 셀을 분명하게 보여준다. 데바이-셰러 방정식(Debye-Scherrer equation)을 이용하여 XRD 데이터(도 2j)의 (110) 반사에 대해 결정된 상기 결정성 입자 크기는 3.8 nm로서, 이것은 상기 TEM 이미지로부터 측정된 평균 직경과 일치하며, 이것은 각각의 FeCo 나노결정들의 단일-결정성 및 구형 특징을 나타낸다.

$\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 조성은 상기MCM-41 내에서 상기 금속 전구체들의 비율을 변화시킴으로써 조절될 수 있다. 본원에서 MCM-41 (1.0 g)내에 24:76, 50:50, 57:43, 70:30, 및 76:24의 상이한 Fe:Co 비율을 갖는 금속 전구체들의 동일한 양(0.90 mmol)을 사용할 때, 13:87, 36:64, 42:58, 56:44, 및 62:38의 Fe:Co 비율을 갖는 유사한 크기의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들이 도 2e 내지 2i의 TEM 이미지에서 보여진 것처럼 각각 형성되었다. 먼저 보고된 것들과 유사한 Fe:Co 비율을 갖는 $\text{Fe}_{0.13}\text{Co}_{0.87}/\text{GC}$ 나노결정들은 비교를 목적으로 합성되었다. 상기 나노 결정에서 Fe 성분은 상기 전구체들의 상이한 분해 특성 때문에 상기 전구체들 내의 Fe성분보다 일반적으로 적다. 그러나, 발연 실리카를 지지체로서 사용된 경우와 비교할 때, 상기 전구체들과 상기 나노결정들의 Fe:Co

비율들 간의 편차는 MCM-41을 사용함으로써 크게 감소되었다. 이전에는, 혼합된 bcc FeCo 및 fcc Co 상들을 갖는 ~4 nm $\text{Fe}_{0.12}\text{Co}_{0.88}/\text{GC}$ 나노결정이 1:1의 Fe:Co 전구체 비율로부터 발연 실리카 내에서 제조되었으나, 반면에 본 발명에서는 ~3.7 nm $\text{Fe}_{0.36}\text{Co}_{0.64}/\text{GC}$ 나노결정이 상기와 동일한 Fe:Co 전구체로부터 MCM-41 내에서 합성되었다. 더욱이, 단일 bcc 상 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정이 MCM-41에서 합성될 수 있었다. 상기 SAED (도 2e 내지 2i의 삽도) 및 XRD 데이터는, $\text{Fe}_{0.13}\text{Co}_{0.87}/\text{GC}$, $\text{Fe}_{0.36}\text{Co}_{0.64}/\text{GC}$, 및 $\text{Fe}_{0.42}\text{Co}_{0.58}$ 나노결정들이 fcc Co(상기XRD 데이터 위에 *로 표시된 피크)를 포함할지라도, $\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$ 나노결정과 함께 $\text{Fe}_{0.56}\text{Co}_{0.44}/\text{GC}$ 및 $\text{Fe}_{0.62}\text{Co}_{0.38}/\text{GC}$ 나노결정이 단일 bcc FeCo 상을 가지는 것을 분명하게 확인한다. 단일 bcc상을 갖는 ~4 nm $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 합성은 76:24의Fe:Co 전구체 비율로부터 발연 실리카에서는 가능하지 않았다(도 7). MCM-41은 2.7 nm의 BJH (Barret-Joyner-Halenda) 탈착 평균 기공 직경을 갖는 2D-육방정계 메조포러스 물질이다(도 5). 상기 전구체들과 나노결정의 Fe:Co 비율 간에 감소된 편차는 곧고, 작고, 및 단리된 기공들을 갖는 상기 MCM-41의 제한된 전구체 분해 조건에 기인될 수 있다.

[0072] 상기 MCM-41의 제한된 조건은 또한 균일한 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 합성을 유도한다. 상기 나노결정 크기의 표준편차는 발연 실리카 대신에 MCM-41을 사용함으로써, 20%로부터 10%로 감소되었다. MCM-41의 기공 크기에 상응하는 크기까지 상기 나노 결정이 성장함에 따라 상기 MCM-41이 상기 나노결정의 이동을 제한하고, 이에 따라, 소결에 의해 일으켜지는 나노결정의 성장을 억제하고, 궁극적으로 초소형의 균일한 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들을 생산하는 것이 가능하다. 그러나, 상기 나노결정들의 크기는 상기 기공 크기를 초과하고; 상기 기공 벽들이 나노결정의 성장을 완전히 제한할 수 없고, 상기 기공 크기보다 상기 나노결정들의 성장이 더 크기 때문에 일그러짐이 분명하다.

[0073] 발연 실리카 대신에 MCM-41을 사용함으로써, 실리카에서 나노결정들의 수율이 5 배 증가되었다는 것은 또한 주목할 만하다. ~4 nm FeCo/GC 나노결정을 제조하기 위해서, MCM-41에 있어서 전구체양(금속 전구체들의 0.90 mmol /실리카 1.0 g)은 발연 실리카의 양(금속 전구체들 0.18 mmol /실리카 1.0 g)보다 5 배의 더 큰 양으로 적용될 수 있다. 발연 실리카 1.0 g에서 금속 전구체의 0.90 mmol이 합성에서 사용되었을 때, ~7 nm FeCo/GC 나노결정들이 수득될 수 있었다. 고수율을 위해 작은 크기의 MCM-41을 사용하는 것이 중요하다. 다른 반응 조건들 모두를 변화하지 않고 유지하면서 더 큰 크기의 MCM-41(0.5 ~ 1 μm)이 상기 합성에서 사용될 때, 넓은 크기 분포를 갖는(2 nm 내지 10 nm 크기들) FeCo/GC 나노결정들이 합성되었고(도 8), 이것은 모세관 작용에 의하여 MCM-41의 메조기공 내부로 아직 로딩되지 않은 금속 전구체의 열분해에 기인될 수 있다.

[0074] 초전도성 양자 간섭 디바이스-진동 시료 자력계(superconducting quantum interference device-vibrating sample magnetometer ; SQUID-VSM)를 사용한 자기장-의존성 자화 측정은, $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들 모두가 실온에서 초상자성이었다는 것을 보여주었다(도 3 및 표 1).

표 1

$\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들의 포화 자화 및 이완 특성들의 요약

시료	M_s at 300 K (e.m.u. metal g^{-1})	r_1 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)	r_2 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)	r_2/r_1
$\text{Fe}_{0.13}\text{Co}_{0.87}/\text{GC}$	161.6	8.2	199.2	24.3
$\text{Fe}_{0.36}\text{Co}_{0.64}/\text{GC}$	179.4	10.8	265.7	24.6
$\text{Fe}_{0.42}\text{Co}_{0.58}/\text{GC}$	186.6	12.1	299.0	24.7
$\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$	193.5	12.6	315.2	25.0
$\text{Fe}_{0.56}\text{Co}_{0.44}/\text{GC}$	196.3	12.6	318.9	25.3
$\text{Fe}_{0.62}\text{Co}_{0.38}/\text{GC}$	195.0	12.5	317.2	25.4

[0075]

[0076] 상기 초상자성 성질은 자화 곡선(magnetization loop)에 의해 뒷받침되는데, 이것은 인가된 자기장과 함께 빠르

게 증가되고 이력현상(hysteresis)을 갖지 않는다. $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 자기 모멘트(magnetic moments)는 상기 나노결정들의 조성보다 단일 결정성에 더 민감했다. $\text{Fe}_{0.13}\text{Co}_{0.87}/\text{GC}$, $\text{Fe}_{0.36}\text{Co}_{0.64}/\text{GC}$, 및 $\text{Fe}_{0.42}\text{Co}_{0.58}/\text{GC}$ 나노결정들의 포화 자화량(saturation magnetization ; M_s) 값은 각각 161.6, 179.4, 및 186.6 e.m.u. metal g^{-1} 이었다. 벌크 FeCo(235 e.m.u. g^{-1})의 값보다 더 낮은 M_s 값은 주로 나노결정들 중에 존재하는 혼합된 bcc-FeCo 및 fcc-Co 상 때문이었다. 단일상의 $\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$, $\text{Fe}_{0.56}\text{Co}_{0.44}/\text{GC}$, 및 $\text{Fe}_{0.62}\text{Co}_{0.38}/\text{GC}$ 나노결정들은 193.5 ~ 196.3 e.m.u. metal g^{-1} 의 유사한 M_s 값을 가지는 것을 발견하였고, 이것은 $\text{Fe}_{0.65}\text{Co}_{0.35}$ 의 조성에서 관찰된 가장 높은 M_s 를 갖는 벌크 FeCo 합금에서 M_s 의 상기 보고된 조성 의존성에 대조되었다. 상기 단일상의 나노결정들의 유사한 M_s 값들 및 벌크 FeCo의 값보다 더 낮은 M_s 값은 작은 결정 부피 및 표면 스핀들의 자기장 질서의 부재로 일어나는 표면 스핀-캔팅(canting) 효과에 기인될 수 있다. 상기 자기 나노결정들의 스핀 캔팅 효과는 또한 이러한 MR 시그널-증대 효과에 대하여 중요한 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.

[0077]

MRI 실험들은 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들의 양성자 이완 시간을 단축시키는 효과를 연구하기 위해 실시되었다. 본 발명자들은 이전에 보고된 유사한 방법에 따라서 PL-PEG (PEG의 분자량= 5,000) 분자들을 이용한 비-공유결합 기능화에 의해 상기 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 안정한 인산완충용액 (phosphate buffered saline ; PBS)을 제조했다(도 4a 및 도 4b). $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정 용액의 금속 농도의 함수로서 종축(longitudinal (T_1)) 및 횡축(transverse (T_2)) 이완 시간에서의 변화가 4.7 T 동물 MRI 스캐너 시스템에서 계산되었다. T_1 및 T_2 는 상기 나노결정들의 농도에 선형적으로 의존하고, 종축(longitudinal (r_1)) 및 횡축(transverse (r_2)) 이완성은 도 4c 및 도 4e에서 보여진 것처럼, T_1^{-1} 및 T_2^{-1} 대 농도의 플롯의 기울기를 결정함으로써 얻어질 수 있었다. 상기 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정 샘플의 r_1 및 r_2 값은 표 1에 요약되어 있다. 상기 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들의 샘플은 bcc FeCo 및 fcc Co의 혼합물로부터 단일상의 bcc FeCo로 변화됨에 따라, r_1 및 r_2 값은 각각 $\text{Fe}_{0.13}\text{Co}_{0.87}/\text{GC}$ 에 대해 8.2 및 199.2 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 부터 $\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$ 에 대해 12.6 및 315.1 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ 까지 각각 증가되었다. 그러나, r_2/r_1 비율은 실험적 오차 이내로 유지된다. 주어진 상기 결정 크기가 같은 경우, FeCo는 Co 보다 더 높은 r_1 및 r_2 를 가지나, r_2/r_1 비율은 서로 매우 유사하다. 단일 bcc FeCo 상을 갖는 상기 3개의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정 샘플은 비슷한 r_1 및 r_2 값을 가지고, 이것은 상기 샘플의 비슷한 M_s 값과 일치한다. 도 4d 및 도 4f는 0.1 mM 금속 농도에서 상기 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정 용액에 대한 T_1 - 및 T_2 -중량화된 이미지들을 나타낸 것이다. 예상된 바와 같이, 상기 단일상의 $\text{Fe}_{0.50}\text{Co}_{0.50}/\text{GC}$, $\text{Fe}_{0.56}\text{Co}_{0.44}/\text{GC}$, 및 $\text{Fe}_{0.62}\text{Co}_{0.38}/\text{GC}$ 나노결정 샘플들은 다른 것들보다 더 큰 T_1 - 및 T_2 -중량화된 MR 조영효과(contrast)를 주었다. Co 보다 FeCo의 더 높은 r_2 값은 Co 보다 FeCo의 더 높은 M_s 값을 가지는 것으로 설명될 수 있다. 나노결정-기재 MRI 조영제의 T_1 조영효과 메커니즘은 아직 완전히 밝혀지지 않았음에도 불구하고, 상기 나노결정 표면에서 Fe 및 Co 금속 간의 원자간 교환 상호작용은 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정 근처의 물 분자의 양성자들의 높은 이완 향상에 기인된 것으로 보인다. 상기 단일 bcc상의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정 샘플은 *in vivo*에서의 영상에 대해 뛰어난 T_1 -조영제임이 이미 증명되었던 $\text{Fe}_{0.13}\text{Co}_{0.87}/\text{GC}$ 나노결정 샘플에 비해 50% 증가된 r_1 값을 가지기 때문에, 매우 효과적인 T_1 -조영제로서 사용되기에 좋은 잠재력을 가진다. 이러한 높은 r_1 및 r_2 값들 때문에, 상기 단일 bcc상의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들은 다른 조영제들에 비해 더 낮은 농도에서 사용될 수 있다는 것을 주목할 만하다.

[0078]

본원에 의하여, < 4 nm의 평균 직경들을 가지는 초소형의 균일한 단일 bcc상의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들을 ~60 nm MCM-41에서 금속 전구체의 열분해와 메탄 CVD에 의해서 제조되었다. $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들의 조성은 금속 전구체들의 Fe:Co 비율을 간단하게 변화시킴으로써 쉽게 조절되어 질 수 있다. 용액 중 PL-PEG을 가지고 기능화된 상기 단일 bcc상의 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들은 뛰어난 T_1 MRI 조영제임이 입증되었다. 이러한 결과는, 본 발

명자들이 알고 있는 바로는, 단일 bcc상의 FeCo 결정구조를 가지는 초소형의 균일한 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들의 MR 증대시키는 성질들의 첫번째 입증이다. 본 발명자들은 현재 동물 조직에서 혈관 내 주입에 대한 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정들의 MR 성질들을 연구 중이다.

[실시예 2]

<SBA-15메조세공 실리카의 제조>

P123 4 g 를 탈이온수 30 g에 용해시키고 2 M HCL 용액 120 g이 상기 용액에 첨가되었고, 상기 혼합물을 35℃에서 교반한 후, 이어서 TEOS 8.5 g을 첨가하였다. 상기 온도에서 20 시간 동안 35℃에서 연속적인 교반 후에 24 시간 동안 80℃에서 숙성(aging)한 후, 증류수 및 에탄올을 가지고 반복적으로 세척해 주었다. 이어서, 상기 수득된 분말을 550℃에서 소성시켜 SBA-15 분말을 수득하였다.

상기 수득된 SBA-15 분말의 입자 크기는 ~1.5 nm이고 메조세공 크기는 5.3 nm - 6 nm 이었다(도 9).

< $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 나노결정의 제조>

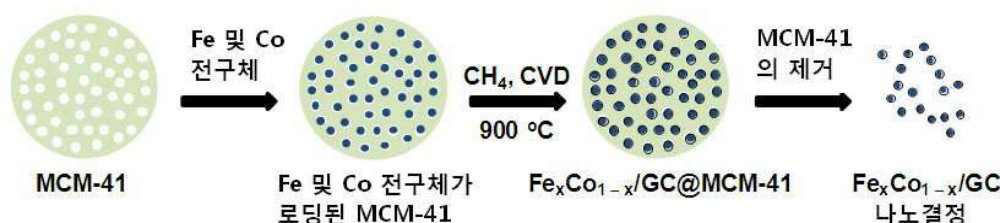
$\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 결정을 제조하기 위해서, 메탄올 50 mL 중 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (2.088 mmol) 0.844 g 및 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.512 mmol) 0.440 g (Fe:Co 비율 0.58 : 0.42)을 이용하여 SBA-15 1.00 g을 함침하여, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 $\text{Fe}_x\text{Co}_{1-x}/\text{GC}$ 결정을 제조하였다. 도 10은 본 실시예에 의하여 SBA-15 내에서 합성된 상태의 $\text{Fe}_{0.57}\text{Co}_{0.43}/\text{GC}$ 나노입자의 TEM 이미지이다 (HF 처리 전이라 SBA-15의 메조실리카 속에 있음). 도 11은 본 실시예에 의하여 SBA-15 내에서 합성한 후 HF 처리에 의하여 SBA-15가 제거된 $\text{Fe}_{0.57}\text{Co}_{0.43}/\text{GC}$ 나노입자의 TEM 이미지이고, 도 12는 $\text{Fe}_{0.57}\text{Co}_{0.43}/\text{GC}$ 나노입자의 EDX 분석 결과이다. 상기 수득된 $\text{Fe}_{0.57}\text{Co}_{0.43}/\text{GC}$ 나노입자의 크기는 약 5.3 nm - 6.7 nm로서 균일한 입자 크기 분포를 나타내었다. SBA-15 실리카를 사용한 경우, MCM-41 경우보다 상기 금속의 로딩 양이 4 배 증가하였다. 또한 Fe:Co의 전구체의 비율인 58:42인 경우 합성된 FeCo/GC 나노입자는 Fe:Co의 비율이 57:43으로 상기 전구체의 비율과 거의 유사하게 수득되었다.

전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일상으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

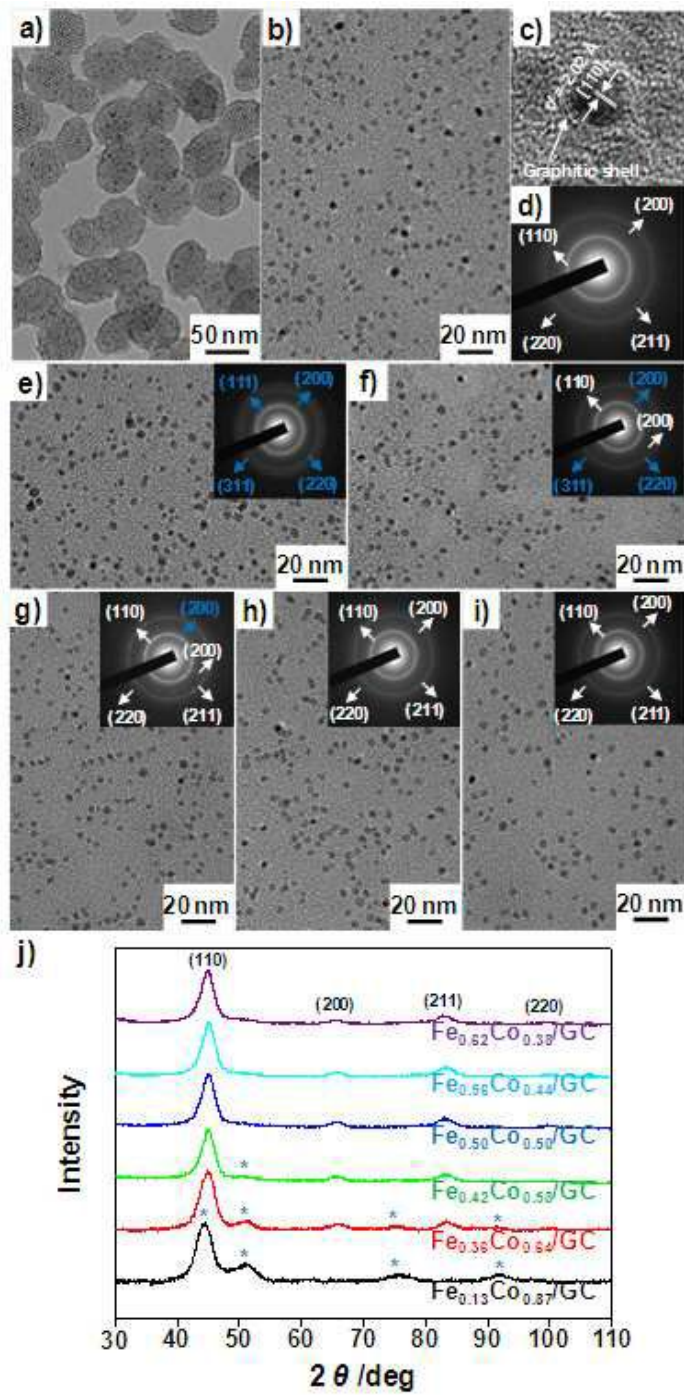
본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

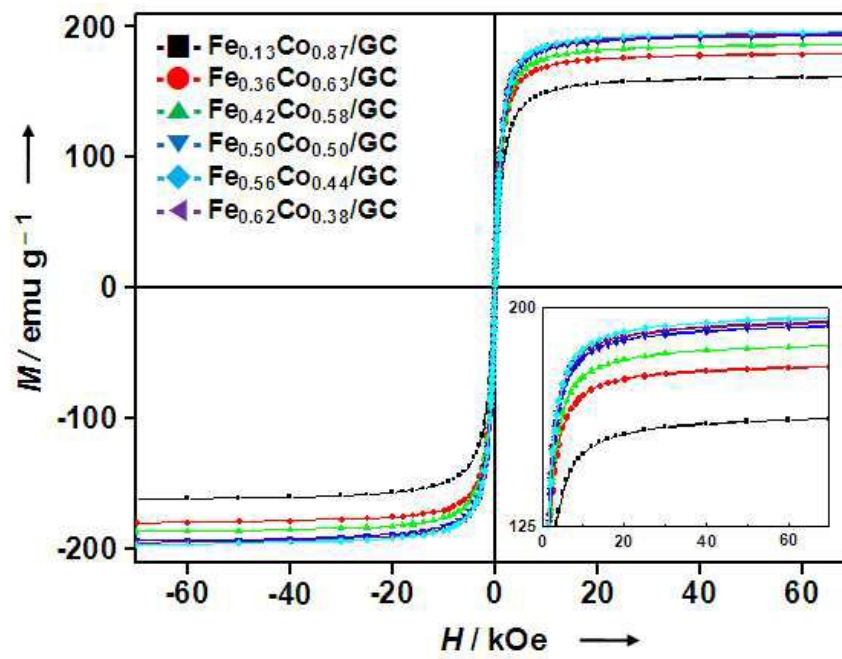
도면1



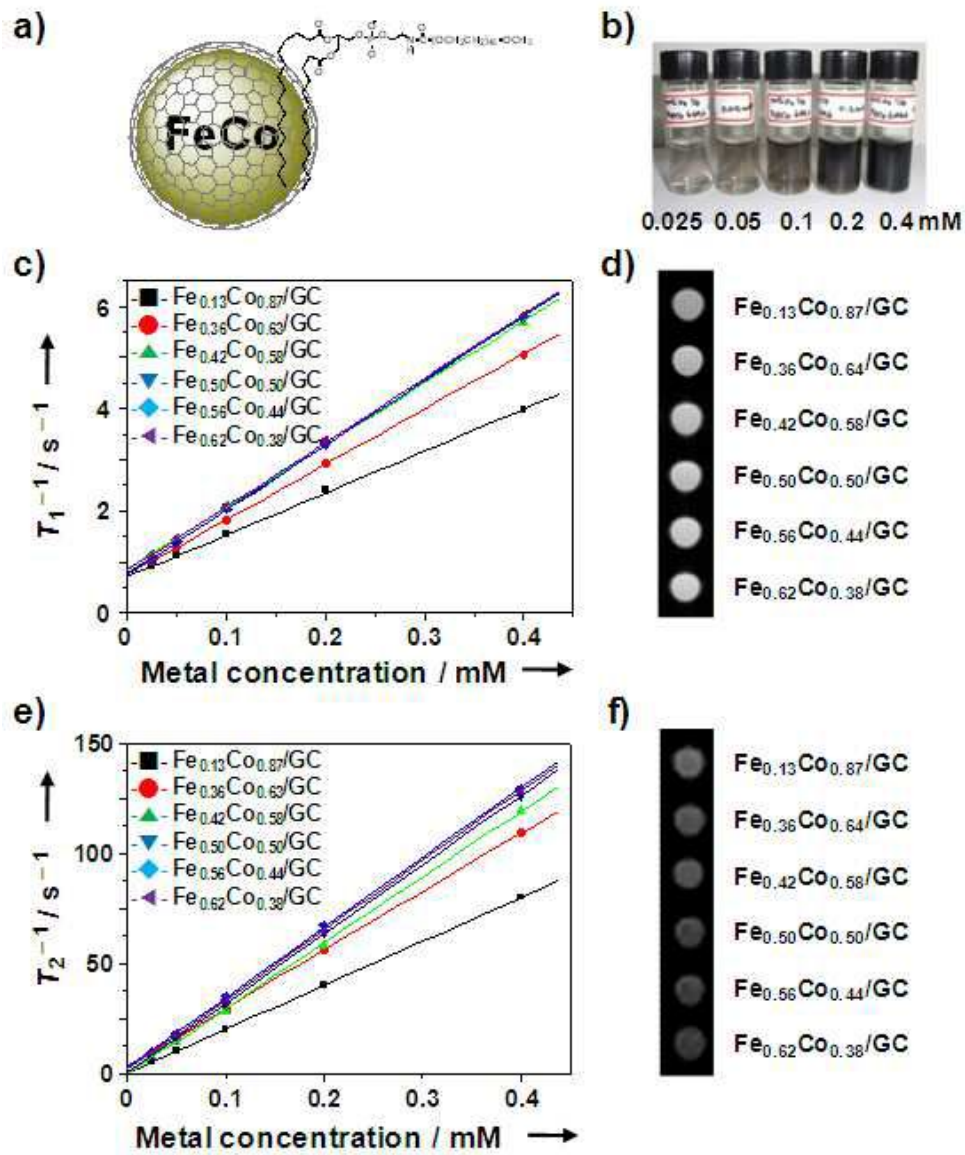
도면2



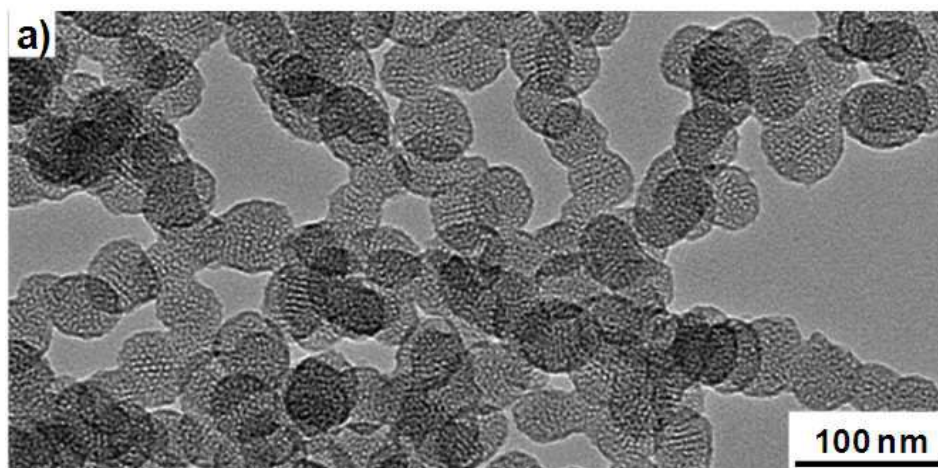
도면3



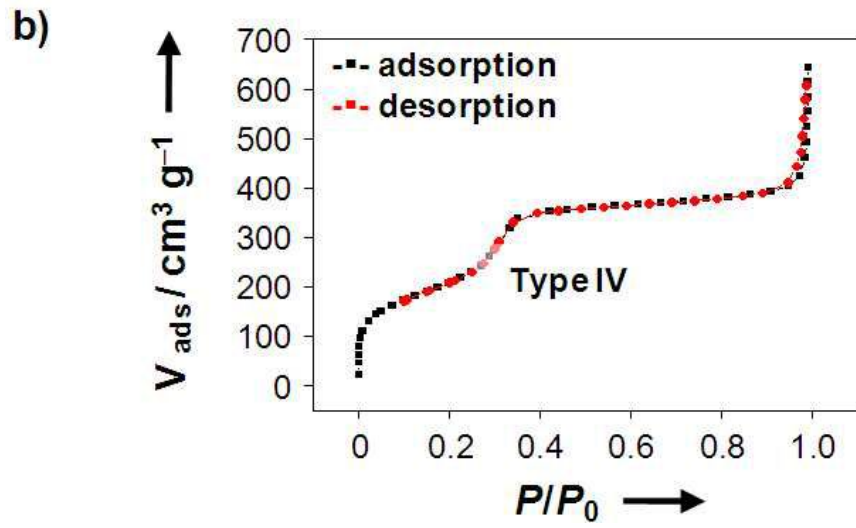
도면4



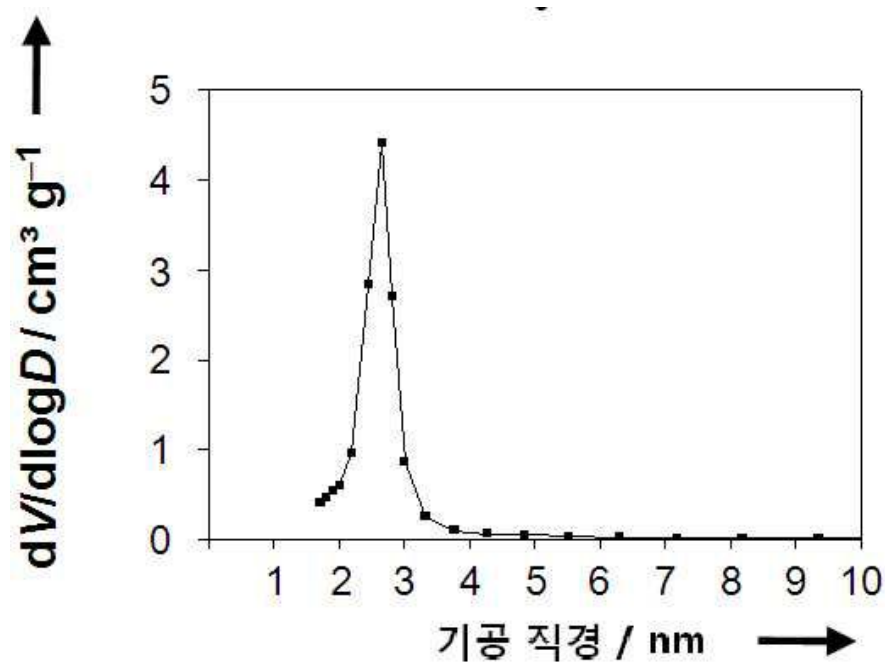
도면5a



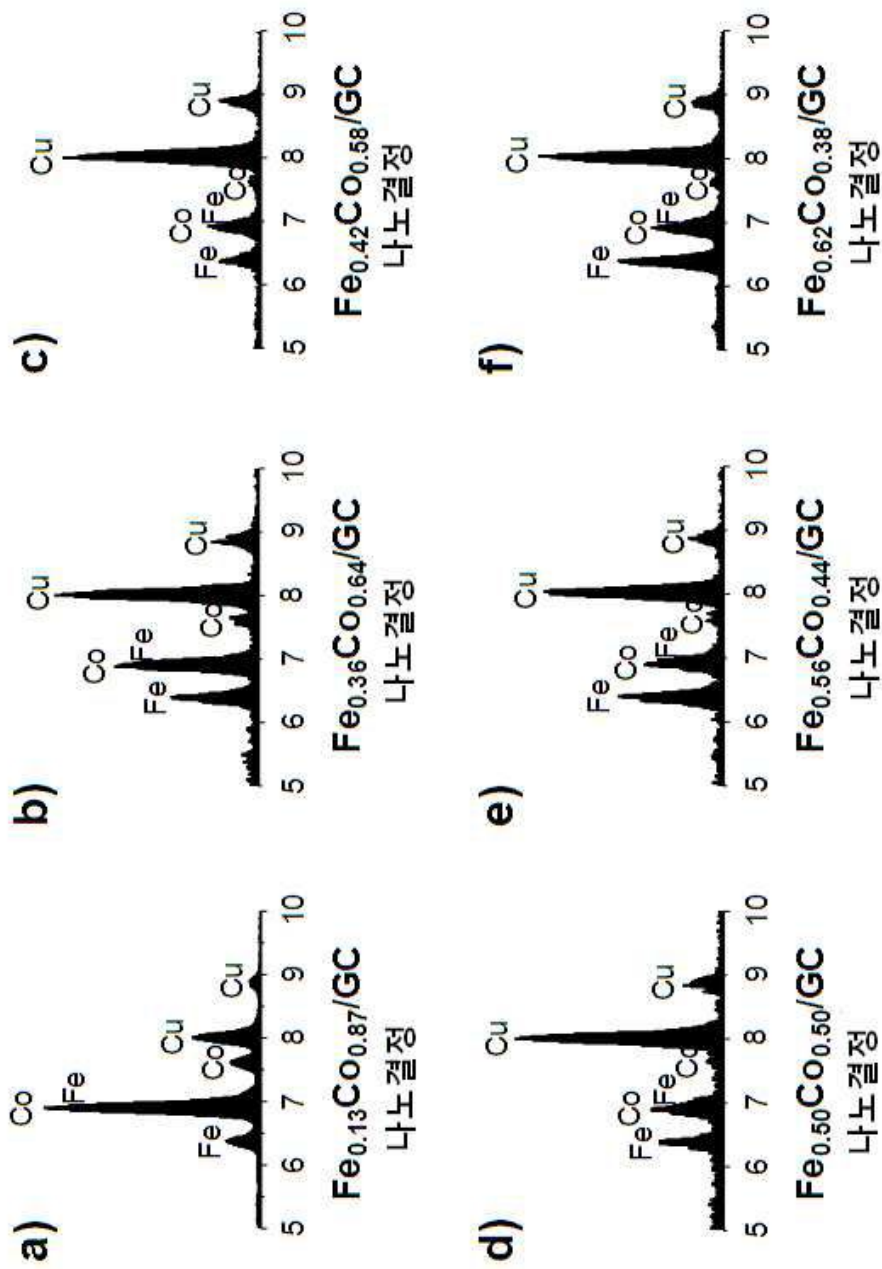
도면5b



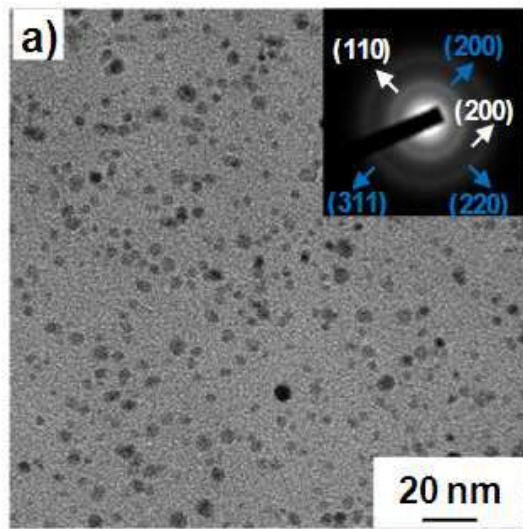
도면5c



도면6

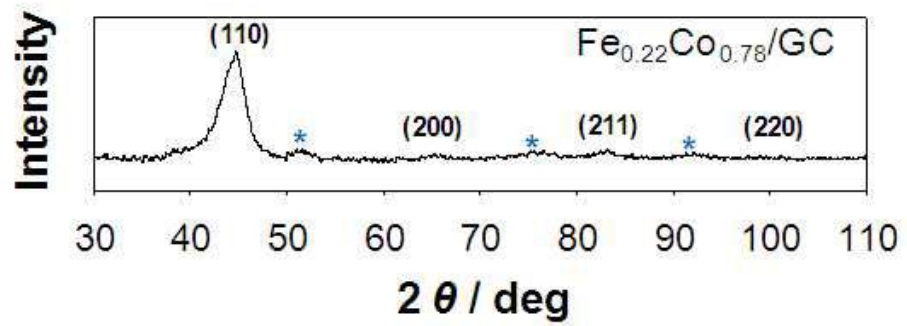


도면7a

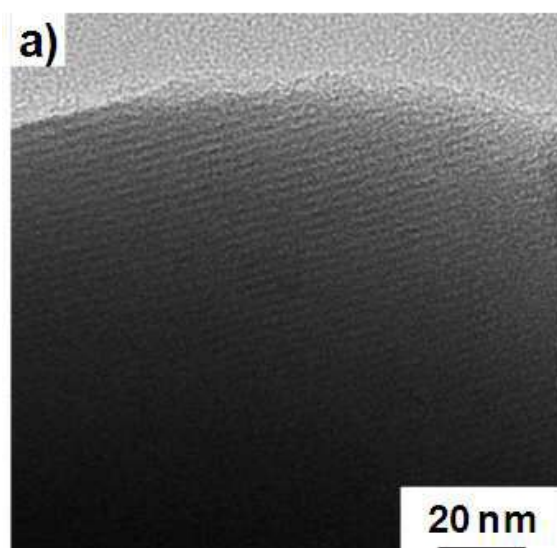


도면7b

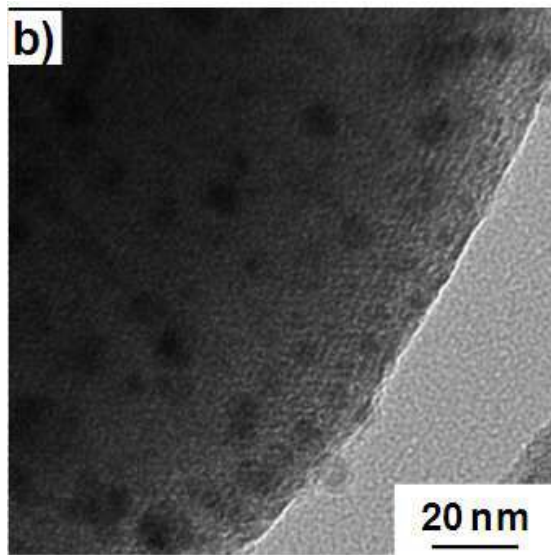
b)



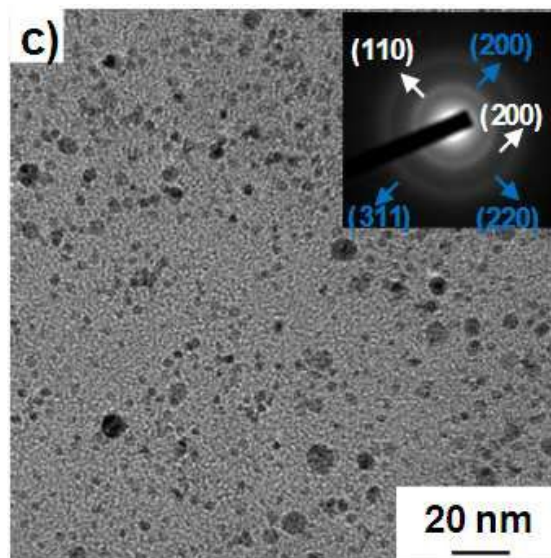
도면8a



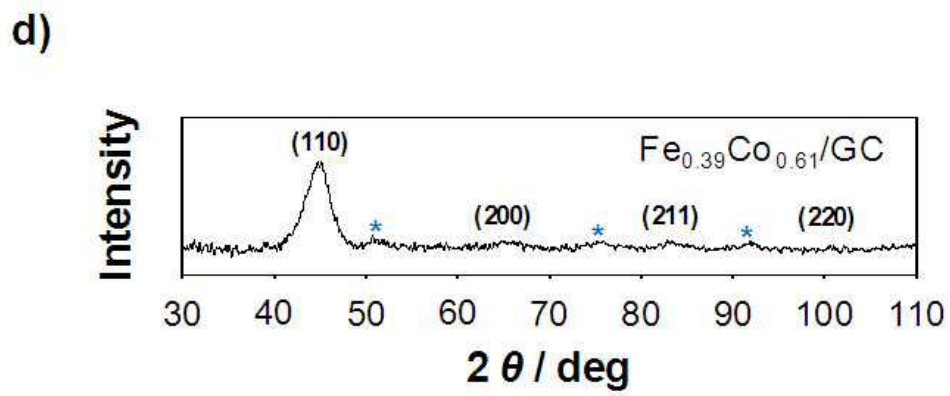
도면8b



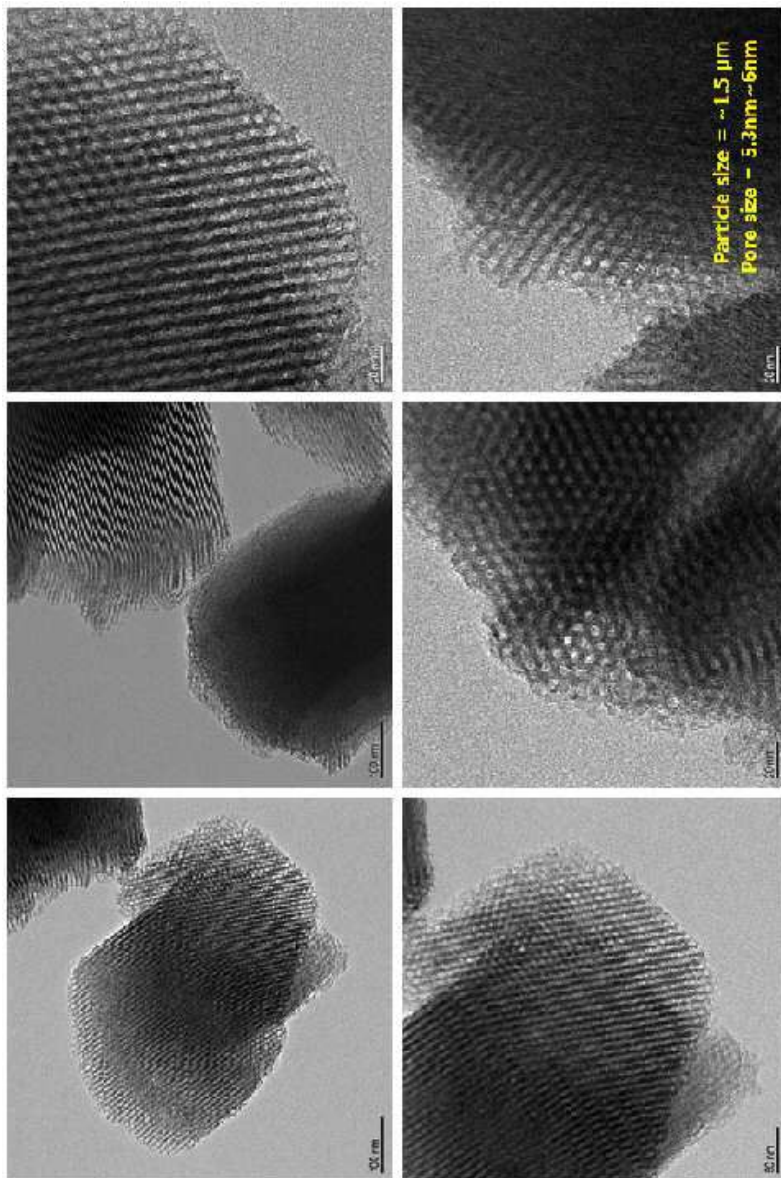
도면8c



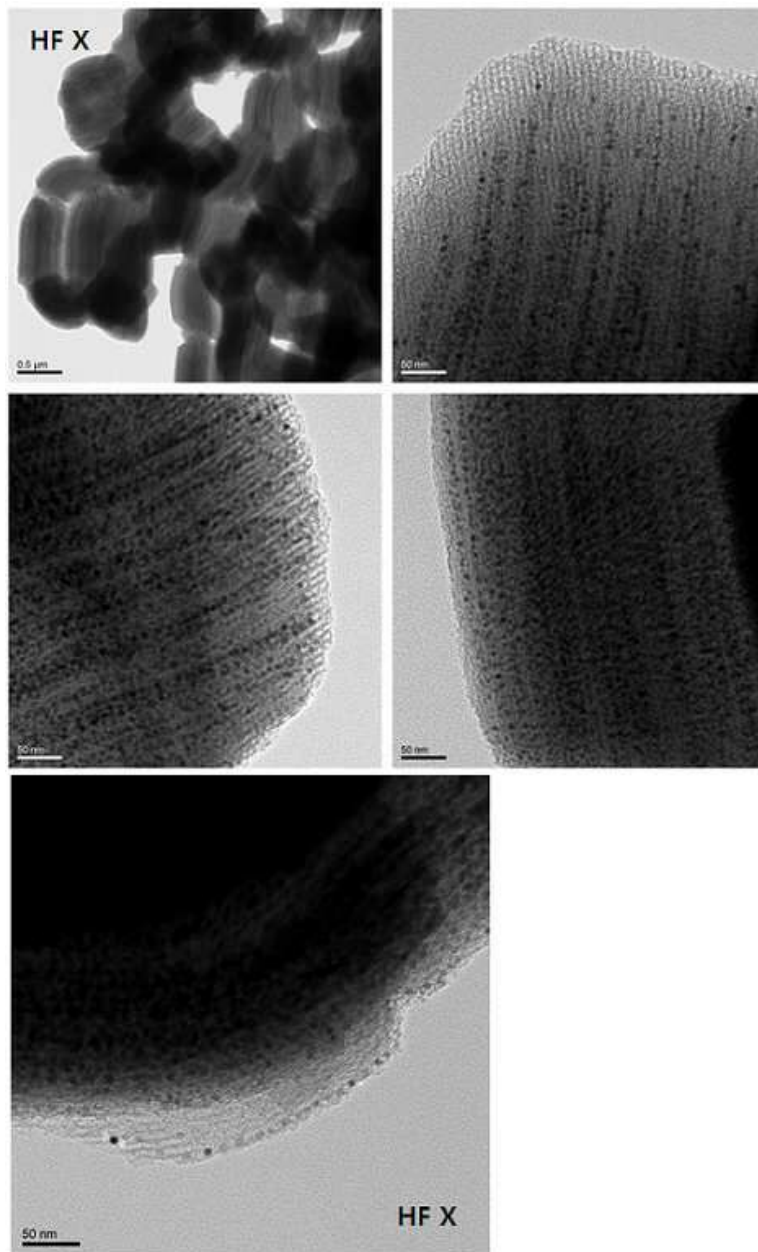
도면8d



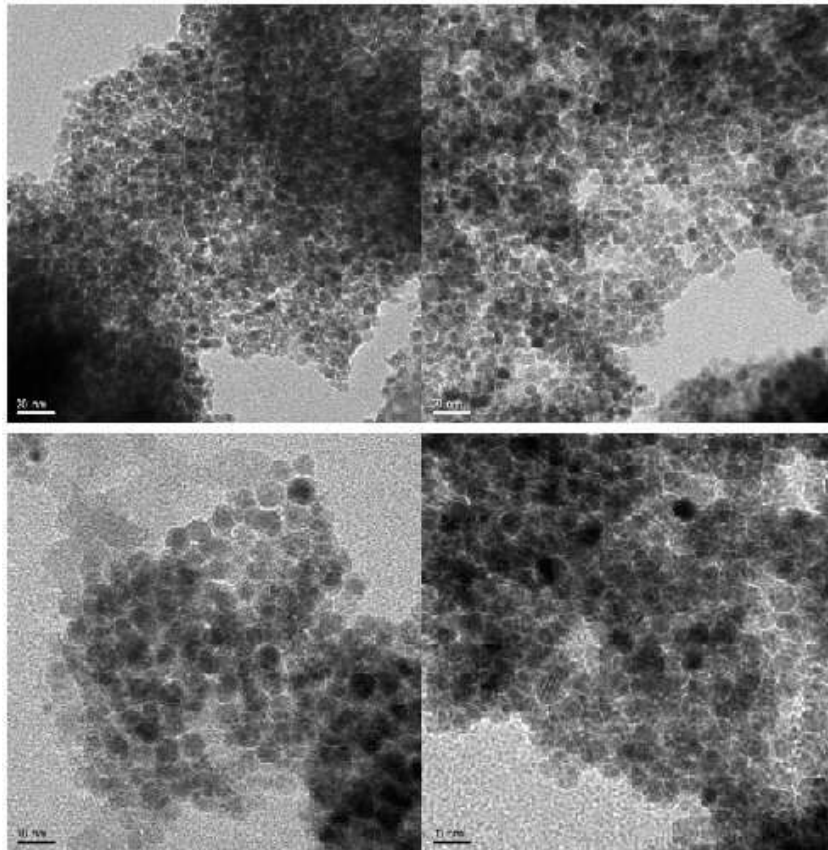
도면9



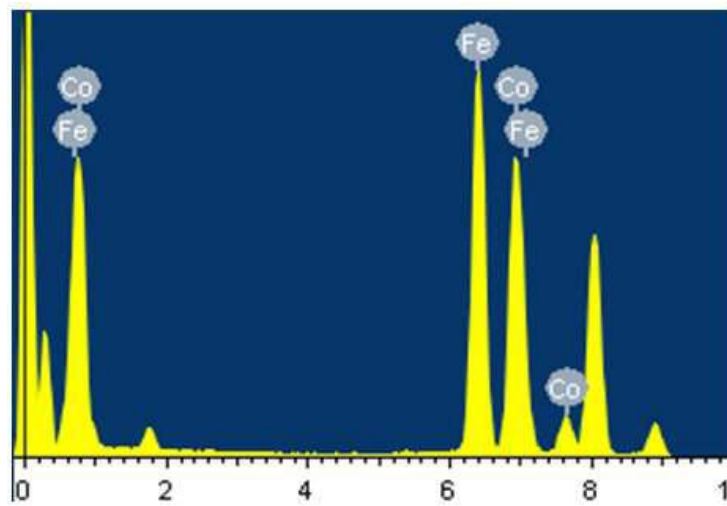
도면10



도면11



도면12



Element	Weight%	Atomic%
Fe K	55.31	56.64
Co K	44.69	43.36
Totals	100.00	