(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0102916
(43) 공개일자 2019년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B22F 9/24 (2006.01) *B22F 1/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
B22F 9/24 (2013.01)
B22F 1/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0024007
(22) 출원일자 2018년02월27일
심사청구일자 2018년02월27일

(71) 출원인
서강대학교산학협력단
서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)
(72) 발명자
강태욱
서울특별시 마포구 창전로 45, 103동 1502호
장정우
서울특별시 송파구 올림픽로35길 104, 15동 807호
이영재
경기도 고양시 덕양구 화신로 47, 106동 1008호
(74) 대리인
최우성

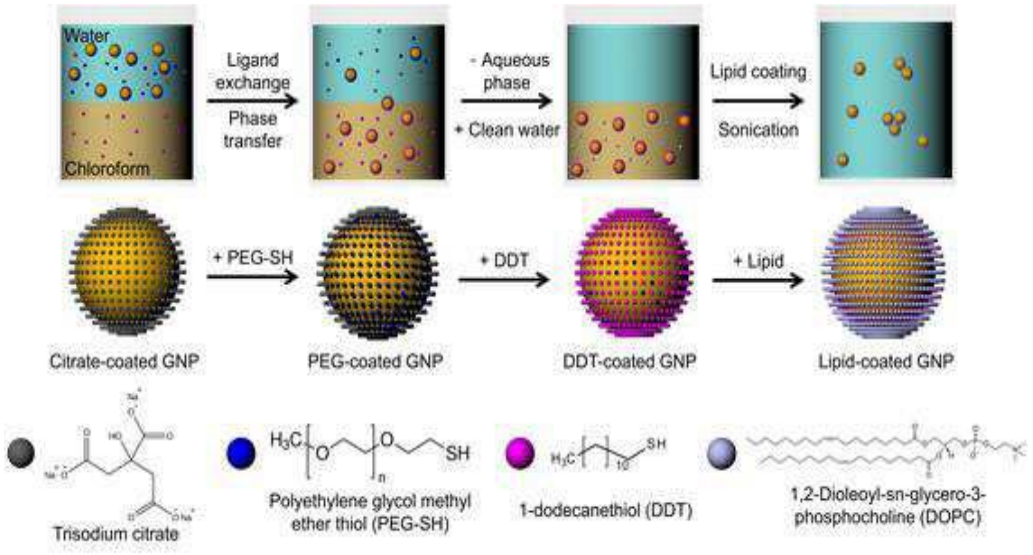
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **수성-유기 상 이동을 이용한 지질이 코팅된 금속 나노 입자의 제조 방법 및 이에 따라 제조된 지질 코팅 금속 나노 입자**

(57) 요 약

수성-유기 상 이동을 통하여 지질로 코팅된 금속 나노 입자를 합성한다. 수성-유기 상 이동은 사용하는 금속과 친화력이 강한 리간드를 이용한 리간드 교환 방식을 통해 일어나고, 지질은 금속 나노 입자 표면의 탄화 수소 사슬과의 소수성 상호작용을 통해 입자 표면에 조립된다. 해당 합성 방법은 수용액 상태에서 미리 합성된 금속 나노 입자를 사용하기 때문에 입자의 모양, 크기, 조성을 조절하기 용이하며, 지질이 코팅되어 있지 않은 입자를 제거하기 위한 추가적인 공정이 필요하지 않고 높은 수율로 제조할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
B22F 2301/255 (2013.01)
B22F 2301/35 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711053974
부처명 과학기술정보통신부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(미래부)
연구과제명 프로그래밍 기법을 이용한 자기조립체 기반 차세대 플라스모닉 복합 나노구조체 개발 및 응용
기 여 율 34/100
주관기관 서강대학교
연구기간 2017.06.01 ~ 2018.03.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711058935
부처명 과학기술정보통신부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 해외우수기관유치
연구과제명 서강-하버드 질병 바이오물리 연구 센터
기 여 율 33/100
주관기관 서강대학교
연구기간 2017.09.01 ~ 2018.06.30
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345275622
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 이공학학술연구기반구축
연구과제명 바이오융합기술연구소
기 여 율 33/100
주관기관 서강대학교
연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

수용성 금속 나노 입자의 친수성 리간드를 소수성 리간드로 교환하는 단계;

상기 리간드 교환된 금속 나노 입자를 수용액 상에서 유기 용매로 이동시키는 단계; 및

유기 용매 중에서 리간드 교환된 금속 나노 입자를 지질 막으로 감싸는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 수성-유기 상 이동을 이용한 지질이 코팅된 금속 나노 입자의 제조 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

금속 나노 입자는 Ag, Au 또는 Fe 금속 나노 입자인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

금속 나노 입자는 구형, 막대형 또는 번들형인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

친수성 리간드는 트리소듐시트레이트 또는 헥사데시트리메틸암모늄 브로마이드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

소수성 리간드는 티올기를 가지는 폴리에틸렌글리콜; 또는 아민기 또는 티올기를 가진 탄소수 10 내지 20 개의 지방족 탄화수소;인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 폴리에틸렌글리콜은 평균 분자량이 400 - 8000 g/mol인 폴리에틸렌글리콜인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

상기 지방족 탄화수소는 1-도데카네티올 (1-dodecanethiol), 올레일아민 (oleylamine), 헥사데실아민 (Hexadecylamine) 또는 옥타데실아민 (octadecylamine)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 지질 막을 형성하는 인지질은 중성, 음전하성, 양전하성을 포함하며, 골격을 형성하는 탄소의 수가 10 내지 20개인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 유기 용매는 물보다 밀도가 크며 물과 섞이지 않아 계면을 형성할 수 있는 소수성을 가지는 용매인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 유기 용매는 클로로포름 (chloroform), 톨루엔 (toluene), 또는 디클로로메테인 (dichloromethane)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 방법은, 티올기를 가지는 폴리에틸렌글리콜을 금속 나노 입자를 포함하는 수용액에 제공하는 단계;

티올기 또는 아민기를 가지는 지방족 탄화수소를 포함하는 유기 용매를 제공하여 수용액과 유기 용매 간 계면을 형성하는 단계;

리간드 교환을 통해 금속 나노 입자가 수용액에서 유기 용매로 상으로 이동하도록 하는 단계; 및

금속 나노 입자가 포함된 유기 용매에 지질을 넣고 유기 용매를 증발시켜 지질이 코팅된 금속 나노 입자를 제조하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

폴리에틸렌글리콜 분자 개수 / 금속 나노 입자 수는 1×10^4 내지 50×10^4인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

유기 용매에 남아 있는 금속 나노 입자와 결합하지 않은 리간드를 원심 분리를 통해 제거하는 과정을 더 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 의하여 제조된 지질이 코팅된 금속 나노 입자로서,

금속 나노 입자 표면 리간드의 탄화 수소 사슬과 지질의 소수성 사슬의 소수성 상호 작용에 의해 금속 나노 입

자가 지질로 코팅된 것을 특징으로 하는 금속 나노 입자.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 명세서는 수성-유기 상 이동을 이용한 지질이 코팅된 금속 나노 입자의 제조 방법 및 이에 따라 제조된 지질 코팅 금속 나노 입자에 관한 것이다. 구체적으로, 생체 내 이미징, 질병 진단, 광열 요법 등에 널리 사용되고 있는 지질 기반 금속 나노 입자를 수성-유기 상 이동을 통하여 높은 수율로 얻는 방법에 관한 것이다.

[0002]

배 경 기 술

[0003] 금속 나노 입자를 지질로 둘러싸기 위한 방법으로서 다음의 기술들이 사용되고 있다.

[0004] 보편적으로 사용되는 기술로서, 미리 합성된 금속 나노 입자 용액과 리포좀 용액을 초음파 처리 또는 교반기로 섞어 지질이 붙은 금속 나노 입자를 결합시키는 방법이 있다.

[0005] 그러나, 본 발명자들의 조사에 따르면, 지질 금속 복합 구조체의 제조가 무작위로 이루어지며 재현성 및 수율이 크게 떨어진다. 또한 지질이 붙어있지 않은 금속 나노 입자를 분리하기 위한 추가적인 선별 과정이 필요하다는 한계점이 있다.

[0006] 다음으로, 지질 필름을 수화시키는 과정에서 미리 합성해 두었던 금속 나노 입자 용액을 사용하여, 무작위적으로 리포좀 내부에 입자를 넣는 방법이 있다.

[0007] 그러나, 본 발명자들의 조사에 따르면, 이 방법은 낮은 확률로 리포좀 내부에 입자가 들어가기 때문에 낮은 수율을 가지며, 금속 입자의 표면 화학적 성질이나 지질의 조성에 따라 큰 차이를 보인다. 또한 리포좀 내부에 들어가지 못한 금속 나노 입자를 제거하기 위해 분리 과정이 필요하다.

[0008] 한편, 미셀 형태로 수용액 상태의 양성 이온의 금속 나노 입자를 넣은 후 리포좀을 만드는 역상 증발 방법이 있다. 이 방법은 일반적으로 지질 필름을 수화시키는 방법보다 리포좀 내부에 더 많은 입자를 삽입할 수 있는 것으로 알려져 있지만, 역시 지질로 둘러싸이지 않은 입자가 존재하기 때문에 추가적인 선별 과정이 필요하다는 단점이 있다.

[0009] 또한, 소수성 금속 나노 입자를 지질 이중 층 사이에 삽입하는 방법이 있다. 예컨대, 6.5 나노미터 이하의 작은 금속 나노 입자의 표면을 소수성 리간드로 개질한 뒤 자가 조립을 통해 입자를 만드는 것이다.

[0010] 그러나, 본 발명자들의 조사에 따르면, 이 방법은 입자의 크기가 6.5 나노미터 이하일 때만 사용할 수 있다. 만약 입자의 크기가 크다면, 지질 이중 층 사이에 삽입되는 자가 조립이 아니라 미셀 형태가 만들어지고, 입자의 안정성을 무너뜨리는 원인이 될 수 있다.

[0011] 한편, 리포좀의 외부 또는 내부에서 환원제를 이용하여 금속 이온을 직접 환원시키는 방법이 있다. 예를 들어, 리포좀의 내부에 미리 환원제를 담지하고 금속 이온이 내부로 확산되는 방법을 이용하여 금속 나노 입자를 만드는 방식이다.

[0012] 그러나, 본 발명자들의 조사에 따르면, 리포좀의 외부에서 금속 이온을 환원시키는 방법은 금속 표면이 외부 물질에 노출되기 때문에 리포좀의 장점인 입자의 안정성과 세포 내 이입의 보강이 충분히 활용되지 않을 가능성이 있다. 또한, 리포좀 내부에 금속 이온을 환원시키는 방법은 리포좀의 특성상 입자 모양 조절이 어렵기 때문에 체내에 적용할 수 있는 비등방성 입자의 합성에 한계를 지니고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0013] (특허문헌 0001) 한국특허 제1170473호

비특허문헌

[0014] (비특허문헌 0001) WANG, Liying; PILENI, Marie-Paule. Encapsulation of zwitterionic Aunanocrystals into liposomes by reverse phase evaporation method: influence of the surfacecharge. Langmuir, 2016, 32.47: 12370-12377.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 예시적인 구현예들에서는, 일측면에서, 지질에 감싸지지 않은 입자를 제거하는 공정이 필요 없으며, 높은 수율로 지질 코팅 금속 나노 구조체를 제조할 수 있는, 수성-유기 상 이동을 이용한 지질이 코팅된 금속 나노 입자의 제조 방법 및 이에 따라 제조된 지질 코팅 금속 나노 입자를 제공한다.

[0016] 본 발명의 예시적인 구현예들에서는, 다른 일측면에서, 지질에 둘러싸인 금속 나노 입자의 크기, 모양, 조성을 자유롭게 조절할 수 있는, 수성-유기 상 이동을 이용한 지질이 코팅된 금속 나노 입자의 제조 방법 및 이에 따라 제조된 지질 코팅 금속 나노 입자를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명의 예시적인 구현예들에서는, 수용성 금속 나노 입자의 친수성 리간드를 소수성 리간드로 교환하는 단계; 상기 리간드 교환된 금속 나노 입자를 수용액 상에서 유기 용매로 이동시키는 단계; 유기 용매 중에서, 리간드 교환된 금속 나노 입자를 지질로 감싸는 단계;를 포함하는 수성-유기 상 이동을 이용한 지질이 코팅된 금속 나노 입자의 제조 방법을 제공한다.

[0018] 본 발명의 예시적인 구현예들에서는 또한, 상기 제조 방법에 의하여 제조된 지질이 코팅된 금속 나노 입자로서, 금속 나노 입자 표면 리간드의 탄화 수소 사슬과 지질의 소수성 사슬의 소수성 상호 작용에 의해 금속 나노 입자가 지질로 코팅된 금속 나노 입자를 제공한다.

발명의 효과

[0019] 본 발명의 예시적인 구현예들에 따르면, 지질과 금속 나노 입자를 결합하기 위한 기존의 방법들과는 달리, 모든 입자들이 지질에 둘러싸여 있으므로 무작위적인 기존의 합성 방법보다 높은 수율로 입자가 합성될 수 있다. 또한, 종래의 초음파 처리나 교반기 이용, 지질 필름 수화 방법이나 역상 증발 방법 등과 비교할 때 추가적인 분리 공정이 필요하지 않아 공정 소요 비용과 시간이 절감될 수 있는 장점이 있다.

[0020] 또한, 금속 나노 입자로서 이미 만들어진 수용성 금속 입자를 사용하므로, 리포좀 외부 또는 내부에 금속 이온을 환원시키는 방법과 달리, 리포좀 내부의 금속 나노 입자의 크기, 모양, 조성을 자유롭게 조절할 수 있다.

[0021] 이와 같이 본 발명의 예시적인 구현예들에 의하면, 기존의 리포좀 나노 입자 복합체 형성 기술을 개선할 수 있고, 입자 합성 측면에서 수율을 증가시키고 금속 나노 입자의 특성을 보다 자유롭게 조절할 수 있어, 체내 세포 이미징, 온열 치료 등에 폭넓게 활용될 수 있다.

[0022]

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명의 예시적인 일 구현예에서, 물에서 유기용매로의 상 이동을 이용한 지질이 코팅된 금속 나노 입자를 합성하는 방법을 나타내는 개략도이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 있어서, 지질로 코팅된 금속 나노 입자의 코어로 사용된 나노 입자의 특성을 사진, 자외선-가시광선 분광법(UV-vis spectroscopy), 투과전자현미경(Transmission electron microscopy)로 분석한 결과이다.

도 3a는 본 발명의 실시예에 있어서, 티올이 있는 폴리에틸렌글리콜과 금속 나노 입자가 포함되어 있는 수용액 상과 1-도데카네티올 (1-dodecanethiol)이 포함되어있는 유기 용매 상에서 리간드 교환에 의해 금속 나노 입자가 상 이동하는 것을 가시적으로 보여주는 사진이다.

도 3b는 본 발명의 실시예에 있어서, 도 3a의 가시적인 효과를 보다 정확히 확인한 것으로서, 상 이동이 일어나

기 전 금속 나노 입자 수용액과 상 이동이 일어난 후 유기 용매상을 자외선-가시광선 분광법으로 분석한 결과를 비교한 것이다.

도 4는 본 발명의 실시에에 있어서, 지질이 코팅된 금속 나노 입자의 사진을 보여주며 이를 투과전자현미경으로 분석한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 본 발명의 예시적인 구현예들을 상세히 설명한다.

[0025] 본 명세서에서 리간드 교환이란 금속 착물의 리간드가 열역학적으로 더 안정한 다른 리간드로 대체되는 것이며, 이러한 리간드 교환은 일종의 화학적 반응이다.

[0026] 본 명세서에서 소수성 상호 작용이란 무극성 용질이 극성 용매에서 소수성 부분끼리 서로 집합하는 상호작용을 의미한다. 극성 용매끼리의 수소결합으로 계 전체가 열역학적으로 안정화하는 것에 기인한다.

[0027] 본 명세서에서 나노 사이즈는 200 nm 이하일 수 있다.

[0028] 본 발명의 예시적인 구현예들에서는 금속 나노 입자의 리간드가 교환되면서 친수성인 입자가 소수성으로 바뀌어 물에서 유기용매 상으로 이동하는 특성을 이용한다.

[0029] 즉, 미리 합성해 놓은 수용성 금속 나노 입자를 리간드 교환을 통해 유기 용매로 이동시키고 이를 지질 껍질로 감싸도록 하여 지질 코팅된 금속 나노 입자를 제조할 수 있다. 여기서 수성-유기 상 이동은 사용하는 금속 나노 입자와 친화력이 강한 리간드를 이용한 리간드 교환 방식을 통해 일어나며, 지질은 금속 나노 입자 표면의 알킬 사슬과 지질의 소수성 상호작용을 통해 입자 표면에 조립된다.

[0030] 이러한 합성 방법은 수용액 상태에서 미리 합성된 금속 나노 입자를 사용하기 때문에 입자의 모양, 크기, 조성을 조절하기 용이하며, 지질이 코팅되어 있지 않은 입자를 제거하기 위한 추가적인 공정이 필요하지 않다. 또한, 무작위적인 합성 방법이 아니며 금속 나노 입자의 표면 전하에 따라 캡슐화 수율이 영향을 받지 않는 등 향상된 수율로 지질 코팅된 금속 나노 입자를 제조하는 것이 가능하다.

[0031] 구체적으로, 본 발명의 예시적인 구현예들의 방법은 수용성 금속 나노 입자의 친수성 리간드를 소수성 리간드로 교환하는 단계; 상기 리간드 교환된 금속 나노 입자를 수용액 상에서 유기 용매로 이동 시키는 단계; 유기 용매 중으로 이동한 금속 나노 입자를 지질로 감싸서 지질 코팅된 금속 나노 입자를 제공하는 단계;를 포함한다.

[0032] 예시적인 일 구현예에서, 코어로 사용되는 금속 나노 입자는 티올기나 아민기와 높은 친화도를 가지는 Ag, Au, Fe 등의 금속을 포함하며, 나노 입자 형태는 구형, 막대형, 번들형 등을 포함할 수 있다.

[0033] 예시적인 일 구현예에서, 친수성인 금속 나노 입자의 리간드는 트리소듐시트레이트, 헥사데시트리메틸암모늄 브로마이드 등이다.

[0034] 기존 친수성 리간드보다 교환되는 소수성 리간드의 결합 에너지가 더 강하다면 리간드를 첨가하여 교환하고, 표면의 성질을 변화시키는 것이 가능하다.

[0035] 예를 들어, 막대 모양 금 나노 입자를 둘러싸고 있는 리간드인 헥사데시트리메틸암모늄브로마이드의 경우, 질소 원자가 금과의 결합을 이루고 있다. 하지만 티올기의 황 원자 (gold-sulfur 결합 에너지 = 40~50 kcal/mol)는 질소(gold-nitrogen 결합 에너지 = 8 kcal/mol)보다 훨씬 높은 결합 에너지를 가지므로 리간드가 교환될 수 있다.

[0036] 예시적인 일 구현예에서, 교환되는 소수성 리간드는 티올기를 가진 폴리에틸렌글리콜, 아민기 또는 티올기를 가진 지방족 탄화수소 분자일 수 있다.

[0037] 보다 구체적으로, 상기 리간드는 티올기를 가지며 평균 분자량이 400 - 8000 g/mol인 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol), 티올기 또는 아민기를 가지며 탄소의 수가 10 내지 20개인 지방족 탄화수소, 예를 들어 1-도데카네티올 (1-dodecanethiol), 올레일아민 (oleylamine), 헥사데실아민 (Hexadecylamine), 옥타데실아민 (octadecylamine)을 포함한다.

[0038] 예시적인 일 구현예에서, 제조되는 지질 막을 형성하는 인지질은 중성, 음전하성, 양전하성을 포함하며, 골격을 형성하는 탄소의 수가 10 내지 20 개인 것을 포함한다.

[0039] 예시적인 일 구현예에서, 상 이동에 사용되는 유기 용매는 물보다 밀도가 크며 물과 섞이지 않아 계면을 형성할

수 있는 소수성을 가지는 용매이며, 예컨대 클로로포름 (chloroform), 톨루엔 (toluene), 디클로로메테인 (dichloromethane)을 포함한다.

[0040] 도 1은 본 발명의 예시적인 일 구현예에서, 물에서 유기용매로의 상 이동을 이용한 지질이 코팅된 금속 나노 입자를 합성하는 방법을 나타내는 개략도이다.

[0041] 도 1에서 알 수 있듯이, 소수성을 가지는 리간드 (티올기가 있는 폴리에틸렌글리콜과 티올기 또는 아민기가 있는 지방족 탄화수소)와 친수성 리간드의 교환을 이용하여 금속 나노 입자를 수상에서 유기 용매 상으로의 상 이동을 유도한 후, 유기용매에 지질을 넣고 초음파 처리하여 유기 용매를 증발시켜 금속 나노 입자 코어 및 지질 껍질 구조체를 제조할 수 있다.

[0042] 구체적으로, 예시적인 일 구현예에서, 지질 기반의 금속 나노 입자의 합성 방법은, 티올기를 가지는 폴리에틸렌글리콜을 금속 나노 입자를 포함하는 수용액에 제공하는 단계; 티올기 또는 아민기를 가지는 지방족 탄화수소를 포함하는 유기 용매를 제공하여 수용액과 유기 용매 간 계면을 형성하는 단계; 리간드 교환을 통해 금속 나노 입자가 수용액에서 유기 용매로 상으로 이동하도록 하는 단계; 및 금속 나노 입자가 포함된 유기 용매에 지질을 넣고 유기 용매를 증발시켜 지질이 코팅된 금속 나노 입자를 제조하는 단계;를 포함한다. 여기서 금속 나노 입자의 표면에 있는 리간드인 티올기 또는 아민기를 가지는 지방족 탄화수소의 알킬 사슬과 지질의 소수성 부분이 서로 소수성 상호작용을 형성하며, 금속 나노 입자 코어 및 지질 껍질 구조체를 형성하게 된다.

[0043] 예시적인 일 구현예에서, 상기 폴리에틸렌글리콜은 물과 유기 용매에 모두 용해되는 특별한 특성 때문에 두 용매 모두에서 입자의 콜로이드 안정성을 보장하며, 나노 입자를 응집현상 없이 상 이동시킬 수 있다.

[0044] 하지만 대부분의 코팅 리간드는 탄화 수소가 되어야 하기 때문에, 예시적인 일 구현예에서, 금속 나노입자와 폴리에틸렌글리콜 분자의 비율은 적절히 조절되도록 할 수 있다. 이는 나노 입자의 표면적에 따라 다르지만, 예컨대, 폴리에틸렌글리콜 분자 개수 / 금속 나노 입자 수 = 1×10^4 - 50×10^4가 되도록 할 수 있다.

[0045] 한편, 폴리에틸렌글리콜 만으로도 상 이동을 일으킬 수 있지만, 유기 용매중에 티올기 또는 아민기를 가지는 지방족 탄화수소 분자가 있을 경우 효율이 증가한다. 그 원인은 폴리에틸렌글리콜의 경우 극성과 무극성 용매를 모두 선호하는 반면, 지방족 탄화수소의 탄소 사슬은 무극성 용매만을 선호하기 때문이다. 탄화수소 분자를 이용한 리간드 교환 반응은 금 나노 입자의 표면을 탄소 사슬로 코팅하기 때문에 유기용매를 더 선호하도록 만드는 역할을 하며, 상 이동의 효율을 증가시킨다.

[0046] 예시적인 일 구현예에서, 유기 용매에 남아 있는 금속 나노 입자와 결합하지 않은 리간드를 원심 분리를 통해 제거하는 과정을 더 수행할 수 있다.

[0047] 예시적인 일 구현예에서, 유기용매 상에는 리간드가 교환되어 소수성 특성을 가지는 금속 나노 입자가 포함되어 있기 때문에 금속 나노 입자를 포함하고 있는 유기용매에 지질을 첨가시켜주고 상단에 물을 같은 양만큼 넣어준다.

[0048] 유기용매는 물보다 높은 밀도를 가지고 있기 때문에 물 밑으로 가서 계면을 형성한다. 이 용액을 초음파 처리하면 계면이 일시적으로 혼합되면서 물이 내부에 존재하고 지질로 둘러싸인 미셀 형태를 취하게 된다. 이때, 유기용매를 증발시키고 예컨대 초음파처리를 30분 이상 유지하면 열역학적으로 더 안정한 상태인 물과 물의 수소결합이 지배적이며, 용질의 소수성 부분이 집합하는 소수성 상호작용이 나타난다. 따라서 금속 나노 입자의 표면 리간드인 탄화수소의 알킬 사슬과 지질의 소수성 사슬 부분이 소수성 상호작용에 의해 에너지(< 10 kcal/mol)를 가지며, 지질로 코팅된 금속 나노 구조체가 합성된다.

[0049] 한편, 본 발명의 예시적인 구현예들에서는, 상기 제조 방법에 의하여 제조된 지질이 코팅된 금속 나노 입자로서, 금속 나노 입자 표면 리간드의 탄화 수소 사슬과 지질의 소수성 사슬의 소수성 상호 작용에 의해 금속 나노 입자가 지질로 코팅된 금속 나노 입자를 제공한다.

[0050] 지질이 코팅된 금속 나노 입자는 입자를 코어로 하고, 표면에 결합된 리간드는 티올기를 가지는 폴리에틸렌글리콜과 티올기 또는 아민기를 가지는 지방족 탄화수소가 혼합된 형태이다. 지질의 소수성 사슬 부분은 금속 나노 입자 표면 리간드인 탄화수소의 탄소 사슬 부분과 소수성 상호작용을 통해 안정화되며 금속 나노 입자의 껍질 역할을 수행한다.

[0051] 이러한 구조체는 지질 분자가 금속 나노 입자의 표면이 외부와 노출되는 것을 방지하기 때문에, 생체 내 적용 시 단백질이나 금속과 친화력을 가지는 분자들과의 반응을 막아 콜로이드 안정성이 높다는 특징을 지닌다. 또한

지질 분자가 가지는 생체적합성과 환경친화적인 특징은 입자를 생체 내에서 더욱 광범위하게 활용될 수 있도록 한다.

[0053] 이하, 본 발명의 예시적인 구현예들에 따른 구체적인 실시예를 비교예와 대비하여 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 본 발명이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니며 첨부된 특허청구범위 내에서 다양한 형태의 실시예들이 구현될 수 있고, 단지 하기 실시예는 본 발명의 개시가 완전하도록 함과 동시에 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 실시를 용이하게 하고자 하는 것임이 이해될 것이다.

[0054]

[0055] **[실시예]**

[0056] **폴리에틸렌글리콜을 넣은 금속 나노 입자 수용액과 알킬 분자를 넣은 유기용매가 계면을 형성하는 단계**

[0057] 약 2.69 nM, 0.0604 nM의 구형 금 나노 입자 수용액과 약 0.33 nM의 막대 모양 금 나노 입자 수용액 2 ml를 직경 1.9 cm의 용기(10 ml vial)에 넣고 평균 분자량 6000 g/mol인 폴리에틸렌글리콜 메틸에서 티올(polyethylene glycol methyl ether thiol)을 14.25 μg, 1.83 μg, 13.75 μg 넣고 혼합하였다.

[0058] 1.46 mg/ml 밀도의 클로로포름 기반 1-도데카네티올 (1-dodecanethiol) 용액을 각각 200 μl, 31 μl, 95 μl 넣고 클로로포름으로 최종 용액을 2 ml로 맞추어주었다.

[0059] 마지막으로 10 ml 바이알에 클로로포름 용액 2 ml를 넣고 위에 금 나노 입자 수용액 2 ml를 넣어 계면을 형성시켜 주었다.

[0061] **리간드 교환을 통해 금속 나노 입자가 물에서 유기 용매로 상 이동하는 단계**

[0062] 계면이 형성된 용액을 600 rpm으로 1시간 동안 흔들어주면 유기용매 상으로 금속 나노 입자가 내려가는 색 변화가 관찰되었다.

[0064] **유기 용매에 남아있는 리간드를 원심분리 과정을 통해 제거하는 단계**

[0065] 금속 나노 입자가 포함된 유기 용매 800 μl와 에탄올 160 μl를 혼합하고 3200 rcf, 20 ℃ 조건으로 15분간 원심 분리하여 침전된 입자를 클로로포름 500 μl에 다시 분산시켰다. 에탄올은 유기용매에 녹아있는 소수성 금속 나노 입자의 응집을 일으켜 입자의 침전을 돕는 역할을 한다.

[0067] **금속 나노 입자가 포함된 유기 용매에 지질을 넣고 유기 용매를 증발시켜 지질이 코팅된 금속 나노 구조체를 조립하는 단계**

[0068] 총 1 μg의 지질을 몰 비율 1:1 (DSPC:Cholesterol, DOPC:Cholesterol)로 10 ml 바이알에 담고 금속 나노 입자가 포함된 유기 용매 800 μl을 넣어서 분산시켰다. 그 다음 유기 용매 위에 물 800 μl를 넣고, 37 ℃에서 40분간 초음파 처리하면서 유기 용매를 증발시켜주었다.

[0069] 도 2는 본 발명의 실시예에 있어서, 지질로 코팅된 금속 나노 입자의 코어로 사용된 나노 입자의 특성을 사진, 자외선-가시광선 분광법(UV-vis spectroscopy), 투과전자현미경(Transmission electron microscopy)로 분석한 결과이다.

[0070] 트리소듐시트레이트(trisodium citrate)로 캡핑된 구형 금 나노 입자(gold nanosphere, GNS)는 크기별로 두 가지(GNS 1, GNS 2)를 사용하였으며, 헥사데시트리메틸암모늄 브로마이드 (Hexadecyltrimethylammonium bromide, CTAB)으로 캡핑된 막대 모양 금 나노 입자(gold nanorod, GNR) 역시 사용되었다.

[0071] TEM 이미지를 통해 GNS 2가 GNS 1보다 큰 것과 GNR의 모양을 파악할 수 있다.

[0072] 도 3a는 본 발명의 실시예에서 티올이 있는 폴리에틸렌글리콜과 금속 나노 입자가 포함되어 있는 수용액 상과 1-도데카네티올 (1-dodecanethiol)이 포함되어있는 유기 용매 상에서 리간드 교환에 의해 금속 나노 입자가 상 이동하는 것을 가시적으로 보여준다.

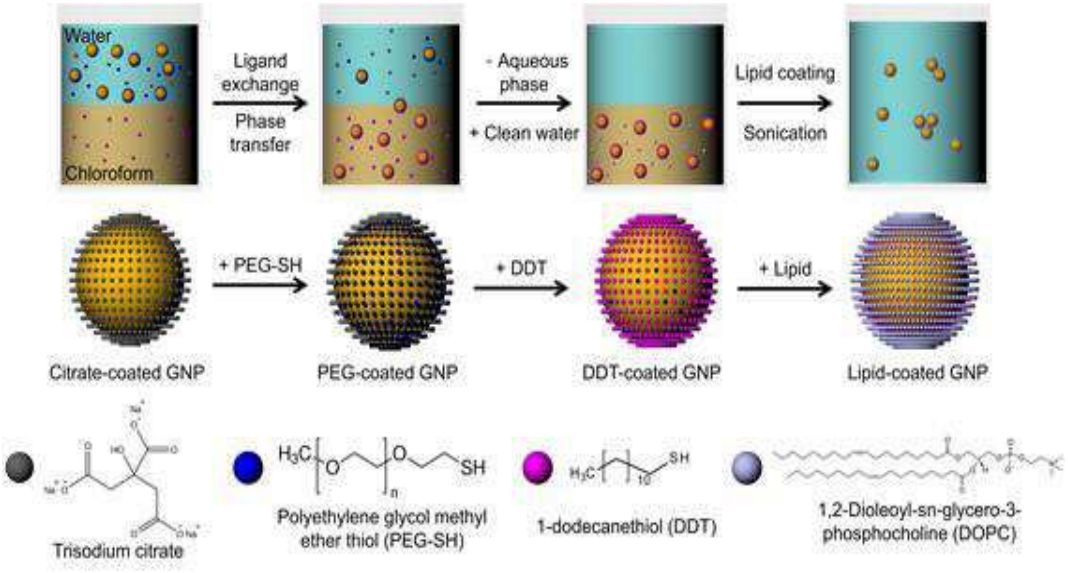
[0073] 도 3b는 이러한 가시적인 효과를 보다 정확히 확인한 것으로서, 상 이동이 일어나기 전 금속 나노 입자 수용액과 상 이동이 일어난 후 유기 용매상을 자외선-가시광선 분광법으로 분석한 결과를 비교한 것이다.

[0074] 500 nm 파장대의 빛을 흡수하는 것을 통해 금속 나노 입자가 유기 용매 상으로 이동한 것을 확인할 수 있다.

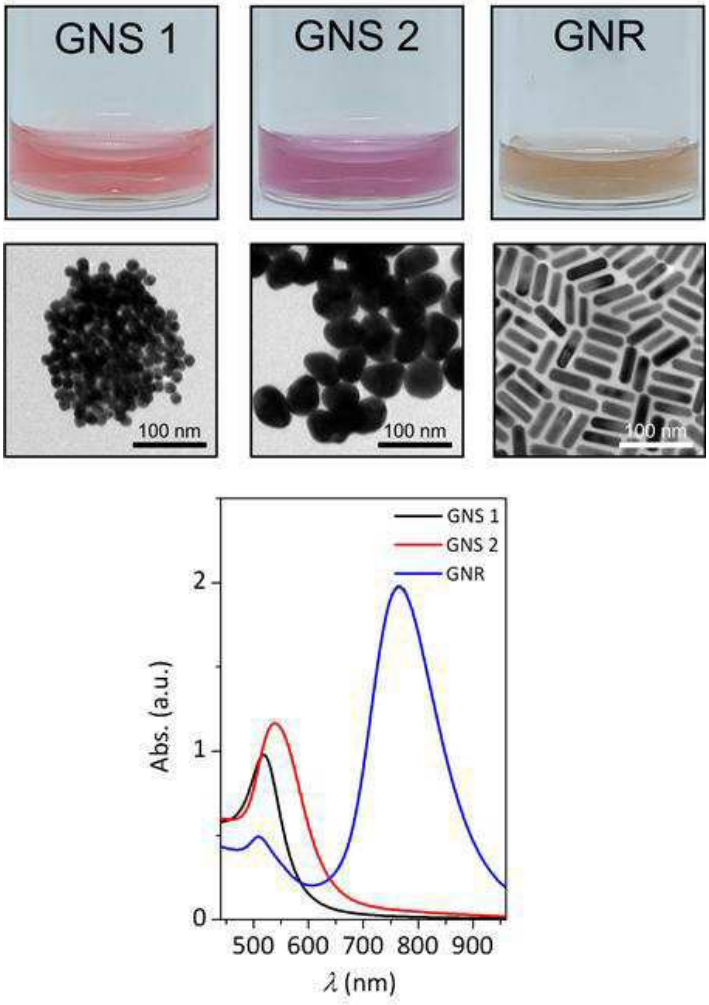
[0075] 도 4는 지질이 코팅된 금속 나노 입자의 사진을 보여주며 이를 투과전자현미경으로 분석한 결과이다. 소수성 금 나노 입자가 물에서 잘 분산되어 있는 것을 확인할 수 있다.

도면

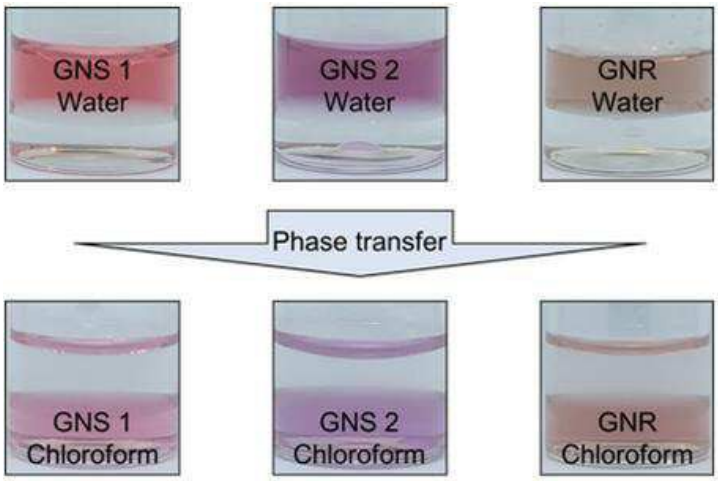
도면1



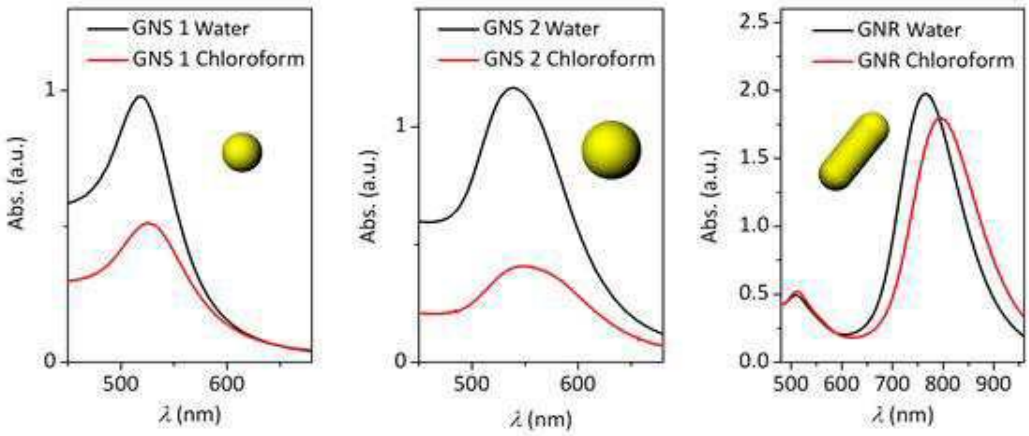
도면2


GNS 1
GNS 2
GNR
100 nm
100 nm
100 nm
GNS 1
GNS 2
GNR
Abs. (a.u.)
0
1
2
500 600 700 800 900
λ (nm)

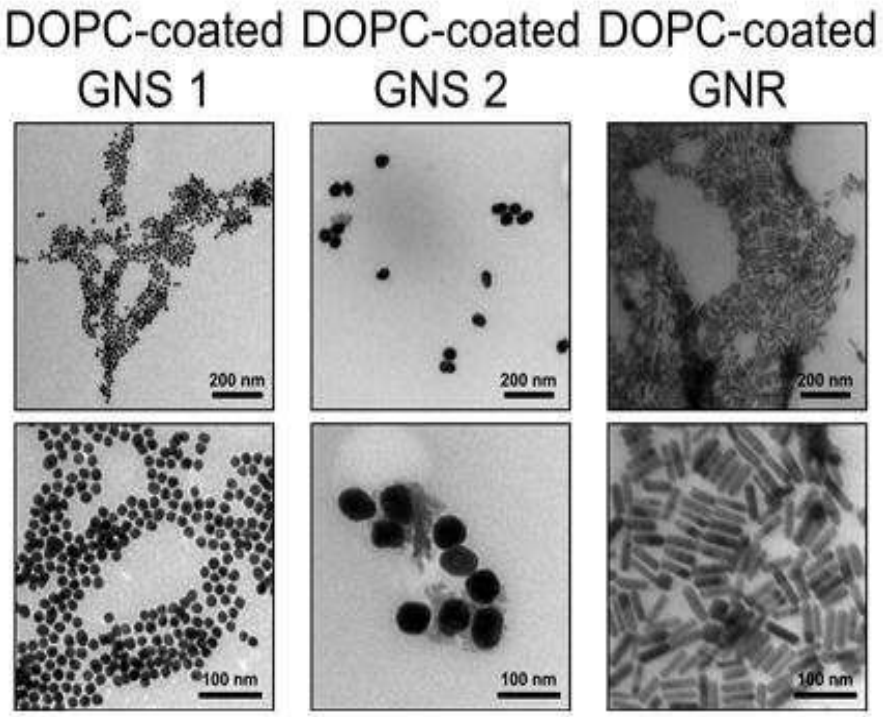
도면3a


GNS 1
Water
GNS 2
Water
GNR
Water
Phase transfer
GNS 1
Chloroform
GNS 2
Chloroform
GNR
Chloroform

도면3b


GNS 1 Water
GNS 1 Chloroform
Abs. (a.u.)
λ (nm)
GNS 2 Water
GNS 2 Chloroform
Abs. (a.u.)
λ (nm)
GNR Water
GNR Chloroform
Abs. (a.u.)
λ (nm)

도면4


DOPC-coated GNS 1
DOPC-coated GNS 2
DOPC-coated GNR
200 nm
100 nm