



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2020-0079493  
(43) 공개일자 2020년07월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C08F 292/00 (2006.01) C08F 2/44 (2006.01)  
C08F 2/48 (2006.01) C08F 222/10 (2006.01)  
C08K 3/08 (2006.01) C08L 51/10 (2006.01)  
G01N 21/552 (2014.01) G01N 21/65 (2006.01)  
B82Y 30/00 (2017.01) B82Y 40/00 (2017.01)
- (52) CPC특허분류  
C08F 292/00 (2013.01)  
A61K 9/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7011951
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월25일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년04월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2018/051202
- (87) 국제공개번호 WO 2019/060989  
국제공개일자 2019년04월04일
- (30) 우선권주장  
62/563,206 2017년09월26일 미국(US)

- (71) 출원인  
내셔널 리서치 카운슬 오브 캐나다  
캐나다, 온타리오 케이1에이 오알6, 오타와, 몬트리올 로드 1200
- (72) 발명자  
말릭, 리디아  
캐나다 에이치1에스 0에이2 퀘벡 생 레오나르 에 이피티 6 27이 애비뉴 7022  
장, 쉬에평  
캐나다 제이4비 8티2 퀘벡 부셰르빌 뒤 드 가스코뉴 336  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인에이아이피

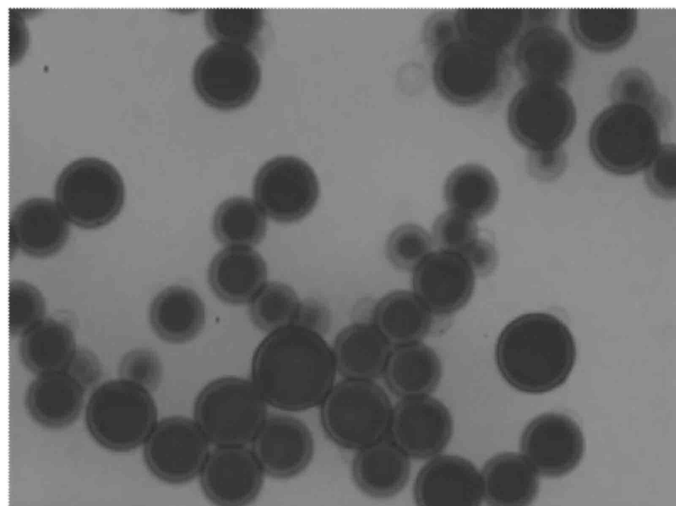
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 **중합체 미립자-금속 나노입자 복합체의 미세유체 보조식 제작**

**(57) 요약**

본 출원은 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체, 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법 및 이러한 복합체의 용도에 관한 것이다. 상기 방법은 양이온성 금속 나노입자 전구체; 복수의 광중합가능한 기를 포함하는 중합체 미립자 전구체; 및 광환원제-광개시제를 포함하는 조성물을 미세유체 장치 내에 도입하는 단계; 이어서 양이온성 금속을 동시에 환원시키고 광중합가능한 기를 중합시키는 조건 하에 상기 조성물을 조사하여 복합체를 수득하는 단계를 포함한다.

**대표도** - 도6



(52) CPC특허분류

*A61K 9/5115* (2013.01)  
*A61K 9/5146* (2013.01)  
*C08F 2/44* (2013.01)  
*C08F 2/48* (2013.01)  
*C08F 222/102* (2020.02)  
*C08F 222/103* (2020.02)  
*C08K 3/08* (2013.01)  
*C08L 51/10* (2013.01)  
*G01N 21/554* (2013.01)

**베레스, 테오도르**

캐나다 에이치3브이 1에이치2 퀘백 몬트리얼 쉐맹  
드 라 코트 데 네주 4952

(72) 발명자

**모턴, 케이스**

캐나다 제이3브이 3제이9 퀘백 생 브루노 뒤 뒤 베  
르뵙 1760

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법으로서,  
 양이온성 금속 나노입자 전구체;  
 복수의 광중합가능한 기를 포함하는 중합체 미립자 전구체; 및  
 광환원제-광개시제  
 를 포함하는 조성물을 미세유체 장치 내에 도입하는 단계; 및  
 양이온성 금속을 동시에 환원시키고 광중합가능한 기를 중합시키는 조건 하에 상기 조성물을 조사하여 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 수득하는 단계  
 를 포함하는, 방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 조성물이 나노입자를 덮고(cap)/덮거나 안정화시키는 작용제를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 중합체 미립자 전구체가 복수의 금속-앵커 기를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조건이 상기 조성물을 미세유체 장치에서 미세채널을 통해 조성물을 유동시키는 단계 및 상기 유동 조성물을 미립자 형상을 한정하는 마스크를 통해 조사하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 5**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조건이 조성물의 액적을 형성한 후 상기 액적을 조사하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 미세유체 장치가 유동-포커싱 접합부를 포함하고, 조성물을 분산 상으로서 및 오일 용액을 연속 상으로서 유동시켜 오일 용액에서 조성물의 액적을 포함하는 에멀전을 수득함으로써 액적이 형성되는, 방법.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 상기 액적이 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 1,000  $\mu\text{m}$ 의 평균 직경을 갖는, 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온성 금속 나노입자 전구체가 양이온성 금 나노입자 전구체, 양이온성 은 나노입자 전구체, 양이온성 구리 나노입자 전구체 또는 이들의 조합인, 방법.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 양이온성 금속 나노입자 전구체가 양이온성 금 나노입자 전구체인, 방법.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 상기 양이온 금 나노입자 전구체가  $\text{HAuCl}_4$ 인, 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온성 금속 나노입자 전구체가 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1wt % 내지 약 30wt %의 양으로 존재하는, 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 광중합가능한 기가 아크릴레이트 기인, 방법.

**청구항 13**

제3항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 미립자 전구체가 하기 단계를 포함하는 방법으로부터 취득되는, 방법:

2개 이상의 광중합가능한 기를 포함하는 단량체를, 적어도 하나의 금속-앵커 기 및 광중합가능한 기와 반응하는 적어도 하나의 기를 포함하는 앵커 전구체와 반응시키는 단계.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 단량체의 수용액을 상기 앵커 전구체의 수용액과 반응시키는, 방법.

**청구항 15**

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 적어도 하나의 금속-앵커 기 및 광중합가능한 기와 반응하는 적어도 하나의 기가 동일하고, 상기 앵커 전구체가 이작용성 티올, 이작용성 1차 아민 또는 이작용성 실란인, 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 앵커 전구체가 디티오프레이톨인, 방법.

**청구항 17**

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단량체가 올리고머 폴리(에틸렌 글리콜)을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 단량체가 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA) 또는 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA)인, 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 단량체가 PEGDA인, 방법.

**청구항 20**

제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단량체 대 앵커 전구체의 몰비가 약 10:1 내지 약 1:1인, 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 몰비가 약 10:1인, 방법.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 광환원제-광개시제가 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온 또는 2-하이드록시-4'-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸프로피오페논인, 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물을 약 1초 내지 약 15초의 시간 동안 조사하는, 방법.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 미립자-금속 나노입자의 표면을 분석물-결합 생체분자로 작용화시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 분석물-결합 생체분자가 DNA 프로브, 항체 또는 앵타머인, 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 복수의 중합효소 연쇄 반응(PCR) 프라이머를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 27**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 정의된 방법에 의해 제조된 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체.

**청구항 28**

제24항 또는 제25항에 정의된 방법에 의해 제조된 표면-작용화된 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체.

**청구항 29**

제26항에 정의된 방법에 의해 제조된 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체.

**청구항 30**

중합체 수지 미립자에 내포된 균일한 분포의 금속 나노입자를 포함하며, 상기 중합체 수지가 나노입자에 앵커링된 복수의 금속-앵커 기를 포함하는, 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 상기 복합체가 약 1 μm 내지 약 100 μm의 평균 직경을 갖는, 복합체.

**청구항 32**

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 금속 나노입자가 금 나노입자, 은 나노입자, 구리 나노입자 또는 금, 은 및 구리 중 2개 이상의 조합을 포함하는 나노입자인, 복합체.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 상기 금속 나노입자가 금 나노입자인, 복합체.

**청구항 34**

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 금속 나노입자가 복합체의 총 중량을 기준으로 약 0.1wt % 내지 약 30wt %의 양으로 존재하는, 복합체.

**청구항 35**

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 수지가 아크릴레이트 수지인, 복합체.

**청구항 36**

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 금속-앵커 기가 이작용성 티올, 이작용성 1차 아민 또는 이작용성 실란으로부터 유도되는, 복합체.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 금속 앵커 기가 디티오트레이톨로부터 유도되는, 복합체.

**청구항 38**

제30항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 수지가 올리고머 폴리(에틸렌 글리콜)을 추가로 포함하는, 복합체.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 상기 중합체 수지가 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA) 수지 또는 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA) 수지인, 복합체.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 상기 중합체 수지가 PEGDA 수지인, 복합체.

**청구항 41**

제30항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 수지에 포함된 단량체 대 금속 앵커 기의 몰비가 약 10:1 내지 약 1:1인, 복합체.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 상기 몰비가 약 10:1인, 복합체.

**청구항 43**

제30항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체의 표면에 연결된 복수의 분석물-결합 생체분자를 추가로 포함하는 복합체.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 상기 분석물-결합 분자가 DNA 프로브, 항체 또는 앵타머인, 복합체.

**청구항 45**

제30항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 수지에 내포된 복수의 PCR 프라이머를 추가로 포함하는 복합체.

**청구항 46**

제27항, 제28항 및 제30항 내지 제44항 중 어느 한 항에 정의된 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 포함하는 약물 전달 시스템.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 항암 약물을 추가로 포함하는 약물 전달 시스템.

**청구항 48**

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 제46항 또는 제47항에 정의된 약물 전달 시스템의 용도.

**청구항 49**

액체 샘플에서 분석물의 존재를 검출하기 위한 비색 방법으로서,

분석물에 결합하는 분석물 결합 생체분자를 포함하는 제28항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 정의된 복합체를, 분석물-결합 분자가 분석물에 결합하는 조건 하에 샘플에 노출시키는 단계; 및

상기 복합물에 노출 후의 샘플을 비색적으로 분석하여 분석물이 샘플에 존재하는지를 결정하는 단계.

**청구항 50**

제49항에 있어서, 상기 복합체를 덩스틱 형태로 샘플과 접촉시키는, 방법.

**청구항 51**

중합효소 연쇄 반응(PCR)을 수행하기 위한 챔버에서 플라즈몬 비드 히터 (plasmonic bead heater)로서 제27항, 제29항 내지 제42항 및 제45항 중 어느 한 항에 정의된 미립자-금속 나노입자 복합체의 용도.

**청구항 52**

중합효소 연쇄 반응(PCR)을 위한 부위로서 제29항 또는 제45항에 정의된 미립자-금속 나노입자 복합체의 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 9월 26일자로 출원된 동시 계류중인 미국 가출원 번호 제62/563,206호의 우선권에 대한 이익을 주장하며, 이의 내용은 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 출원은 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체, 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법 및 이러한 복합체의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 금속성 나노입자는 상응하는 벌크 물질에서 관찰된 것들과는 상당히 상이한 유리한 기하학적 구조 및 크기-관련 특성을 나타낸다. 예를 들어, 플라즈몬 나노입자는, 정상적인 표면 플라즈몬과 달리, 그들의 기하학적 구조 및 상대 위치에 기초한 독특한 산란, 흡광도 및 광 커플링 특성을 나타낸다<sup>1</sup>. 이러한 특성은 분광학, 강화된 영상화, 약물 전달, 암 치료 및 태양 전지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 수많은 적용에서의 연구에 초점을 맞췄다. 그러나, 활성 플라즈몬 물질의 제작을 위한 현재 방법은 고유한 비균질성(배치 방법)으로 고생하거나 또는 고도로 전문화된 고가의 장비(이온 또는 전자 빔 리소그래피를 사용한 물리적 증착)를 필요로 하며 따라서 그들의 적용을 제한한다<sup>2</sup>.

[0006] 상기 문제를 해결하기 위해, 금속성 나노입자를 지지체 또는 매트릭스로서 작용하는 비-플라즈몬 물질과 조합함으로써, 플라즈몬 기관의 콜로이드 제작은 여러 잠재적인 이점으로 인해 유망한 제작 방법 중 하나로 부상하였다. 이들 복합 미립자의 이점은, 예를 들어, 안정한 플라즈몬 신호의 형성, 감지 장치 내에 용이한 통합을 위해 nm에서  $\mu\text{m}$  규모로 크기 증가 및/또는 우수한 분석물 포획 능력의 개발을 포함할 수 있다<sup>3</sup>.

[0007] Yagci 등은 아크릴 수지(폴리(에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, PEGDA)의 UV 유도된 라디칼 중합 및 광개시제 (Irgacure 2959)의 존재 하에 염화금(III) 수화물( $\text{HAuCl}_4$ )의 환원에 의한 금 나노입자 형성을 보고하였다<sup>4</sup>.

[0008] 현탁 중합<sup>3</sup>, 라디칼 현존 중합<sup>5</sup> 및 미세유체 유동 포커싱(flow focusing)<sup>6</sup>을 포함한 상이한 물질 및 제작 방법은 복합 콜로이드를 생산하는데 사용된 바 있다. 이들 제작 방법은 중합체의 용해도가 나노입자의 것보다 훨씬 더 큰 경우 액체 상의 혼합에 의존하며, 따라서, 예를 들어, "핫 스팟(hot spot)"의 생성 및 콜로이드의 신호 향상 능력을 제한할 수 있는 적은 양의 포획된 금속성 나노입자를 초래한다.

[0009] 나노입자 함량을 1% 이상으로 증가시키기 위해, 층별 프로토콜이 이용된 바 있지만<sup>7</sup>, 이들 기술은 일반적으로 시간이 걸리고 이산 미립자의 배치 제작에 적합하지 않다.

[0010] 상-반전 침전 방법은 또한 중합체의 양을 감소시키고 따라서 나노입자 함량을 증가시키기 위해 잠재적으로 사용될 수 있다<sup>2,8</sup>. 상-반전 침전 방법은 콜로이드에서 금속 함량을 최대 10%까지 허용할 수 있다. 그러나, 이 방법은 또한 제작의 복잡성을 증가시키는(즉, 금속성 나노입자의 사전-합성을 필요로 하는) 매트릭스와 나노입자의 사전-혼합을 필요로 한다. 추가적으로, 매트릭스 내에서 나노입자 분산의 제어는 복잡하고 도전적일 수 있으며, 실제 적용에 대한 관심을 제한한다. 최종적으로, 이 배치 기술은 반복성 및/또는 견고성의 문제로 인해

산업 적용에 적합하지 않을 수 있는 다분산 미립자를 초래한다.

[0011] 미세유체에서, 유체는 수십 내지 수백 마이크로미터 범위일 수 있는 치수를 갖는 채널의 네트워크에서 전형적으로 마이크로리터( $10^{-6}$  L) 내지 피코리터( $10^{-12}$  L) 범위에서 조작 및 제어될 수 있다. 연속-유동 미세유체 기술은 미세제작된 채널을 통해 연속 액체 유동의 조작을 기반으로 한다. 그에 반해서, 액적-기반 미세유체 기술은 낮은 레이놀즈 수 및 층류 유동 체제를 갖는 비혼화성 상에서 별개의 부피의 유체를 사용한다. 액적-기반 미세유체에 사용되는 2개의 비혼화성 상은 전형적으로 연속 상(액적이 생성되는 매질) 및 분산 상(액적 상)으로 지칭된다. 액적 미세유체는 균일한 액적의 생성을 허용하며<sup>9</sup>, 예를 들어, 고도로 다분산 입자를 제조하는데 사용될 수 있다<sup>10</sup>.

**발명의 내용**

[0012] 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체는 광환원제-광개시제의 존재 하에 각각의 전구체를 포함하는 미세액적의 조사를 통해 제조되었다. 중합체 미립자 전구체는 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA) 및 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA)였으며, 이는 일부 실험에서 조사 전에 이작용성 가교제 디티오트레이톨(DTT)과 반응하였다. 금속 나노입자 전구체는 사용된 조사 조건 하에  $Au^{3+}$ 가  $Au^0$ 으로 환원된  $HAuCl_4$ 였다. 이 작용성 가교제를 사용했을 때 중합체 미립자 내에서 금 나노입자의 균일한 분포를 관찰한 반면, 이작용성 가교제를 사용하지 않았을 때 제작된 미립자의 중앙에서 금 나노입자 농축이 발생하였다.

[0013] 따라서, 본 출원은 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법을 포함하며, 상기 방법은

[0014] 양이온성 금속 나노입자 전구체;

[0015] 복수의 광중합가능한 기를 포함하는 중합체 미립자 전구체; 및

[0016] 광환원제-광개시제

[0017] 를 포함하는 조성물을 미세유체 장치 내에 도입하는 단계; 및

[0018] 양이온성 금속을 동시에 환원시키고 광중합가능한 기를 중합시키는 조건 하에 상기 조성물을 조사하여 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 수득하는 단계를 포함한다.

[0019] 본 출원은 또한 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체 뿐만 아니라 표면-작용화된 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 포함한다. 본 출원은 또한 중합체 수지 미립자에 내포된 균일한 분포의 금속 나노입자를 포함하며, 상기 중합체 수지가 나노입자에 앵커링된 복수의 금속-앵커 기를 포함하는, 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 출원의 복합체는 본 출원의 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법에 의해 제조된다.

[0020] 본 출원은 또한 본 출원의 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 포함하는 약물 전달 시스템을 포함한다.

[0021] 본 출원은 또한 본 출원의 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 복합체의 용도는 약물 전달, 비색 센서, 플라즈몬 비드 히터, 및 중합효소 연쇄 반응(PCR)을 위한 부위이다.

[0022] 본 출원의 다른 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 출원의 사상 및 범위 내에서 다양한 변화 및 변형이 이 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이므로, 본 출원의 구현예를 나타내는 상세한 설명 및 특별한 예는 단지 예시의 방식으로 주어짐이 이해되어야 한다.

**도면의 간단한 설명**

[0023] 본 출원은 이제 도면을 참조하여 보다 상세하게 기재될 것이다:

도 1은 본 출원의 구현예에 따른 액적 미세유체 유동-포커싱(마이크로에멀전) 장치의 사진이다.

도 2는 본 출원의 구현예에 따른 액적 미세유체 장치에서 유동-포커싱 접합부의 개략도이다.

도 3은 본 출원의 구현예에 따른 유동-포커싱 접합부를 갖는 액적 미세유체 장치를 사용하여 액적 생성을 나타내는 현미경 이미지이다.

도 4는 본 출원의 구현예에 따른 유동-포커싱 접합부를 갖는 액적 미세유체 장치에서 미세유체 채널 위에 액적

의 자외선(UV) 조사를 나타내는 개략도이다.

도 5는 단량체가 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA)이고 금속 나노입자가 금 나노입자인 본 출원의 구현예에 따른 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체의 현미경 이미지이다. 스케일 바는 100  $\mu\text{m}$ 이다.

도 6은 단량체가 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA)이고 금속 나노입자가 금 나노입자인 본 출원의 구현예에 따른 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체의 현미경 이미지이다.

도 7은 본 출원의 구현예에 따른 조사의 0초(상단 좌측), 1초(상단 중앙), 2초(상단 우측), 3초(하단 좌측), 4초(하단 중앙) 및 15초(하단 우측) 후 미립자의 실시간 현미경 이미지를 도시한다.

도 8은 본 출원의 구현예에 따른 조사의 0초(상단 좌측), 3초(상단 우측), 6초(하단 좌측) 및 9초(하단 우측) 후 미립자의 실시간 현미경 이미지를 도시한다.

도 9는 본 출원의 구현예에 따른 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체 내에서 균일한 나노입자 분포를 나타내는 주사 전자 현미경 사진(SEM) 이미지를 도시한다. 중간 및 하단 이미지는 화살표로 지시된 바와 같이 상단 이미지의 연속 확대이다. 스케일 바는 상단에서 하단으로 다음과 같이 나타낸다: 50.0, 10.0 및 3.0  $\mu\text{m}$ . 하단 이미지의 삽도는 추가 확대이다(스케일 바는 500 nm를 나타냄).

도 10은 본 출원의 다른 구현예에 따른 중합체 미립자의 중앙에서 금 나노입자 농축 및 응집을 나타내는 현미경 이미지이다.

도 11은 항암 약물을 표적 암 세포에 전달하기 위한 본 출원의 구현예에 따른 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체의 용도를 나타내는 개략도이다.

도 12는 표적 분석물을 검출하기 위한 비색 센서로서 본 출원의 구현예에 따른 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체의 용도를 나타내는 개략도이다.

도 13은 중합효소 연쇄 반응(PCR)을 위한 플라즈몬 비드 히터로서 본 출원의 구현예에 따른 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체의 용도를 나타내는 개략도이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

**I. 정의**

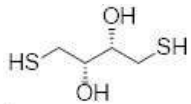
- [0024] I. 정의
- [0025] 달리 지시되지 않는 한, 이 섹션 및 다른 섹션에 기재된 정의 및 구현예는 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이 적합한 본원에 기재된 본 출원의 모든 구현예 및 양태에 적용가능하도록 의도된다.
- [0026] 본 출원의 범위를 이해함에 있어서, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "포함하는" 및 이의 파생어는 언급된 특징, 요소, 구성 요소, 기, 정수, 및/또는 단계의 존재를 명시하지만, 다른 명시되지 않은 특징, 요소, 구성 요소, 기, 정수 및/또는 단계의 존재를 배제하지는 않는 개방형 용어로 의도된다. 전술한 내용은 또한 용어 "함유하는", "갖는" 및 그들의 파생어와 같은 유사한 의미를 갖는 단어에도 적용된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "이루어진" 및 이의 파생어는 언급된 특징, 요소, 구성 요소, 기, 정수, 및/또는 단계의 존재를 명시하지만, 다른 언급되지 않은 특징, 요소, 구성 요소, 기, 정수 및/또는 단계의 존재를 배제하는 폐쇄형 용어로 의도된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "본질적으로 이루어진"은 언급된 특징, 요소, 구성 요소, 기, 정수 및/또는 단계 뿐만 아니라 특징, 요소, 구성 요소, 기, 정수, 및/또는 단계의 기본 및 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들의 존재를 명시하도록 의도된다.
- [0027] 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로", "약" 및 "대략"과 같은 정도의 용어는 최종 결과가 상당히 변하지 않도록 수식된 용어의 합리적인 양의 편차를 의미한다. 이들 정도의 용어는 이 편차가 수식하는 단어의 의미를 부인하지 않으면 수식된 용어의 적어도  $\pm 5\%$ 의 편차를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0028] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "및/또는"은 열거된 항목이 별도로 또는 조합하여 존재하거나 사용됨을 의미한다. 사실상, 이 용어는 열거된 항목 중 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"이 사용되거나 존재함을 의미한다.
- [0029] 본 출원에 사용된 바와 같이, 단수형은 내용이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 예를 들어, "중합체 미립자 전구체"를 포함하는 구현예는 하나의 중합체 미립자 전구체 또는 둘 이상의 추가의 중합체 미립자 전구체를 갖는 특정 양태를 제시하는 것으로 이해되어야 한다. 추가의 또는 제2 중합체 미립자 전구체와 같은 "추가" 또는 "제2" 구성 요소를 포함하는 구현예에서, 본원에 사용된 바와 같은 제2 구성 요소

는 다른 구성 요소 또는 제1 구성 요소와 화학적으로 상이하다. "제3" 구성 요소는 다른 구성 요소, 제1 및 제2 구성 요소와 상이하고, 추가로 열거되거나 "추가"의 구성 요소는 유사하게 상이하다.

[0030] 본 출원의 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 적어도 하나의 비대칭 중심을 갖는다. 화합물이 하나 초과와 비대칭 중심을 보유하는 경우, 그들은 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물의 입체화학은 본원에 열거된 임의의 주어진 화합물에서 제시된 바와 같을 수 있지만, 이러한 화합물은 또한 대안적인 입체화학을 갖는 특정 양(예를 들어, 20% 미만, 임의적으로 10% 미만, 임의적으로 5% 미만, 임의적으로 1% 미만)의 화합물을 함유할 수 있음이 추가로 이해되어야 한다.

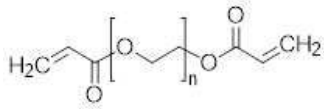
[0031] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "적합한"은 특별한 시약 또는 조건의 선택이 수행되는 반응 및 바람직한 결과에 따를 것이지만, 그럼에도 불구하고, 일반적으로 일단 모든 관련 정보가 알려져 있으면 당업자에 의해 이루어질 수 있음을 의미한다.

[0032] 용어 "디티오프레이톨" 및 약어 "DTT"는 하기 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0033]

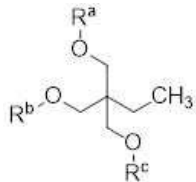
[0034] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트" 및 약어 "PEGDA"는 하기 구조를 갖는 단량체를 지칭하며:



[0035]

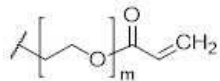
[0036] 여기서 n은 PEGDA의 분자량에 따른다. 예를 들어, PEGDA의 상업적 공급원은 약 200, 575 및 700의 평균  $M_n$ 을 갖는 Aldrich로부터 입수가 가능한 것들을 포함한다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트" 및 약어 "ETPTA"는 하기 구조를 갖는 단량체를 지칭하며:



[0038]

[0039] 여기서  $R^a$ ,  $R^b$  및  $R^c$ 는 하기 구조를 가지며:



[0040]

[0041] 여기서 각각의 m은 동일하거나 상이할 수 있고 ETPTA의 분자량에 따른다. 예를 들어, ETPTA의 상업적 공급원은 약 428, 692 및 912의 평균  $M_n$ 을 갖는 Aldrich로부터 입수가 가능한 것들 뿐만 아니라 428 g/mol(SR-454), 693 g/mol(SR-502) 및 956 g/mol(SR-9035)의 분자량을 갖는 Sartomer로부터 입수가 가능한 것들을 포함한다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "금속-앵커 기"는 금속 나노입자의 표면에 결합할 수 있는 작용기를 지칭한다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "양이온성 금속 나노입자 전구체"는 금속이 양이온성 형태로 존재하고 본 출원의 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법에서 광중합에 사용되는 조건 하에 환원되는 화합물을 지칭한다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "DNA 프로브"는 혼성화를 통해 표적 상보적 핵산 서열의 존재를 검출할 수 있는 단일-가닥 DNA 분자를 지칭한다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 바람직한 항원에 결합하는 임의의 항체를 포함한다. 일부 구현예에서,

항체는 단클론 항체, 다클론 항체, 다중특이적 항체 또는 이중특이적 항체이다.

- [0046] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "애타머"는 특이적 표적 분자에 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 또는 펩티드 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 애타머는 랜덤 서열 풀로부터 바람직한 애타머를 선택함으로써 획득된다. 일부 구현예에서, 애타머는 단일-가닥 DNA 또는 RNA 올리고뉴클레오티드이다. 일부 구현예에서, 애타머는 펩티드 애타머이다. 펩티드 애타머는 단백질 스캐폴드에 커플링된 가변 서열의 하나 이상의 펩티드 루프를 본질적으로 이루어진다.
- [0047] PCR과 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 용어 "프라이머"는 PCR 방법에서 DNA 합성을 위한 출발점으로서 역할을 할 수 있는 짧은 가닥 DNA(예를 들어, 약 18-22개 염기)를 의미한다.
- [0048] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상체"는 포유 동물을 포함한 동물계의 모든 구성원을 포함하며, 적합하게는 인간을 지칭한다.
- [0049] 용어 "약제학적으로 허용되는"은 인간과 같은 대상체의 치료와 양립할 수 있음을 의미한다.
- [0050] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "투여된"은 유효량의 약물 또는 금속 나노입자를 세포에 투여하는 것을 의미한다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료적으로 유효량" 등은 바람직한 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 시간 동안의 유효량을 의미한다. 예를 들어, 암을 치료하는 맥락에서, 유효량의 항암 약물 또는 금 나노입자는, 예를 들어, 항암 약물 또는 금 나노입자의 투여가 없는 암과 비교하여 암을 감소시키는 양이다. 유효량은 대상체의 질환 상태, 연령, 성별, 체중 및/또는 종과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 이러한 양에 상응하는 주어진 약물 또는 금 나노입자의 양은 주어진 약물, 제약 제형, 투여 경로, 치료될 병태, 질환 또는 장애의 유형, 치료될 대상체의 신원 등과 같은 다양한 요인에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.
- [0052] 본원에 사용되고 당업계에서 널리 이해되는 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 임상 결과를 포함하여 유의한 또는 바람직한 결과를 획득하기 위한 접근법을 의미한다. 유의한 또는 바람직한 임상 결과는, 검출가능하든 검출가능하지 않든, 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 완화 또는 개선, 질환, 장애 또는 병태의 정도 감소, 질환, 장애 또는 병태의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환, 장애 또는 병태의 확산 방지, 질환, 장애 또는 병태의 진행 지연 또는 둔화, 질환, 장애 또는 병태의 상태 개선 또는 경감, 질환, 장애 또는 병태의 재발 감소, 및 질환, 장애 또는 병태의 차도(부분적이든 전체적이든)를 포함하나 이에 제한되지 않는다는 것이다. "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 또한 치료를 받지 않은 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존 연장을 의미할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "치료하는" 및 "치료"는 또한 예방적 치료를 포함한다. 예를 들어, 초기 암에 걸린 대상체는 진행을 예방하기 위해 치료받을 수 있거나, 또는 대안적으로 차도가 있는 대상체는 재발을 예방하기 위해 치료받을 수 있다.
- [0053] II. 제조 방법
- [0054] 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체는 광환원제-광개시제의 존재 하에 각각의 전구체를 포함하는 미세액적의 조사를 통해 제조되었다. 중합체 미립자 전구체는 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA) 및 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA)였으며, 이는 일부 실험에서 조사 전에 이작용성 가교제 디티오프로판(DTP)과 반응하였다. 금속 나노입자 전구체는 사용된 조사 조건 하에 Au<sup>3+</sup>가 Au<sup>0</sup>으로 환원된 HAuCl<sub>4</sub>였다. 이 작용성 가교제를 사용했을 때 중합체 미립자 내에서 금 나노입자의 균일한 분포를 관찰한 반면, 이작용성 가교제를 사용하지 않았을 때 제작된 미립자의 중앙에서 금 나노입자 농축이 발생하였다.
- [0055] 따라서, 본 출원은 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법을 포함하며, 상기 방법은
- [0056] 양이온성 금속 나노입자 전구체;
- [0057] 복수의 광중합가능한 기를 포함하는 중합체 미립자 전구체; 및
- [0058] 광환원제-광개시제
- [0059] 를 포함하는 조성물을 미세유체 장치 내에 도입하는 단계; 및
- [0060] 양이온성 금속을 동시에 환원시키고 광중합가능한 기를 중합시키는 조건 하에 상기 조성물을 조사하여 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 획득하는 단계를 포함한다.

- [0061] 일부 구현예에서, 조성물은 나노입자를 덮고/덮거나 안정화시키는 작용제를 추가로 포함한다. 나노입자를 캡하는 작용제와 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 용어 "캡한다"는 나노입자의 성장을 억제 및/또는 방지할 수 있는 작용제를 지칭한다. 나노입자를 안정화시키는 작용제와 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 용어 "안정화시킨다"는 나노입자의 응집을 억제 및/또는 방지할 수 있는 작용제를 지칭한다. 일 구현예에서, 나노입자를 덮고/덮거나 안정화시키는 작용제는 중합체 또는 계면활성제이다. 나노입자의 캡핑 및/또는 안정화에 적합한 중합체 및 계면활성제는 알려져 있고 당업자에 의해 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 나노입자를 덮고/덮거나 안정화시키는 작용제는 폴리에틸렌이민 또는 폴리비닐 알코올이다. 본 출원의 다른 구현예에서, 나노입자 계면활성제를 덮고/덮거나 안정화시키는 작용제는 올레일아민이다.
- [0062] 이하에 기재된 연구에서, 중합체 미립자 내에서 균일한 금 나노입자 분포는 중합체 미립자 전구체가 단량체 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA)를 금속-앵커 기 디티오트레이톨(DTT)과 반응시켜 상용하는 중합체 미립자 전구체를 수득하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 때 관찰되었다. 균일한 금속 나노입자 분포는 또한 중합체 미립자 전구체가 다른 금속-앵커 기를 포함할 때 수득될 수 있다.
- [0063] 따라서, 일부 구현예에서, 중합체 미립자 전구체는 복수의 금속-앵커 기를 추가로 포함한다. 금속-앵커 기는 임의의 적합한 금속-앵커 기일 수 있다. 일 구현예에서, 금속 앵커 기는 티올, 1차 아민, 실란 또는 이들의 조합이다. 다른 구현예에서, 금속 앵커 기는 티올이다.
- [0064] 일부 구현예에서, 상기 조건은 조성물의 액적을 형성한 후 액적을 조사하는 단계를 포함한다. 액적-기반 미세유체에 적합한 조건 및 장치는 알려져 있으며 당업자에 의해 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 미세유체 장치는 액적을 형성하기 위한 T-접합부 기하학적 구조, 공동-유동 기하학적 구조 또는 유동-포커싱 기하학적 구조를 포함한다. 일 구현예에서, 미세유체 장치는 유동-포커싱 접합부를 포함하고, 액적은 조성물을 분산 상으로 및 오일 용액을 연속 상으로 유동시켜 오일 용액에서 조성물의 액적을 포함하는 에멀전을 수득함으로써 형성된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 액적이 유동-포커싱 접합부로부터 유동할 때 방사선의 포인트 소스로 조사하는 단계를 포함한다. 대안적인 구현예에서, 상기 방법은 액적을 수집하고 수집된 액적을 방사선원을 사용하여 배치 형식으로 노출시키는 단계를 포함한다. 오일 상은 분산된 상과 비혼화성인 임의의 적합한 오일 상이다. 일 구현예에서, 오일 상은 탄화수소 오일 또는 이의 혼합물, 플루오르화 오일 또는 이의 혼합물 및/또는 실리콘 오일 또는 이의 혼합물을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 액적은 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 1,000  $\mu\text{m}$ 의 평균 직경을 갖는다. 추가의 구현예에서, 상기 액적은 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 평균 직경을 갖는다.
- [0065] 일부 구현예에서, 상기 조건은 조성물을 미세유체 장치에서 미세채널을 통해 유동시키는 단계 및 상기 유동 조성물을 미립자 형상을 한정하는 마스크를 통해 조사하는 단계를 포함한다. 연속-유동 미세유체 및 마스크를 통해 이러한 장치에서 미세채널을 통해 유동하는 조성물을 조사하는데 적합한 조건 및 장치는 알려져 있으며 당업자에 의해 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 조건은 마스크를 통해 미세채널을 통해 유동하는 조성물을 조사하기 위해 광학 현미경의 대물렌즈를 사용하는 것을 포함하는 투영 포토리소그래피 기술<sup>11</sup>을 포함한다. 이러한 조건의 수율이, 예를 들어, 조성물의 액적을 형성하는 것을 포함하는 조건보다 낮을 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 그러나, 마스크를 통해 조사하는 것을 포함하는 조건을 사용함으로써, 미립자 형상은 회전 타원체로 제한되지 않으며; 예를 들어, 마스크에 의해 한정된 임의의 형상일 수 있다. 일 구현예에서, 상기 형상은 CAD 소프트웨어를 사용하여 설계된다. 이러한 형상을 제조하는데 적합한 소프트웨어는 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- [0066] 미세유체 장치는 임의의 적합한 미세유체 장치이며, 이의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 일 구현예에서, 미세유체 장치는 실리콘, 유리, 폴리디메틸실록산(PDMS), 열가소성 중합체(예컨대 비제한적으로 사이클릭 올레핀 공중합체(COC), 폴리(메틸 메타크릴레이트)(PMMA), 폴리카보네이트(PC), 폴리스티렌(PS)) 또는 포토리소그래피, 습식 또는 건식 에칭, 소프트-리소그래피, 핫-엠보싱, 나노임프린팅 또는 사출 성형을 사용하는 열가소성 엘라스토머로부터 제작된다. 일 구현예에서, 미세유체 장치는 몰드를 제작하기 위한 포토리소그래피; 적합한 열가소성 중합체(예를 들어, COC)에서 채널을 패터닝하기 위해 몰드를 사용하는 핫-엠보싱; 및 열가소성 중합체를 적합한 열가소성 엘라스토머(예를 들어 HEXPOL TPE로부터 입수가능한 적합한 Mediprene<sup>TM</sup> 화합물)에서 패터닝된 채널로 둘러싸는 것을 포함하는 방법에 의해 제작된다.
- [0067] 양이온성 금속 나노입자 전구체는 임의의 적합한 양이온성 금속 나노입자 전구체일 수 있다. 일 구현예에서, 양이온성 금속 나노입자 전구체는 양이온성 금 나노입자 전구체, 양이온성 은 나노입자 전구체, 양이온성 구리 나노입자 전구체 또는 이들의 조합이다. 추가의 구현예에서, 양이온성 금속 나노입자 전구체는 양이온성 금 나

노입자 전구체이다. 다른 구현예에서, 양이온성 금 나노입자 전구체는 염화금이다. 다른 구현예에서, 양이온성 금속 나노입자 전구체는 양이온성 은 나노입자 전구체이다. 추가의 구현예에서, 양이온성 은 나노입자 전구체는 질산은이다. 다른 구현예에서, 양이온성 금속 나노입자 전구체는 양이온성 구리 나노입자 전구체이다. 추가의 구현예에서, 양이온성 구리 나노입자 전구체는 황산구리이다. 다른 구현예에서, 양이온성 금속 나노입자 전구체는 염화금, 질산은, 황산구리 또는 이들의 조합이다. 다른 구현예에서, 염화금은  $\text{HAuCl}_4$ 이다.

[0068] 일 구현예에서, 양이온성 금속 나노입자 전구체는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1wt % 내지 약 30wt %의 양으로 존재한다. 미립자의 색상은, 예를 들어, 양이온성 금속 나노입자 전구체의 농도에 기초하여 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 미립자의 색상은 양이온성 금속 나노입자 전구체가 약 0.1wt % 내지 약 10wt %의 양으로 존재할 때 옅은 분홍색에서 진한 자주색까지 범위이다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 플라즈몬 히터를 제조하기 위한 것이며 고농도(예를 들어, 약 100 mg/mL 이상)의 양이온성 금속 나노입자 전구체가 사용된다. 다른 구현예에서, 양이온성 금속 나노입자 전구체는 약 50 mg/mL 내지 약 150 mg/mL 또는 약 100 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0069] 광중합가능한 기는 임의의 적합한 광중합가능한 기일 수 있다. 일 구현예에서, 광중합가능한 기는 아크릴레이트 기, 에폭시 기, 사이클릭 실록산 기 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 사이클릭 실록산 기는 본 출원의 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법에서 광중합에 사용되는 조건 하에 개환 중합을 겪는 임의의 적합한 사이클릭 실록산 기이다. 다른 구현예에서, 사이클릭 실록산 기는 6, 8 또는 10의 고리 크기를 갖는다. 추가의 구현예에서, 사이클릭 실록산 기는 사이클릭 디메틸실록산 기이다. 다른 구현예에서, 광중합가능한 기는 아크릴레이트 기이다.

[0070] 일 구현예에서, 중합체 미립자 전구체는 하기 단계를 포함하는 방법으로부터 수득된다:

[0071] 2개 이상의 광중합가능한 기를 포함하는 단량체를 적어도 하나의 금속-앵커 기 및 광중합가능한 기와 반응하는 적어도 하나의 기를 포함하는 앵커 전구체와 반응시키는 단계.

[0072] 일 구현예에서, 단량체의 수용액을 앵커 전구체의 수용액과 반응시킨다.

[0073] 일 구현예에서, 적어도 하나의 금속-앵커 기 및 광중합가능한 기와 반응하는 적어도 하나의 기는 동일하고, 앵커 전구체는 이작용성 티올, 이작용성 1차 아민 또는 이작용성 실란이다. 일 구현예에서, 앵커 전구체는 디티오트레이톨이다.

[0074] 일 구현예에서, 단량체는 올리고머 폴리(에틸렌 글리콜)을 추가로 포함한다. 다른 구현예에서, 단량체는 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA) 또는 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA)이다. 추가의 구현예에서, 단량체는 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA)이다. 다른 구현예에서, 단량체는 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA)이다. PEGDA 및 ETPTA의 분자량은 임의의 적합한 분자량이며 당업자에 의해 선택될 수 있다. 일 구현예에서, PEGDA의 평균  $M_n$ 은 약 200 내지 약 700이다. 다른 구현예에서, PEGDA의 평균  $M_n$ 은 약 200, 약 575 또는 약 700이다. 추가의 구현예에서, ETPTA의 평균  $M_n$ 은 약 428 내지 약 956이다. 본 출원의 다른 구현예에서, ETPTA의 평균  $M_n$ 은 약 428, 약 693, 약 912 또는 약 956이다.

[0075] 일 구현예에서, 단량체 대 앵커 전구체의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:1이다. 다른 구현예에서, 단량체 대 앵커 전구체의 몰비는 약 10:1이다.

[0076] 광환원제-광개시제는 본 출원의 방법에 사용된 조건 하에 양이온성 금속 전구체를 광환원시키고 중합체 필름 전구체에서 광중합가능한 기의 중합을 광개시할 수 있는 임의의 적합한 광환원제-광개시제이다. 일 구현예에서, 광환원제-광개시제는 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온(Darocure<sup>TM</sup> 1173) 또는 2-하이드록시-4'-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸프로피오페논(Irgacure<sup>TM</sup> 2959)이다. 다른 구현예에서, 광환원제-광개시제는 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온이다. 추가의 구현예에서, 광환원제-광개시제는 2-하이드록시-4'-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸프로피오페논이다.

[0077] 조사의 파장은, 예를 들어, 광환원제-광개시제의 선택에 따라 수 있고, 특정한 광환원제-광개시제에 적합한 파장은 당업자에 의해 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 100 nm 내지 약 400 nm의 파장으로 조사된다. 다른 구현예에서, 조성물은 약 350 nm 내지 약 380 nm 또는 약 365 nm의 파장으로 조사된다. 조사를 위한 전자기 방사선에 대한 적합한 공급원의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다.

- [0078] 일 구현예에서, 상기 조성물은 약 1초 내지 약 15초의 시간 동안 조사된다. 다른 구현예에서, 조성물은 약 1, 2, 3, 4, 6, 9 또는 15초의 시간 동안 조사된다.
- [0079] 일 구현예에서, 나노입자는 약 10 nm 내지 약 150 nm 범위의 평균 직경을 갖는다.
- [0080] 일부 구현예에서, 상기 방법은 중합체 미립자-금속 나노입자의 표면을 분석물-결합 생체분자로 작용화시키는 단계를 추가로 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "중합체 미립자-금속 나노입자의 표면을 분석물-결합 생체분자로 작용화시키는 것"은 중합체 미립자-금속 나노입자를 분석물-결합 생체분자와 연결시키는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 연결은 중합체 미립자와 분석물-결합 생체분자 사이의 화학적 결합의 결과이다. 일 구현예에서, 상기 연결은 공유 결합을 통해 이루어진다. 일부 구현예에서, 중합체 미립자-금속 나노입자의 표면의 작용화는 중합체 미립자를 분석물-결합 생체분자에 직접 연결하는 조건 하에 수행된다. 다른 구현예에서, 중합체 미립자-금속 나노입자의 표면의 작용화는 스페이서가 중합체 미립자를 분석물-결합 생체분자와 연결시키는데 사용하도록 하는 조건 하에 수행된다. 일부 구현예에서, 분석물-결합 생체분자는 티올, 아민 및/또는 카르복실기를 포함하며 상기 기에 의해 표면에 연결된다. 적합한 조건의 선택은 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있으며, 예를 들어, 특정 적용 및 관심 생체 분자에 따라 것이다.
- [0081] 일 구현예에서, 분석물-결합 분자는 DNA(예를 들어 DNA 프로브 또는 올리고뉴클레오티드 앵타머임) 또는 단백질(예를 들어 항체 또는 펩티드 앵타머임)을 포함한다. 다른 구현예에서, 분석물-결합 생체분자는 DNA 프로브, 항체 또는 앵타머이다.
- [0082] 일부 구현예에서, 조성물은 복수의 중합효소 연쇄 반응(PCR) 프라이머를 추가로 포함한다.
- [0083] III. 복합체
- [0084] 본 출원은 또한 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 포함한다. 본 출원은 또한 표면-작용화된 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 복합체는 본 출원의 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법에 의해 제조된다. 복합체의 구현예가 본 출원의 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 제조하는 방법에 대해 본원에 기재된 바와 같이 달라질 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.
- [0085] 본 출원은 또한 중합체 수지 미립자에 내포된 균일한 분포의 금속 나노입자를 포함하며, 상기 중합체 수지가 나노입자에 앵커링된 복수의 금속-앵커기를 포함하는, 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 포함한다. 금속-앵커기는 임의의 적합한 금속-앵커기일 수 있다. 일 구현예에서, 금속 앵커기는 티올, 1차 아민, 실란 또는 이들의 조합이다. 다른 구현예에서, 금속 앵커기는 티올이다. 일 구현예에서, 금속-앵커기는 이작용성 티올, 이작용성 1차 아민 또는 이작용성 실란으로부터 유도된다(즉, 금속-앵커기는 해당 용어가 본원에서 사용되는 바와 같이 이작용성 티올, 이작용성 1차 아민 또는 이작용성 실란인 앵커 전구체의 사용을 포함하는 방법에 의해 중합체 수지 내에 도입된다). 다른 구현예에서, 금속 앵커기는 디티오트레이톨로부터 유도된다.
- [0086] 일 구현예에서, 상기 복합체는 약 1  $\mu\text{m}$  내지 1 mm 미만의 평균 직경을 갖는다. 다른 구현예에서, 상기 복합체는 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 평균 직경을 갖는다.
- [0087] 일 구현예에서, 금속 나노입자는 금 나노입자, 은 나노입자, 구리 나노입자 또는 금, 은 및 구리 중 2개 이상의 조합을 포함하는 나노입자이다. 다른 구현예에서, 금속 나노입자는 금 나노입자이다. 추가의 구현예에서, 금속 나노입자는 은 나노입자이다. 금속 나노입자가 구리 나노입자인 구현예가 있다. 다른 구현예에서, 나노입자는 금, 은 및 구리 중 2개 이상의 조합을 포함한다.
- [0088] 일 구현예에서, 금속 나노입자는 복합체의 총 중량을 기준으로 약 0.1 wt % 내지 약 30wt %의 양으로 존재한다.
- [0089] 일 구현예에서, 나노입자는 약 10 nm 내지 약 150 nm 범위의 평균 직경을 갖는다.
- [0090] 중합체 수지는 임의의 적합한 중합체 수지이다. 일 구현예에서, 중합체 수지는 아크릴레이트 수지, 에폭시 수지, 실록산 수지 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, 실록산 수지는 사이클릭 실록산기를 포함하는 단량체의 개환 중합으로부터 유도된다. 다른 구현예에서, 사이클릭 실록산기는 6, 8 또는 10의 고리 크기를 갖는다. 추가의 구현예에서, 사이클릭 실록산기는 사이클릭 디메틸실록산기이다. 다른 구현예에서, 실록산 수지는 유기반응성 실록산으로부터 유도된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유기반응성 실록산"은 아크릴레이트 또는 에폭시기와 같은 광중합가능한기를 포함하는 실록산 수지 전구체를 지칭한다. 다른 구현예에서, 중합체 수지는 아크릴레이트 수지이다.
- [0091] 일 구현예에서, 중합체 수지는 올리고머 폴리(에틸렌 글리콜)을 추가로 포함한다. 다른 구현예에서, 중합체 수

지는 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA) 수지 또는 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA) 수지이다. 추가의 구현예에서, 중합체 수지는 PEGDA 수지이다. 중합체 수지가 ETPTA 수지인 구현예가 있다. PEGDA 및 ETPTA 수지에 포함된 PEGDA 및 ETPTA 단량체의 분자량은 각각 임의의 적합한 분자량이며, 당업자에 의해 선택될 수 있다. 일 구현예에서, PEGDA의 평균  $M_n$ 은 약 200 내지 약 700이다. 다른 구현예에서, PEGDA의 평균  $M_n$ 은 약 200, 약 575 또는 약 700이다. 추가의 구현예에서, ETPTA의 평균  $M_n$ 은 약 428 내지 약 956이다. 본 출원의 다른 구현예에서, ETPTA의 평균  $M_n$ 은 약 428, 약 693, 약 912 또는 약 956이다.

[0092] 일 구현예에서, 중합체 수지에 포함된 단량체 대 금속 앵커 기의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:1이다. 다른 구현예에서, 몰비는 약 10:1이다.

[0093] 일부 구현예에서, 복합체는 복합체의 표면에 연결된 복수의 분석물-결합 생체분자를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 연결은 중합체 미립자와 분석물-결합 생체분자 사이의 화학적 결합의 결과이다. 일 구현예에서, 상기 연결은 공유 결합을 통해 이루어진다. 일부 구현예에서, 중합체 미립자는 분석물-결합 생체분자에 직접 연결된다. 다른 구현예에서, 스페이서는 중합체 미립자를 분석물-결합 생체분자와 연결하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 분석물-결합 생체분자는 티올, 아민 및/또는 카르복실기를 포함하며, 상기 기에 의해 표면에 연결된다. 일 구현예에서, 분석물-결합 분자는 DNA(예를 들어 DNA 프로브 또는 올리고뉴클레오타이드 앵타머임) 또는 단백질(예를 들어 항체 또는 펩티드 앵타머임)을 포함한다. 본 출원의 다른 구현예에서, 분석물-결합 분자는 DNA 프로브, 항체 또는 앵타머이다.

[0094] 일 구현예에서, 복합체는 중합체 수지에 내포된 복수의 PCR 프라이머를 추가로 포함한다.

[0095] 본 출원은 또한 본 출원의 적합한 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 포함하는 약물 전달 시스템을 포함한다. 일부 구현예에서, 약물 전달 시스템은 약물을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약물은 항암 약물이다.

[0096] IV. 복합체의 용도

[0097] 본 출원의 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체는 새로운 것이며 따라서 본 출원은, 예를 들어, 치료 방법, 진단 검정 및 연구 도구로서의 용도를 포함하여, 본 출원의 중합체 미립자 나노입자 복합체의 모든 용도를 포함한다.

[0098] 일부 구현예에서, 본 출원의 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체는 약물 전달, 미립자-기반 비색 센서, PCR을 위한 미세-국소화된 프라즈몬 비드 히터, 표면 플라즈몬 공명(SPR) 또는 표면 강화 라만 분광법(SERS) 센싱 요소, 항균 비드 또는 다른 센서 장치에서 사용하기 위한 것이다.

[0099] 일부 구현예에서, 본 출원의 약물 전달 시스템은 약물을 포함한다. 따라서, 본 출원은 또한 약물에 의해 치료 가능한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 약물을 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 출원은 또한 약물에 의해 치료 가능한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 약물을 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템의 용도; 약물에 의해 치료 가능한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의학의 제조를 위한 약물을 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템의 용도; 및 약물에 의해 치료 가능한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 약물을 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 암이며 약물은 항암 약물이다. 따라서, 본 출원은 또한 항암 약물을 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 암의 치료를 위한 항암 약물을 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템의 용도; 암의 치료를 위한 의학의 제조를 위한 항암 약물을 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템의 용도; 및 암을 치료하는데 사용하기 위한 항암 약물을 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템을 포함한다. 이러한 방법 및 용도에서, 본 출원의 약물 전달 시스템은 약물(예를 들어, 항암 약물)이 복합체로부터 방출되고 표적 부위로 전달되도록 대상체에게 투여되거나 사용됨이 당업자에 의해 이해될 것이다. 본 출원의 일부 구현예에서, 약물(예를 들어, 항암 약물)은 열, pH의 변화 및/또는 적합한 파장의 광으로의 조사와 같은 수단을 적용함으로써 방출된다.

[0100] 본 출원의 일부 구현예에서, 본 출원의 약물 전달 시스템은 금속 나노입자에 의해 치료 가능한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 금속 나노입자를 전달하는데 사용된다. 따라서, 본 출원은 또한 본 출원의 약물 전달 시스템을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 금속 나노입자에 의해 치료 가능한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 금속 나노입자에 의해 치료 가능한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 본 출원의 약물 전달 시스템의 용도; 금속 나노입자에 의해 치료 가능한 질환, 장애 또는 병태의

치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 약물 전달 시스템의 용도; 및 금속 나노입자에 의해 치료가능한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 본 출원의 약물 전달 시스템을 포함한다. 일 구현예에서, 금속 나노입자는 금 나노입자이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 암이며 금속 나노입자는 금 나노입자이다. 따라서, 본 출원은 또한 금 나노입자를 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 암의 치료를 위한 금 나노입자를 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템의 용도; 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 금 나노입자를 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템의 용도; 및 암을 치료하는데 사용하기 위한 금 나노입자를 포함하는 본 출원의 약물 전달 시스템을 포함한다. 이러한 방법 및 용도에서, 본 출원의 약물 전달 시스템은 금속 나노입자가 복합체로부터 방출되고 표적 부위로 전달되도록 대상체에게 투여되거나 사용됨이 당업자에 의해 이해될 것이다.

- [0101] 치료는 임의적으로 단일 투여 또는 사용으로 이루어지거나, 또는 대안적으로 일련의 투여 또는 사용을 포함하는, 유효량의 약물 또는 금속 나노입자를 대상체에게 투여하거나 또는 사용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 투여 또는 사용은 1주에 적어도 1회이다. 그러나, 다른 구현예에서, 투여 또는 사용은 주어진 치료에 대해 3주 당 약 1회, 또는 주 당 약 1회 내지 매일 약 1회이다. 다른 구현예에서, 투여 또는 사용은 매일 2, 3, 4, 5 또는 6회이다. 치료 기간은 질환, 장애 또는 병태의 중증도, 대상체의 연령, 약물의 활성, 및/또는 이들의 조합과 같은 다양한 요인에 따른다. 치료를 위해 사용되는 약물 또는 금속 나노입자의 유효 투여량은 특정 치료 요법의 과정에 따라 증가 또는 감소할 수 있음이 이해될 것이다. 투여량의 변화는 당업계에 알려진 표준 진단 검정에 의해 발생하고 명백해질 수 있다. 일부 경우에, 만성 투여 또는 사용이 요구된다. 예를 들어, 약물 또는 금속 나노입자는 대상체를 치료하기에 충분한 양 및 지속시간 동안 투여되거나 사용된다.
- [0102] 본 출원의 약물 전달 시스템은 선택된 투여 경로 또는 사용 경로에 따라 다양한 형태로 대상체에게 투여되거나 사용될 수 있으며, 당업자에 의해 이해될 것이다. 일 구현예에서, 투여 또는 사용은 피하, 경구 또는 점막경유이다. 당업자는 적합한 제형을 제조하는 방법을 알고 있을 것이다. 본 출원의 치료 방법 및 용도에서, 본 출원의 약물 전달 시스템은 약제학적으로 허용되는 성분을 포함함이 당업자에 의해 이해될 것이다.
- [0103] 본 출원의 복합체의 중합체 미립자에 내포된 금 나노입자와 같은 금속 나노입자는, 예를 들어, 나노입자 표면 부근의 굴절률 변화에 반응하여 적색에서 자주색에 이르기까지 색상이 변할 수 있다. 예를 들어, 표면에 연결된 분석물-결합 생체분자(예컨대 DNA, 항체 또는 앵타머)를 포함하는 본 개시내용의 복합체의 구현예에서, 색상은 분석물이 분석물-결합 생체분자에 결합할 때 분석물 농도에 비례하여 변할 수 있다. 따라서, 본 출원은 또한 액체 샘플에서 분석물의 존재를 검출하기 위한 비색 방법을 포함하며, 상기 방법은
- [0104] 분석물에 결합하는 분석물 결합 생체분자를 포함하는 본 출원의 표면-작용화된 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를, 분석물-결합 분자가 분석물에 결합하기 위한 조건 하에 샘플에 노출시키는 단계; 및
- [0105] 상기 복합체에 노출 후의 샘플을 비색적으로 분석하여 분석물이 샘플에 존재하는지를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0106] 상기 복합체는 임의의 적합한 방법에 의해 분석물에 노출되며, 이의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 일 구현예에서, 상기 복합체는 덩스틱 형태로 샘플과 접촉된다. 일 구현예에서, 상기 덩스틱은 다공성 막을 포함하며 상기 복합체는 덩스틱의 다공성 막에 내포된다.
- [0107] 본 출원은 또한 중합효소 연쇄 반응(PCR)을 수행하기 위한 챔버에서 플라즈몬 비드 히터 (plasmonic bead heater)로서 본 출원의 적합한 미립자-금속 나노입자 복합체의 용도를 포함한다.
- [0108] 본 출원은 또한 PCR을 위한 부위로서 복수의 중합효소 연쇄 반응(PCR) 프라이머를 포함하는 본 출원의 미립자-금속 나노입자 복합체의 용도를 포함한다.
- [0109] 하기 비제한적인 실시예는 본 출원을 예시한다:
- [0110] **실시예**
- [0111] **실시예 1 : 금속성 나노입자 로딩된 중합체 미립자의 합성**
- [0112] I. 재료 및 방법
- [0113] 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA)(MW 700 Da)를 광개시제 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온(Darocure 1173)과 1% 농도 또는 명시된 바와 같이 혼합한 다음, 염화금을 100 mg/ml의 농도 또는 명시된 바와

같이(0.1wt % 내지 30wt %) 첨가하여 단량체를 제조하였다. 대안적으로, 단량체는 200 mg/ml 디티오프레이톨, DTT(수용액)와 반응시키고 광개시제 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온(Darocure 1173)과 1%의 농도 또는 명시된 바와 같이 혼합한 다음, 염화금이 100 mg/ml의 농도 또는 명시된 바와 같이(0.1wt % 내지 30wt %) 첨가된 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA)(MW 700 Da)를 함유하였다. 추가의 실험에서, 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA)를 광개시제 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온(Darocure 1173)과 1%의 농도 또는 명시된 바와 같이 혼합한 다음, 염화금을 100 mg/ml의 농도 또는 명시된 바와 같이(0.1wt % 내지 30wt %) 첨가함으로써 단량체를 제조하였다. 평균 Mn이 200 g/mol 내지 700 g/mol인 PEGDA가 사용되었다. Sartomer로부터의 428 g/mol(SR-454) 및 693 g/mol(SR-502)의 MW를 갖는 ETPTA를 사용하였다.

[0114] 유중단량체 에멀전을 수득하기 위해 액적 발생 장치의 미세유체 접합부를 통해 내부 상으로서 단량체를 비혼화성 외부 상(예를 들어, 실리콘, 미네랄 또는 플루오로카본 오일)과 공동-유동시킴으로써 미립자 복합체를 제조하였다. 발생된 단량체 액적은 미세유체 접합부에 인접하여 발생할 때 노출시키거나 또는 수집 채널 하류에서 수집하고 UV 노출시켰다. 노출은 365nm 고강도 UV 포인트 소스(14 000m W/cm<sup>2</sup>), 또는 1초 내지 15초 범위의 노출 시간을 갖는 200 와트 수은 램프를 사용하여 수행하였다.

[0115] 사용된 미세유체 장치의 예가 도 1에 도시되어 있다. 미세유체 장치는 중합될 수 있는 단량체를 포함하여 다양한 액체의 액적을 발생시키는 사용될 수 있는 표준 장치이다. 미세유체 장치는 미세유체 채널에서 미세액적을 발생시키는데 사용되는 유동-포커싱 접합부(\*로 표시됨)를 포함한다. 예시적인 유동-포커싱 접합부(10)의 개략도가 도 2에 도시되어 있다. 도 2를 참조하면, 단량체 용액을 분산 상(12)으로서 및 오일 용액을 연속 상(14, 16)으로서 유동시킴으로써 접합부(18)를 따라 미세채널에서 유중단량체 에멀전을 수득하였다. 연속 상과 분산 상의 유속 및 접합부의 크기를 변경시킴으로써, 이러한 미세유체 장치(1 내지 1000 mm)를 사용하여 다양한 액적 크기를 수득할 수 있다. 발생되는 생성된 단량체 액적의 예가 도 3에 도시되어 있다.

[0116] 액적 발생 후, UV 포인트 소스를 사용하여 액적을 노출시키고 단량체를 중합시켜 미립자를 형성하는 동시에 금속 전구체를 금속성 나노입자로 환원시켰다. 본 연구에서, 도 4의 예시적인 방법(100)의 개략도에 도시된 바와 같이, UV 포인트 소스(102)를 액적 발생 접합부(106)를 따라 미세유체 채널(104) 위에 배치하였다. 또한, 오일(108) 및 단량체 용액(110)이 접합부(106) 내로 유동할 뿐만 아니라 조사 전에 액적(112)을 조사하여(114) 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체(116)를 생성하는 미세채널이 도 4에 도시되어 있다. 대안적으로, 단량체 액적은 UV 램프를 사용하여 배치 형식으로 수집 및 노출될 수 있다.

[0117] II. 결과 및 논의

[0118] 중합체 네트워크 전체에 걸쳐 잘 제어된 금속성 나노입자 분포 및 높은 나노입자 함량을 갖는 금속 나노입자-중합체 미립자 복합체를 수득하는 방법을 조사하였다. 상기 방법은 미세유체를 사용하여 발생된 단량체 액적의 동일 반응계내(*in-situ*) 동시 환원-중합을 사용하였다. UV 생성 라디칼은 아크릴 수지의 중부가 반응을 개시하고, 동시에 H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub>에서 Au<sup>3+</sup>를 Au<sup>0</sup>으로 환원시켰으며, 따라서 중합체 네트워크 형성 동안 동일 반응계내에서 금 나노입자를 형성한다.

[0119] 2개의 단량체, 폴리(에틸렌 글리콜)-디아크릴레이트(PEGDA) 및 에톡실화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트(ETPTA)를 사용하였으며, 둘 다 광개시제, 예컨대 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온(Darocure<sup>TM</sup> 1173) 또는 2-하이드록시-4'-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸프로피오페논(Irgacure<sup>TM</sup> 2959)의 존재 하에 중합을 겪는다. 일부 실험에서, 단량체를 먼저 수용액에서 디티오프레이톨(DTT)과 반응시켰다. 이어서, 생성된 수지(단량체 전구체 복합체)를 사용하여 액적 미세유체 기술을 사용하여 발생된 단량체 액적의 UV 중합을 통해 금속 나노입자-중합체 미립자 복합체를 제작하였다. DTT와 반응시킨 PEGDA 또는 ETPTA는 반응성 티올기를 갖는 중합체 네트워크를 생성한 다음 필름에서 생성될 때 금(또는 은) 나노입자를 연결하는데 사용될 수 있으며, 그들의 이동 및 후속 응집을 방지하여, 단분산의 균일하게 분포된 금속-중합체 복합체를 생성한다. 다시 말해서, 이작용성 가교제 디티오프레이톨을 조사 전에 아크릴 수지 단량체와 반응시킬 때, 이 접근법은 이작용성 가교제의 하나의 아암이 중합체 네트워크에 내포되게 하는 반면, 필름에서 생성될 때 제2 아암은 나노입자에 자유롭게 연결되도록 남아있었다.

[0120] 생성된 미립자는 고도로 단분산될 수 있으므로, 예를 들어, 산업 적용에 적합할 수 있다. 단량체가 PEGDA 및 ETPTA인 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체의 예를 나타내는 현미경 이미지가 각각 도 5 및 6에 도시되어 있다. 제작된 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체는, 상이한 미립자 색상으로 나타낸 바와 같이, 전구체 농도

및 노출량에 따라 상이한 크기의 나노입자를 나타냈다. UV 포인트 소스를 사용한 미립자 노출의 시간-경과 이미지가 도 7 및 8에 도시되어 있으며, 이는 노출량에 대한 의존성을 나타낸다. 더 높은 노출량은 더 큰 나노입자 크기를 초래하였다(즉, 더 어두운 미립자, 색상은 황색에서 분홍색, 청색, 진한 적색 및 자주색으로 이동됨). 측정된 나노입자 크기는 10 내지 150 nm 범위였다.

[0121] 노출 후, 미립자 조성물(이작용성 가교제를 갖거나 갖지 않는 단량체)에 따라, 생성된 나노입자를 미립자 내에서 균일하게 분포시키거나 또는 특정 미립자 영역에서 응집시켰다. 도 9는 이작용성 가교제를 사용한 경우 중합체 미립자 내에서 금 나노입자의 균일한 분포를 나타내는 반면, 도 10은 이작용성 가교제를 사용하지 않은 경우 제작된 미립자의 중앙에서 금 나노입자 농축을 나타낸다.

[0122] 이러한 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체의 상업적 적용은, 예를 들어, 약물 전달, 미립자-기반 비색 센서, PCR을 위한 미세-국소화된 플라즈몬 비드 히터, 표면 플라즈몬 공명(SPR) 또는 표면 강화 라만 분광법(SERS) 센싱 요소, 항균 비드 또는 다른 센서 장치를 포함할 수 있다.

[0123] (a) **약물 전달:** 약물 전달 시스템으로서 하이드로겔은, 예를 들어, 효과 및 생체적합성으로 인해 유리할 수 있다. 상기 겔은 수용액에서 팽윤될 수 있고 온도, pH, 이온 농도, 또는 특이적 항원과 같은 물리적 또는 생물학적 조건에 반응하여 형상 또는 부피의 변화를 겪을 수 있다. 본 실시예에 따른 미세유체 마이크로에멀전을 사용하여 제작된 금 나노입자-로드된 미립자(예를 들어, PEGDA 미립자)의 사용은, 예를 들어, 가시 광선 및/또는 마이크로파 방사선 또는 온도에 의해 손쉬운 작동을 가능하게 할 수 있다. 상기 겔은 또한 유리한 전달 및/또는 검출을 위해 형광 또는 자기 나노입자가 로딩될 수 있다. 이러한 형광 또는 자기 나노입자는 복합 전구체 조성물에 나노입자로서 분산된다. 임의의 적합한 형광 또는 자기 나노입자가 사용될 수 있고 당업자에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어, 실리카 셸 산화철 코어 나노입자가 사용된다. 따라서, 제작된 복합체는, 예를 들어, 제어된 약물 전달 및 방출에서 미세유체 스위치 또는 미세작동기, 광센서 및/또는 나노의학 적용에 잠재적인 적용을 가질 수 있다. 금 나노입자가 내포된 중합체 겔 미립자의 코어는, 예를 들어, 온도 또는 방사선 과장 범위에 걸쳐 방출될 수 있는 액체 또는 분자를 보유할 수 있다. 대안적으로, 금 나노입자는 하이드로겔로부터 방출될 수 있고 암종 세포의 증식을 억제할 수 있으며, 이는 제어되고 표적화된 약물 전달에 사용될 수 있다. 금 나노입자(202) 및 항암 약물(★)을 포함하는 복합 하이드로겔(200)의 예가 도 11에 도시되어 있다. 도 11을 참조하면, 복합체(200)를 열, pH의 변화 및/또는 적합한 과장의 광으로의 조사와 같은 약물을 방출하기 위한 수단(204)에 적용할 때, 약물은 표적 암 세포(206)에 전달되어 그를 파괴하도록(208) 방출된다.

[0124] (b) **중합체 미립자-금 나노입자 복합체-기반 비색 센서(또는 SPR/SERS 센서):** 중합체 미립자에 내포된 금 나노입자는 나노입자 표면 부근의 굴절률 변화에 반응하여 적색에서 자주색으로 색상을 변화시킬 수 있다. 예를 들어, DNA, 항체 또는 앵타머와 같은 분석물-결합 생체분자는 복합 미립자에 용이하게 부착될 수 있고, 분석물이 분석물-결합 생체분자에 결합할 때, 색상은 분석물 농도에 비례하여 변화한다. 금 나노입자의 전통적인 배치 제작과 비교하여 이 접근법의 이점은 생산 시간을 유의하게 감소시킬 수 있다. 이 접근법을 사용하는 비색-기반 감지는, 예를 들어, 관심 용액에 현탁된 중합체 미립자-금속 나노입자 복합체를 사용하여 용액-기반 감지의 형식으로 구현될 수 있다. 도 12는 단리된 PEGDA 미립자-금 나노입자 복합체(300)(적색)가 분석물-결합 생체분자로 작용화되어(302) 항체(304)와 같은 분석물-결합 생체 분자로 작용화된 PEGDA 미립자-금 나노입자 복합체를 제공하는 예시적인 방법의 개략도를 나타낸다. 분석물이 분석물-결합 생체분자(308)와 결합하는 생체-인식 이벤트(306) 후, 금 나노입자 부근의 국소 굴절률은 자주색으로 이동한다.

[0125] (c) **PCR을 위한 미세국소화된 플라즈몬 비드 히터:** 중합체(예를 들어, PEGDA) 마이크로비드의 UV 중합을 통해 급하게 발생하는 금 나노입자를 포함하는 중합체(예를 들어, PEGDA) 미립자는 또한, 예를 들어, 표준 PCR 챔버 및 적용을 위해 미세-국소화된 히터로서 작용할 수 있다. 대안적으로, 중합체(예를 들어 PEGDA) 미립자-금 나노입자 복합 하이드로겔 비드는 또한 잠재적으로 국소화된 PCR 부위로서 작용할 수 있다. 예를 들어, PCR 프라이머와 혼합된 PEGDA 및 Au 전구체를 함유하는 액적을 본원에 개시된 방법에 따른 조사를 사용하여 고형화시켜 PCR 프라이머를 포함하는 복합체를 수득한다. 표적 DNA를 함유하는 용액에 현탁되면, DNA는, 예를 들어, 다공성 복합 비드를 통과할 수 있고, 예를 들어, 광 조사를 통해 복합 비드에 내포된 금 나노입자의 플라즈몬 가열을 통해 국소 온도를 변화시킴으로써 증폭이 수행될 수 있다. 이는 단일-세포 검출 또는 매우 작은 부피 PCR(디지털 PCR)에 유리할 수 있다. 금 나노입자(402a, 402b) 및 PCR 프라이머(404a, 404b)를 포함하는 복합 하이드로겔(400)의 예가 도 13에 도시되어 있다. 도 13을 참조하면, 복합체(400)를 표적 DNA를 포함하는 샘플과 혼합하고(406), 이어서 광으로 조사하여(408) 국소 온도(410)를 변화시킨다.

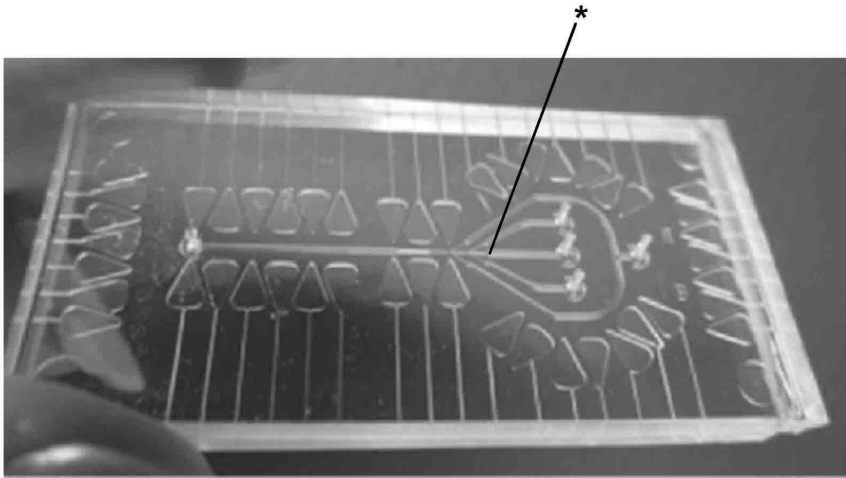
[0126] 본 출원은 현재 바람직한 실시예로 간주되는 것을 참조하여 기재된 바 있지만, 본 출원이 개시된 실시예로 제한

되지 않음이 이해되어야 한다. 반대로, 본 출원은 첨부된 청구범위의 취지 및 범위 내에 포함된 다양한 변형 및 등가 배열을 포괄하도록 의도된다.

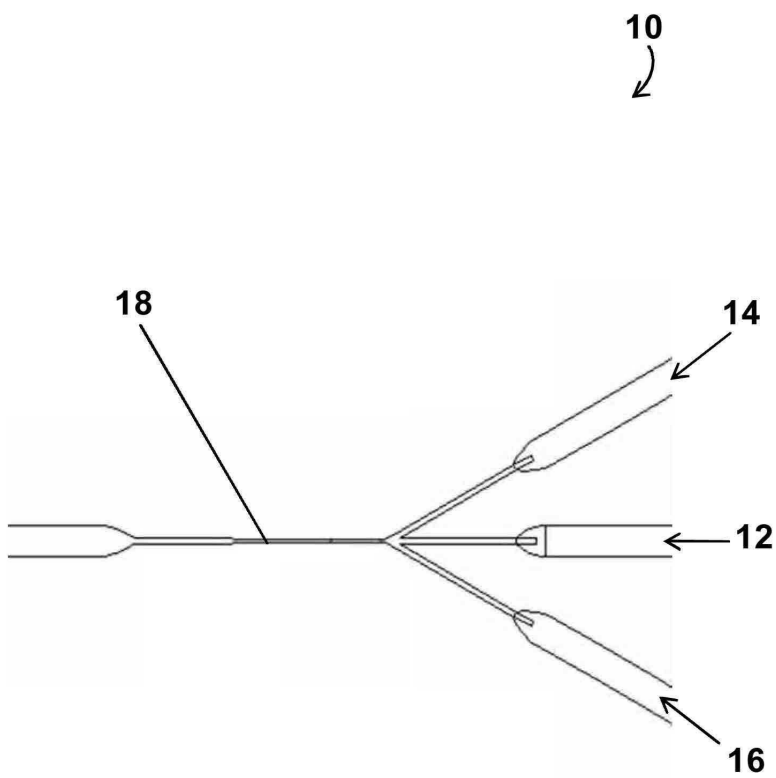
- [0127] 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 및 별도로 그 전문이 참조로 포함되도록 의도된 바와 동일한 정도로 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 출원의 용어가 본원에 참조로 포함된 문서에서 상이하게 정의된 것으로 밝혀지면, 본원에 제공된 정의는 용어의 정의로서 역할을 한다.
- [0128] **상세한 설명에서 언급된 전체 인용 문서**
- [0129] <sup>1</sup> Eustis, Susie, and Mostafa A. El-Sayed. "Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes." *Chemical Society Reviews* 35.3 (2006): 209-217.
- [0130] <sup>2</sup> Trojanowska, Anna, et al. "Plasmonic-polymer hybrid hollow microbeads for surface-enhanced Raman scattering (SERS) ultradetection." *Journal of Colloid and Interface Science* 460 (2015): 128-134.
- [0131] <sup>3</sup> Farah, Abdiaziz A., Ramon A. Alvarez-Puebla, and Hicham Fenniri. "Chemically stable silver nanoparticle-crosslinked polymer microspheres." *Journal of Colloid and Interface Science* 319.2 (2008): 572-576.
- [0132] <sup>4</sup> Yagci, Yusuf, Marco Sangermano, and Giancarlo Rizza. "In situ synthesis of gold-cross-linked poly(ethylene glycol) nanocomposites by photoinduced electron transfer and free radical polymerization processes." *Chemical Communications* 24 (2008): 2771-2773.
- [0133] <sup>5</sup> Von Werne, Timothy, and Timothy E. Patten. "Preparation of structurally well-defined polymer-nanoparticle hybrids with controlled/living radical polymerizations." *Journal of the American Chemical Society* 121.32 (1999): 7409-7410.
- [0134] <sup>6</sup> Wilhelm, T. S. "Microdroplet fabrication of silver-agarose nanocomposite beads for SERS optical accumulation." *Soft Matter* 7.4 (2011): 1321-1325.
- [0135] <sup>7</sup> Abalde-Cela, Sara, et al. "Loading of exponentially grown LBL films with silver nanoparticles and their application to generalized SERS detection." *Angewandte Chemie* 121.29 (2009): 5430-5433.
- [0136] <sup>8</sup> Yagci, Yusuf, Marco Sangermano, and Giancarlo Rizza. "In situ synthesis of gold cross-linked poly(ethylene glycol) nanocomposites by photoinduced electron transfer and free radical polymerization processes." *Chemical Communications* 24 (2008): 2771-2773.
- [0137] <sup>9</sup> (a) Teh, Shia-Yen, et al. "Droplet microfluidics." *Lab on a Chip* 8.2 (2008): 198-220; (b) i Solvas, Xavier Casadevall. "Droplet microfluidics: recent developments and future applications." *Chemical Communications* 47.7 (2011): 1936-1942; (c) Shum, Ho Cheung, et al. "Droplet Microfluidics for Fabrication of Non-Spherical Particles." *Macromolecular rapid communications* 31.2 (2010): 108-118.
- [0138] <sup>10</sup> Xu, Shengqing, et al. "Generation of monodisperse particles by using microfluidics: control over size, shape, and composition." *Angewandte Chemie* 117.5 (2005): 734-738.
- [0139] <sup>11</sup> Dendukuri, D. et al., "Continuous-flow lithography for high-throughput microparticle synthesis" *Nat. Mater.* 2006, 5, 365-369.

도면

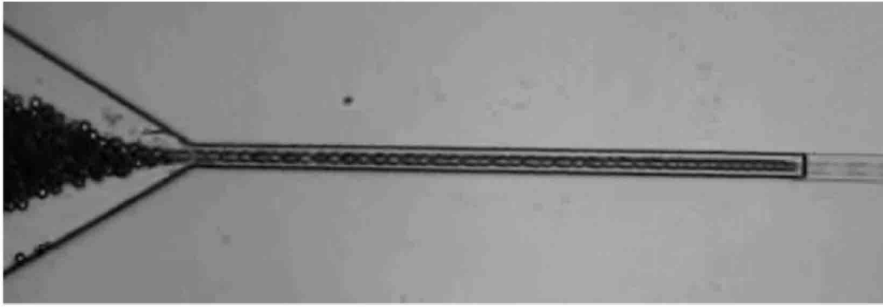
도면1



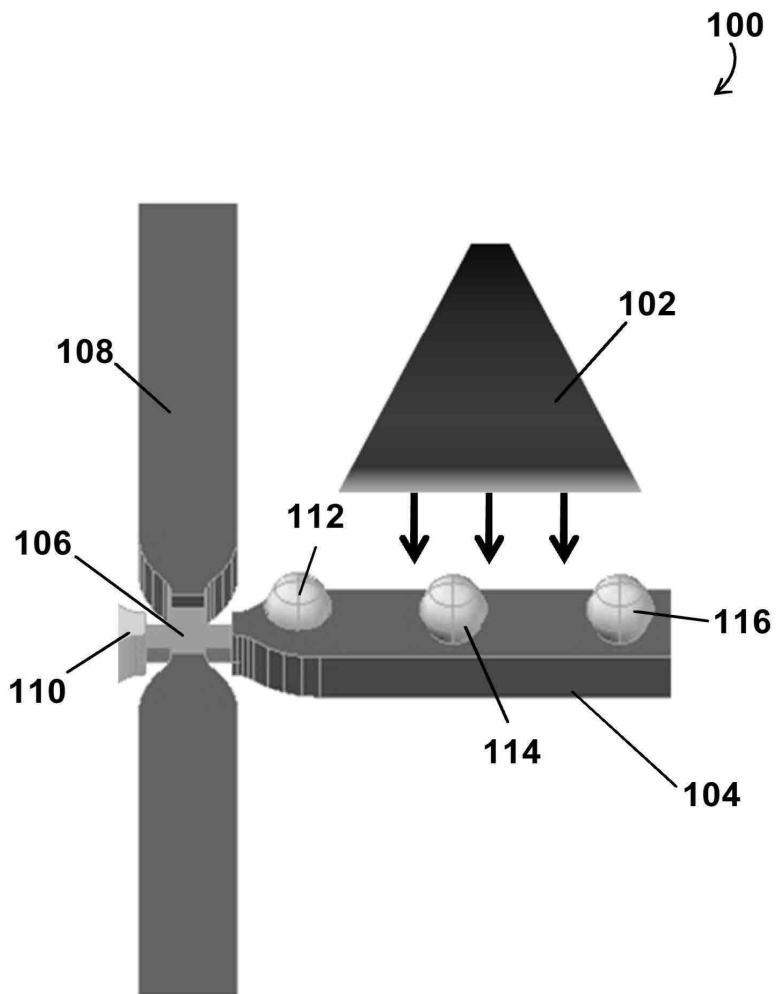
도면2



도면3



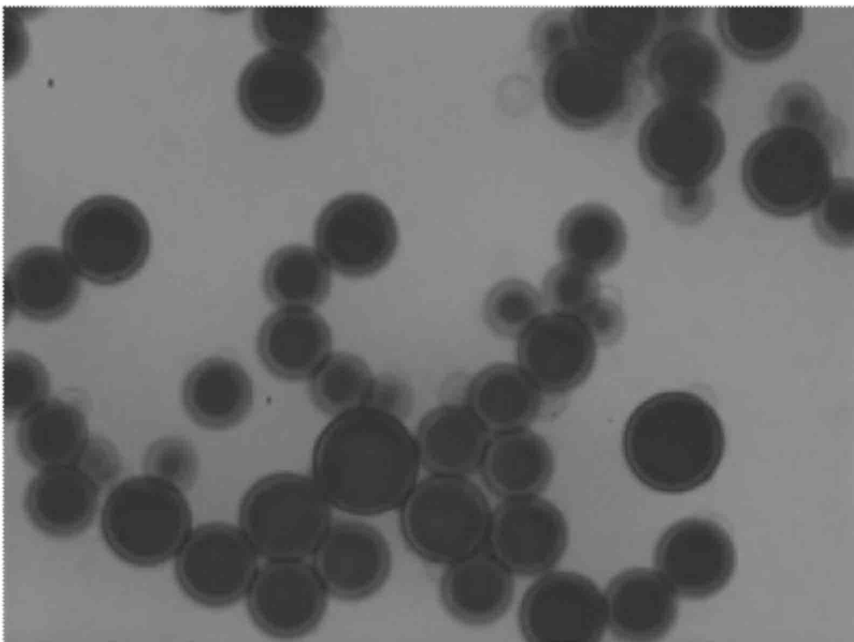
도면4



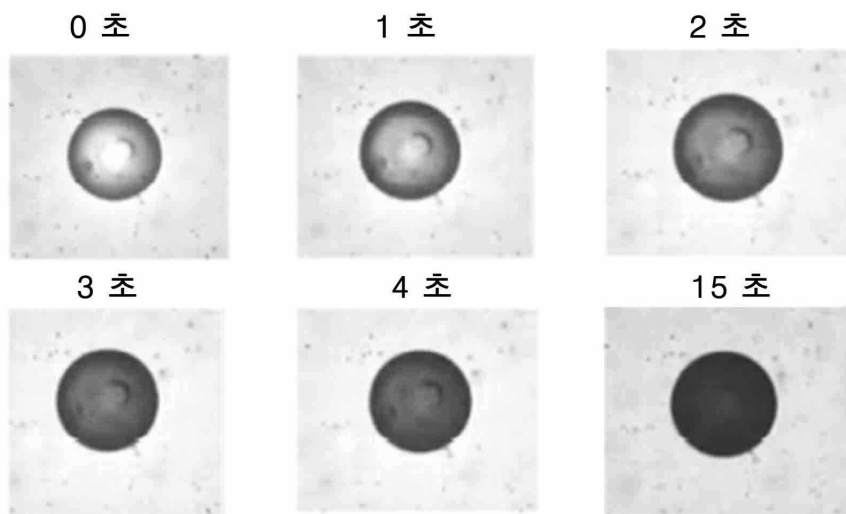
도면5



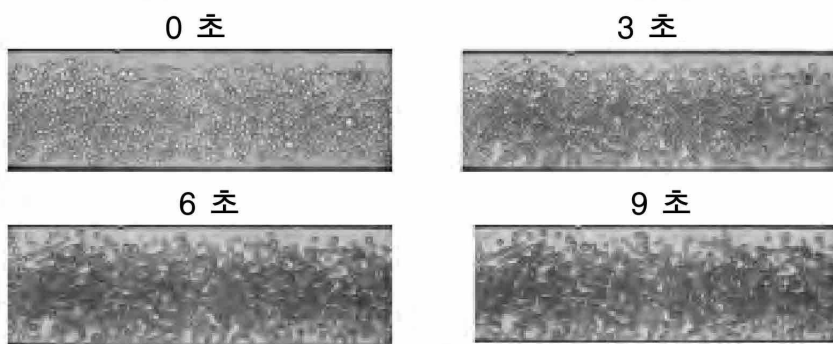
도면6



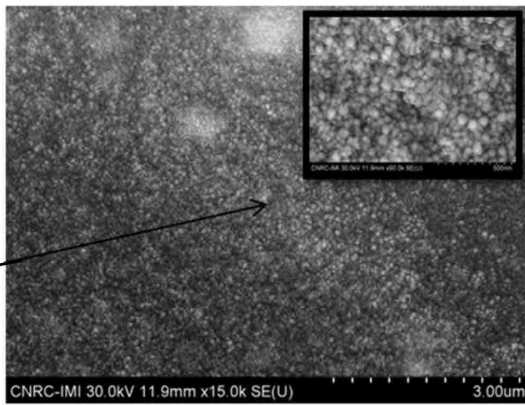
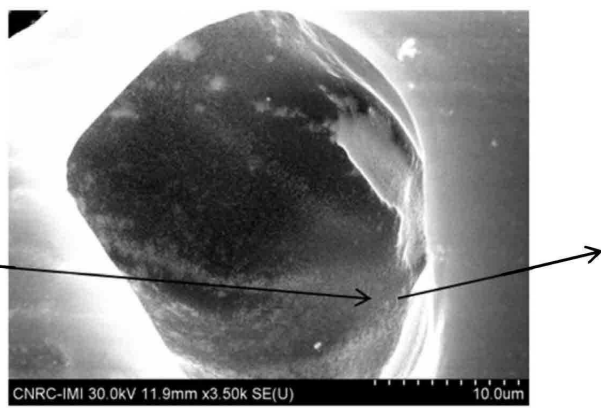
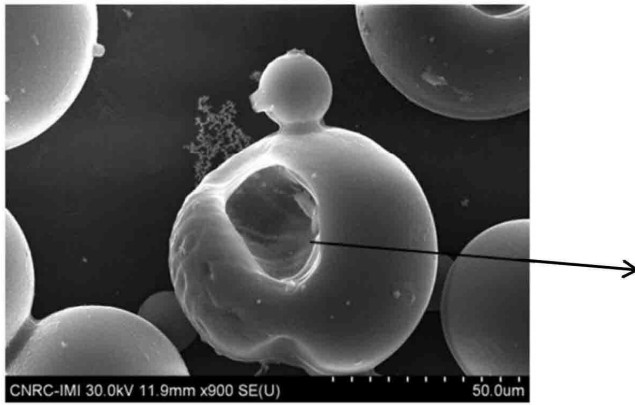
도면7



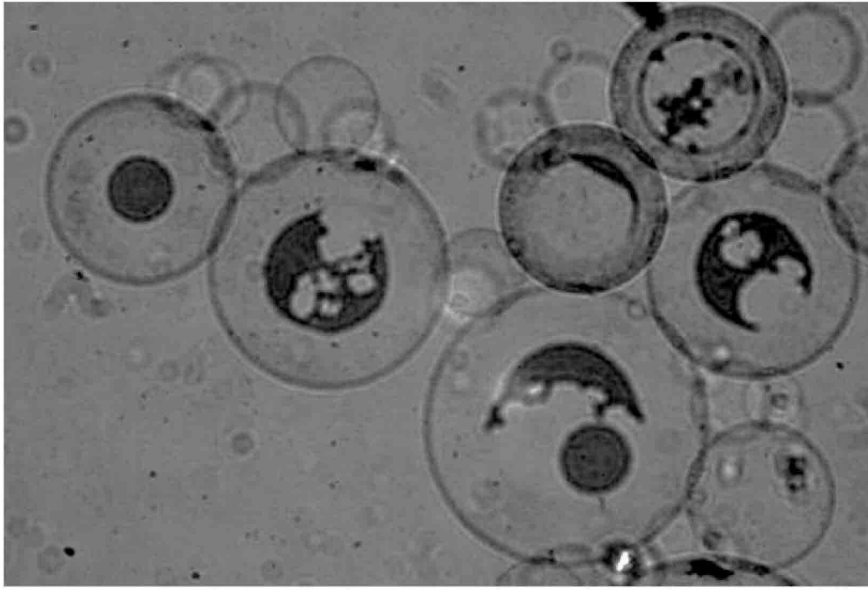
도면8



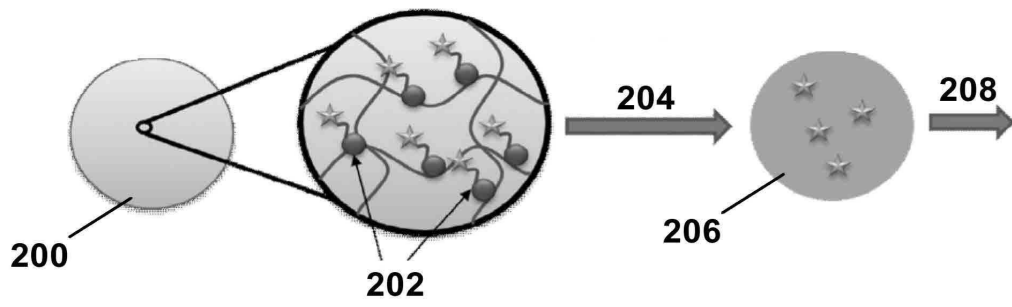
도면9



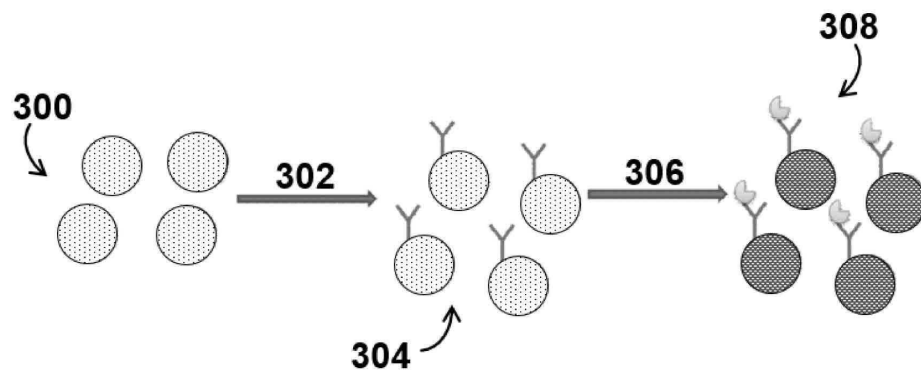
도면10



도면11



도면12



도면13

