(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0117908
(43) 공개일자 2023년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C09K 11/06 (2006.01) *C01G 49/08* (2006.01)
C09K 11/02 (2006.01) *G01N 33/543* (2006.01)
H01F 1/01 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C09K 11/06 (2022.01)
C01G 49/08 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0014220
(22) 출원일자 2022년02월03일
심사청구일자 2022년02월03일

(71) 출원인
주식회사 아모라이프사이언스
서울특별시 서초구 나루터로 56 ,3층(잠원동)
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
김성일
서울특별시 서초구 나루터로 56, 3층
이재범
경기도 화성시 동탄순환대로21길 54, 1331-204
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인이룸리온

전체 청구항 수 : 총 17 항

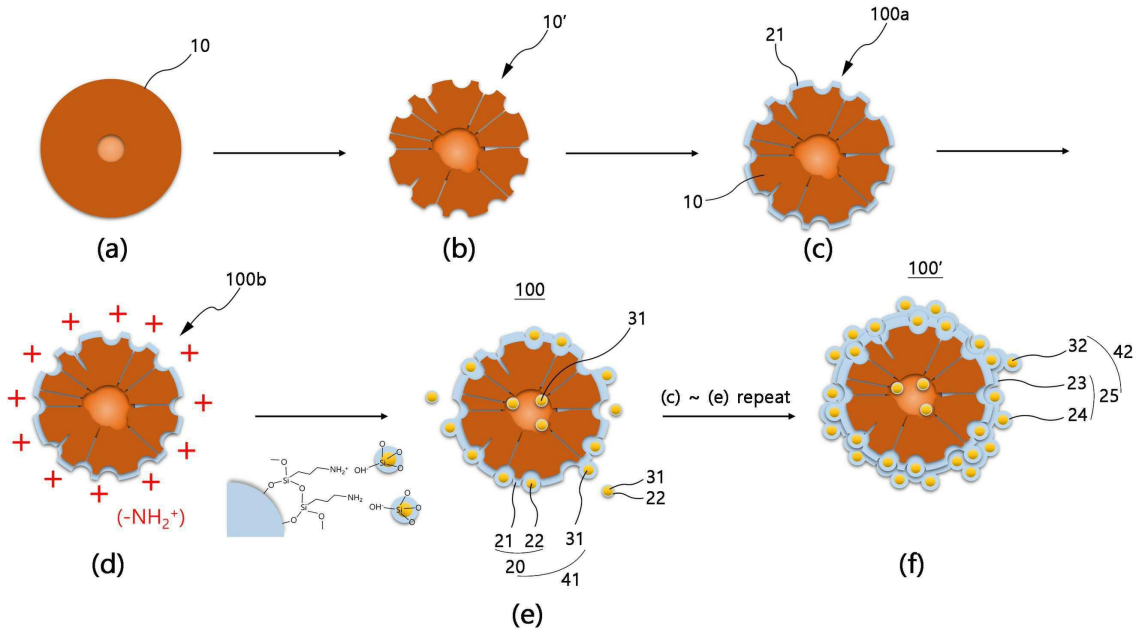
(54) 발명의 명칭 **형광 자성 나노입자 제조방법 및 이를 통해 제조되는 형광 자성 나노입자**

(57) 요 약

형광 자성 나노입자 제조방법이 제공된다. 본 발명의 일 실시예에 따른 형광 자성 나노입자는 (1) 코어부인 자성체를 준비하는 단계, 및 (2) 상기 코어부를 둘러싸도록 제1실리카 형성성분을 처리해 제1실리카층을 형성시킨 후 상기 제1실리카층 상에 란탄계 착물인 형광성 물질과 제2실리카 형성성분을 처리해 실리카층 및 상기 실리카층에

(뒷면에 계속)

대 표 도



도핑된 형광성 물질을 함유하는 형광성 쉘부를 형성시키는 단계를 포함하여 구현된다. 이에 의하면, 제조된 형광 자성 나노입자는 매우 균일하고 뭉침이 방지되며, 높은 PL 강도 및 양자수율을 발현할 수 있는 동시에 로딩된 형광재료가 형광 자성 나노입자의 사용 중에 탈리되거나 자성을 띠는 코어가 붕괴되는 것이 방지되는 우수한 내구성을 갖는다. 또한, 자성을 띠는 코어의 중량과 크기를 조절해 흐름성을 개선함을 통해서 각종 진단, 검출 분야에서 응용의 폭을 더 넓힐 수 있고, 고감도 체외 진단키트, 타겟하는 물질의 탐지에 유용한 생체 분자 영상 진단용 형광 나노 프로브 등 각종 진단, 검출 분야에 널리 응용될 수 있다.

(52) CPC특허분류
C09K 11/025 (2021.01)
G01N 33/54326 (2013.01)
G01N 33/54346 (2013.01)
H01F 1/01 (2013.01)
B82Y 15/00 (2013.01)
B82Y 40/00 (2013.01)
C09K 2211/182 (2013.01)

(72) 발명자
황다정
대전광역시 유성구 유성대로729번길 3 다올하우스 201호

원유광
대전광역시 유성구 유성대로822번길 29 신성빌라 401호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1425155097
과제번호	S3085726
부처명	중소벤처기업부
과제관리(전문)기관명	중소기업기술정보진흥원
연구사업명	중소기업기술개발지원사업
연구과제명	고감도 형광면역진단기기를 위한 희토류 나노형광체 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	(주)아모라이프사이언스, 충남대학교 산학협력단
연구기간	2021.04.30 ~ 2023.04.29

명 세 서

청구범위

청구항 1

(1) 코어부인 자성체를 준비하는 단계; 및

(2) 상기 코어부를 둘러싸도록 제1실리카 형성성분을 처리해 제1실리카층을 형성시킨 후 상기 제1실리카층 상에 란탄계 착물인 형광성 물질과 제2실리카 형성성분을 처리해 실리카층 및 상기 실리카층에 도핑된 형광성 물질을 함유하는 형광성 쉘부를 형성시키는 단계;를 포함하는 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

(1) 단계에서 상기 자성체는 에칭액에 5 ~ 60분간 처리된 다공성 자성체인 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 자성체는 Fe_3O_4, MFe_2O_4(여기서 M은 Co 또는 Ni임) 또는 γ-Fe_2O_3인 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 자성체는 입경이 100 ~ 800㎚인 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 (2) 단계는

2-1) 자성체에 제1실리카 형성성분을 처리해 자성체를 둘러싸도록 제1실리카층이 형성된 제1입자를 제조하는 단계;

2-2) 제1실리카층 표면을 아민기로 관능화시키는 단계; 및

2-3) 표면이 아민기로 관능화된 제1입자에 란탄계 착물인 형광성 물질과 제2실리카 형성성분을 처리해 상기 제1실리카층 상에 제2실리카층이 형성된 실리카층 및 상기 실리카층에 형광성 물질이 도핑된 형광성 쉘부를 형성시키는 단계;를 포함하는 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 2-2) 단계는 (3-아미노프로필)트리에톡시실란(APTES), (3-아미노프로필)트리메톡시실란(APTMS), 3-(2-아미노에틸)-아미노프로필 트리메톡시실란, 및 (4-아미노부틸)트리에톡시실란(ABTES)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 아민기 관능화 물질을 처리하여 수행되는 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 형광성 물질은 상기 제1실리카층 및 제2실리카층 모두에 도핑되는 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 제1실리카 형성성분 및 제2실리카 형성성분은 각각 독립적으로 테트라에틸 오르소실리케이트(TEOS), 테트

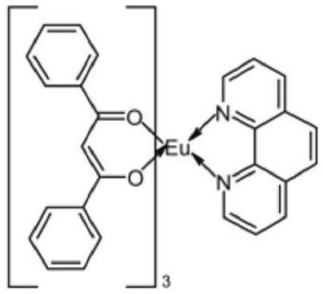
라메틸 오르소실리케이트(TMOS) 및 테트라프로필 오르소실리케이트(TPOS)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 란탄계 착물은 하기 화학식 1로 표시되는 물질인 형광 자성 나노입자 제조방법:

[화학식 1]



.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 (2) 단계에서 코어부인 자성체와 형광성 물질이 1:0.8 내지 1:2.5의 중량비가 되도록 형광성 물질이 처리되는 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 11

제1항에 있어서, (2) 단계 후

(3) (2) 단계를 적어도 1회 반복 수행하여 코어부를 순차적으로 둘러싸는 다수 개의 형광성 쉘부를 형성시키는 단계를 더 포함하는 형광 자성 나노입자 제조방법.

청구항 12

자성체인 코어부; 및

상기 코어부를 둘러싸며, 실리카층 및 상기 실리카층에 도핑된 형광성 물질을 포함하는 형광성 쉘부;를 포함하는 형광 자성 나노입자.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 자성체는 다공성 구조를 가지는 다공성 자성체이며,

상기 실리카층은 다공성 자성체의 표면 상에 형성된 표면부와, 상기 표면부로부터 이어지며 다공성 자성체 표면으로부터 내부로 이어지는 유로에 배치된 앵커부를 구비하는 형광 자성 나노입자.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 실리카층은 제1실리카층 및 상기 제1실리카층 상에 형성된 제2실리카층을 포함하며,

상기 제1실리카층은 형광성 물질이 도핑되는 공간을 제공하며, 제2실리카층은 형광성 물질이 도핑되는 공간을 제공하고 형광성 물질의 탈리를 방지하는 기능을 수행하는 형광 자성 나노입자.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 형광성 쉘부는 2 ~ 3개 구비되는 형광 자성 나노입자.

청구항 16

제12항에 있어서,

상기 형광 자성 나노입자는 직경이 1㎛ 미만인 형광 자성 나노입자.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 형광 자성 나노입자를 포함하는 생체 분자 영상 진단용 형광 나노 프로브.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 형광 자성 나노입자 제조방법 및 이를 통해 제조되는 형광 자성 나노입자에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 최근 몇 년 동안, 자성 산화철 나노 입자(특히 마그네타이트-Fe_3O_4)는 표적 약물의 전달, 자기 공명 영상(MRI) 및 자기 고열(magnetic hyperthermia) 등의 생의학 응용 분야에 집중적으로 활용되어 왔다. 이와 같은 다기능 물질은 화학적 기능의 조작이 가능한 특징을 결합하여 다양한 응용 분야에서 핵심적 역할을 수행할 수 있어 매력적인 장점이 있다. 다기능 물질을 사용하면 필요한 부품(parts)의 수를 절약할 수 있고, 일부 경우에는 연결된 작업의 필요성을 감소시킬 수 있다.

[0003] 또한, 자기 특성과 발광 특성을 모두 나타내는 물질이 개발됨으로써, 생물학적 분자 또는 세포의 이미징, 추적 및 분리 등의 생명공학 공정에 활용되어 왔다. 다기능 물질에서 상기 두 가지 특성을 모두 얻는 방법으로는 자성 금속 코어를 능동 형광 재료로 코팅하여 코어-쉘 구조의 나노 물질을 제조하는 방법을 일 예로 들 수 있다.

[0004] 그러나 현재까지 공개된 자성 금속 물질을 이용한 코어-쉘 구조의 나노 물질의 경우, 형태가 균일하지 못하고, 자성 금속 물질인 코어에 로딩되는 형광 재료의 양이 적어 충분한 PL 강도나 양자수율을 발현하지 못하는 문제가 있다. 또한, 로딩된 형광재료가 여러 용도로 사용 중에 탈리될 수 있어서 감도가 급격히 저하될 수 있는 문제가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 공개특허공보 제2011-0103009호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 상기와 같은 점을 감안하여 안출한 것으로, 자성을 띠는 코어의 표면에 형광재료의 로딩량을 증가시켜서 높은 PL 강도 및 양자수율을 발현할 수 있는 형광 자성 나노입자 제조방법 및 이를 통해 제조된 형광 자성 나노입자를 제공하는데 목적이 있다.

[0007] 또한, 본 발명은 자성을 띠는 코어에 로딩된 형광재료가 형광 자성 나노입자의 사용 중에 물리적 및/또는 화학적인 외부 요인으로 탈리되거나 자성을 띠는 코어가 붕괴되는 것이 방지되는 내구성이 담보된 형광 자성 나노입자를 제공하는데 다른 목적이 있다.

[0008] 나아가, 본 발명은 자성을 띠는 코어의 중량과 크기를 조절해 흐름성을 개선함을 통해서 각종 진단, 검출분야에서 응용의 폭을 더 넓힐 수 있는 형광 자성 나노입자를 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

[0009] 더불어, 본 발명은 본 발명에 따른 형광 자성 나노입자를 통해서 타겟하는 물질의 탐지에 유용한 생체 분자 영상 진단용 형광 나노 프로브를 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 상술한 과제를 해결하기 위하여 본 발명은 (1) 코어부인 자성체를 준비하는 단계, 및 (2) 상기 코어부를 둘러싸도록 제1실리카 형성성분을 처리해 제1실리카층을 형성시킨 후 상기 제1실리카층 상에 란탄계 착물인 형광성 물질과 제2실리카 형성성분을 처리해 실리카층 및 상기 실리카층에 도핑된 형광성 물질을 함유하는 형광성 쉘부를 형성시키는 단계를 포함하는 형광 자성 나노입자 제조방법을 제공한다.

[0011] 본 발명의 일 실시예에 의하면, (1) 단계에서 상기 자성체는 에칭액에 5 ~ 60분간 처리된 다공성 자성체일 수 있다.

[0012] 또한, 상기 자성체는 Fe_3O_4, MFe_2O_4(여기서 M은 Co 또는 Ni임) 또는 γ-Fe_2O_3일 수 있다.

[0013] 또한, 상기 자성체는 입경이 100 ~ 800㎚일 수 있다.

[0014] 또한, 상기 (2) 단계는 2-1) 자성체에 제1실리카 형성성분을 처리해 자성체를 둘러싸도록 제1실리카층이 형성된 제1입자를 제조하는 단계, 2-2) 제1실리카층 표면을 아민기로 관능화시키는 단계 및 2-3) 표면이 아민기로 관능화된 제1입자에 란탄계 착물인 형광성 물질과 제2실리카 형성성분을 처리해 상기 제1실리카층 상에 제2실리카층이 형성된 실리카층 및 상기 실리카층에 형광성 물질이 도핑된 형광성 쉘부를 형성시키는 단계를 포함하여 수행될 수 있다.

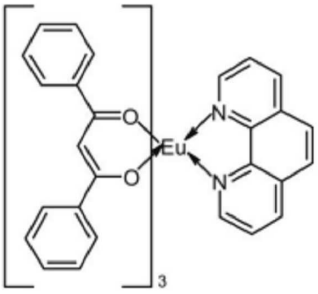
[0015] 또한, 상기 2-2) 단계는 (3-아미노프로필)트리에톡시실란(APTES), (3-아미노프로필)트리메톡시실란(APTMS), 3-(2-아미노에틸)-아미노프로필 트리메톡시실란, 및 (4-아미노부틸)트리에톡시실란(ABTES)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 아민기 관능화 물질을 처리하여 수행될 수 있다.

[0016] 또한, 상기 형광성 물질은 상기 제1실리카층 및 제2실리카층 모두에 도핑될 수 있다.

[0017] 또한, 상기 제1실리카 형성성분 및 제2실리카 형성성분은 각각 독립적으로 테트라에틸 오르소실리케이트(TEOS), 테트라메틸 오르소실리케이트(TMOS) 및 테트라프로필 오르소실리케이트(TPOS)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0018] 또한, 상기 란탄계 착물은 하기 화학식 1로 표시되는 물질일 수 있다.

[0019] [화학식 1]



[0020]

[0021] 또한, 상기 (3) 단계에서 코어부인 자성체와 형광성 물질이 1:0.8 내지 1:2.5의 중량비가 되도록 형광성 물질이 처리될 수 있다.

[0022] 또한, (2) 단계 후 (3) 단계로서, (2) 단계를 적어도 1회 반복 수행하여 코어부를 순차적으로 둘러싸는 다수 개의 형광성 쉘부를 형성시키는 단계를 더 포함하며, 보다 바람직하게는 총 2 ~ 3개의 형광성 쉘부가 형성되도록 (2) 단계는 총 1 ~ 2회 더 반복 수행될 수 있다.

[0024] 또한, 본 발명은 자성체인 코어부, 및 상기 코어부를 둘러싸며 실리카층 및 상기 실리카층에 도핑된 형광성 물질을 포함하는 형광성 쉘부를 포함하는 형광 자성 나노입자를 제공한다.

[0025] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 제1실리카층은 형광성 물질이 도핑되는 공간을 제공하며, 제2실리카층은 형광성 물질이 도핑되는 공간을 제공하고 형광성 물질의 탈리를 방지하는 기능을 수행할 수 있다.

[0026] 또한, 상기 자성체는 다공성 구조를 가지는 다공성 자성체이며, 상기 실리카층은 다공성 자성체의 표면 상에 형성된 표면부와 상기 표면부로부터 이어지며, 다공성 자성체 표면으로부터 내부로 이어지는 유로에 배치된 앵커부를 구비할 수 있다.

[0027] 또한, 상기 형광성 쉘부는 2 ~ 3개 포함할 수 있다.

[0028] 또한, 다공성의 자성체와 형광성 물질은 1:0.8 내지 1:2.5의 중량비로 구비될 수 있다.

[0029] 또한, 상기 형광 자성 나노입자는 직경이 1㎛ 미만일 수 있다.

[0031] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 형광 자성 나노입자를 포함하는 생체 분자 영상 진단용 형광 나노 프로브를 제공한다.

발명의 효과

[0032] 본 발명에 의하면, 제조된 형광 자성 나노입자는 종래 합성 방법에 의할 때 발생하는 불균일성 및 입자간 뭉침 문제를 해결하여 매우 균일하고 뭉침을 방지할 수 있다. 또한, 자성을 띠는 코어의 표면에 형광재료의 로딩량을 증가시켜서 높은 PL 강도 및 양자수율을 발현할 수 있는 동시에 로딩된 형광재료가 형광 자성 나노입자의 사용 중에 물리적 및/또는 화학적인 외부요인으로 탈리되거나 자성을 띠는 코어가 붕괴되는 것이 방지되는 우수한 내구성을 갖는다. 나아가 자성을 띠는 코어의 중량과 크기를 조절해 흐름성을 개선함을 통해서 각종 진단, 검출분야에서 응용의 폭을 더 넓힐 수 있고, 고감도 체외 진단키트, 타겟하는 물질의 탐지에 유용한 생체 분자 영상 진단용 형광 나노 프로브 등 각종 진단, 검출 분야에 널리 응용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 형광 자성 나노입자를 제조하는 공정 모식도,

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 형광 자성 나노입자의 단면 모식도,

도 3은 본 발명의 여러 실시예에 따라서 수득된 형광 자성 나노입자가 분산된 분산용액에 UV를 조사한 뒤 촬영한 사진,

도 4a 내지 도 4d는 본 발명의 여러 실시예에 따라서 수득된 형광 자성 나노입자에 대한 SEM 사진,

도 5는 본 발명의 여러 실시예에 따라서 수득된 형광 자성 나노입자의 파장별 PL 강도 그래프,

도 6a 내지 도 6c는 본 발명의 여러 실시예에 따라서 수득된 형광 자성 나노입자가 에탄올에 분산된 분산액의 시간별 PL 강도를 측정한 그래프,

도 7a 내지 도 7d는 본 발명의 여러 실시예에 따라서 수득된 형광 자성 나노입자의 SEM 사진,

도 8a 내지 도 8e는 도 7a 내지 도 7d에 촬영된 형광 자성 나노입자에 대한 TEM 사진,

도 9a 및 도 9b는 본 발명의 여러 실시예에 따라서 준비된 다공성의 자성체에 대한 SEM 사진,

도 10a 및 도 10b는 본 발명의 일 실시예에 따라서 준비된 제1입자에 대한 TEM 사진,

도 11은 본 발명의 일 실시예에 따라서 수득된 형광 자성 나노입자에 대한 TEM 사진, 그리고

도 12a 및 도 12b는 본 발명의 일 실시예에 따라서 수득된 형광 자성 나노입자에 대한 TEM 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하, 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[0036] 도 1을 참조하여 설명하면, 본 발명의 일 실시예에 의한 형광 자성 나노입자(100)는 (1) 코어부인 자성체를 준비하는 단계 및 (2) 상기 코어부를 둘러싸도록 실리카층(20) 및 상기 실리카층(20)에 도핑된 형광성 물질(31)을 함유하는 형광성 쉘부(41)를 형성시키는 단계를 포함하여 제조된다(도 1의 (a) 내지 (e) 참조). 이때, (1) 단계에서 코어부인 자성체는 비다공성 자성체(10)(도 1의 (a)) 또는 비다공성 자성체(10)가 다공성의 구조를 가지도록 처리된 다공성 자성체(10')일 수 있다(도 1의 (b)). 또한, 1층인 형광성 쉘부(41)가 형성된 표면 위로 다른 형광성 쉘부를 형성시켜서 형광성 쉘부가 멀티레이어를 이룬 형광 자성 나노입자(100')를 제조할 수 있으며, 상기 형광 자성 나노입자(100')는 (2) 단계를 적어도 1회 더 반복수행하여 코어부를 순차적으로 둘러싸는 다수 개의 형광성 쉘부(41,42)를 형성시킬 수 있다(도 1의 (f) 참조).

[0038] 먼저, 본 발명에 따른 (1) 단계로서 코어부인 자성체를 준비하는 단계를 수행한다(도 1의 (a)).

[0039] 상기 자성체는 형광 자성 나노입자(100,100')의 코어부를 이루는 것으로서 자성을 띰으로써 자기장 하에서 형광 자성 나노입자(100,100')를 자력선별을 통해서 분리회수 되도록 기능한다. 상기 자성체는 자성을 띠는 공지의 재료를 포함할 수 있고, 바람직하게는 강자성, 초상자성, 페리자성을 띠는 것일 수 있다. 일 예로 상기 자성체(10)는 Fe_3O_4, MFe_2O_4(여기서 M은 Co 또는 Ni임) 또는 γ-Fe_2O_3일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며, 균일성이 향상된 형광 자성 나노입자의 제조에 용이하고 형광 피크의 잔여 피크를 제거해 프로브로써의 정확도를 향상시킬 수 있는 역할을 하는 공지된 제조방법으로 구현된 자성체의 경우 제한 없이 사용할 수 있다.

[0040] 상기 자성체는 비다공성 구조를 가지는 비다공성 자성체(10)이거나, 또는 비다공성 자성체(10)가 다공성 구조를 가지도록 후처리된 다공성 자성체(10')일 수 있다.

[0041] 상기 다공성 자성체(10')는 다공성 구조의 모폴로지를 가지므로 비다공성 자성체(10)에 대비해 비표면적이 증가해 형광성 물질(31)의 로딩량을 증가시킬 수 있고 이를 통해 개선된 PL 강도를 발현시킬 수 있다. 또한, 에칭을 통해 자성체의 중량과 크기 또는 크기에 대비한 중량비율이 작아질 수 있고 이를 통해서 구현된 형광 자성 나노입자의 흐름성이 개선될 수 있으며, 이로 인해 센싱 시 활용될 수 있는 응용범위가 확대되는 이점이 있다. 또한, 비다공성 자성체(10)들에 수행되는 에칭에 의해서 자성체들 각각의 입도분포는 넓어질 수 있는데 이를 통해서 자성체들의 응집방지 효과를 발현할 수 있다.

[0042] 또한, 다공성 자성체(10') 표면은 제1실리카층(21)과의 접촉 면적을 증가시키며, 다공성 자성체(10') 표면의 움푹 패인 빈 공간이나 다공성 자성체(10') 표면으로부터 내부로 형성된 유로를 채우는 제1실리카층(21)의 부분들은 제1실리카층(21)을 다공성 자성체(10')에 물리적으로 결합시키는 앵커로써 기능해 다공성 자성체(10')와 후술하는 형광성 쉘부(41) 간의 결합력을 보다 개선시킬 수 있다. 따라서 실리카층(20)은 다공성 자성체(10)의 표면 상에 형성된 표면부와, 상기 표면부로부터 이어지며 다공성 자성체 표면으로부터 내부로 이어지는 유로에 배치된 앵커부를 구비하며, 이를 통해 실리카층(20)이 다공성 자성체(10)로부터 물리적인 외부요인, 예를 들어 초음파나 원심분리 시 가해지는 외력에 의해서 직접 또는 외력에 의한 형광 자성 나노입자 간 부딪침으로 인해 손상되거나 박리 되고, 이에 의해 실리카층(20)에 도핑된 형광성 물질이 탈리되는 것을 방지 또는 최소화할 수 있다.

[0044] 상기 다공성 자성체(10')는 비다공성 자성체(10)를 이용해 다공성 구조를 제조하는 공지의 방법을 통해 제조된 것일 수 있고, 일 예로 비다공성 자성체(10)를 에칭액으로 5 ~ 60분간 처리해 제조된 것일 수 있다(도 1의 (b)).

[0045] 또한, 상기 에칭액은 비다공성 자성체(10)의 재질을 고려해 비다공성 자성체(10)를 다공질 구조로 변형시킬 수 있는 공지의 에칭액을 사용할 수 있고, 일 예로 상기 에칭액은 옥살산일 수 있다. 또한, 상기 에칭은 에칭액에 비다공성 자성체(10)를 함침시켜서 수행할 수 있고, 사용되는 에칭액의 종류/농도, 자성체(10)의 재질 등을 고려해 적절히 변경될 수 있다. 일 예로 5 ~ 60분 동안 에칭이 수행될 수 있다. 만일 에칭이 5분 미만으로 수행될 경우 목적하는 수준으로 모폴로지 변형이 이루어지지 않아 상술한 다공성 구조에 따른 효과를 달성하기 어려울 수 있다. 또한, 만일 에칭이 60분을 초과해 수행될 경우 다공질화가 심화되어 다공성 자성체(10')가 본래 형상을 유지하지 못하고 손상될 우려가 있다. 구체적으로 도 9b를 통해 알 수 있듯이 Fe_3O_4 자성체에 옥살산을 60분간 가해 수득된 다공성의 자성체는 중앙부에도 공동이 형성될 정도로 다공질화 된 것을 알 수 있고, 이 보다 더 오랜 기간 에칭 시 자성체가 붕괴될 수 있음을 예상할 수 있다.

[0046] 한편, (1) 단계에서 준비된 자성체(10,10')는 입경이 100 ~ 800㎚일 수 있다. 만일 입경이 100㎚ 미만일 경우 형광 자성 나노입자 각각의 자기적 특성이 충분하지 못해 자력선별을 수행하기 어렵거나 자력선별되는 시간이 연장될 수 있는 우려가 있다. 또한, 만일 입경이 800㎚를 초과 시 구현되는 형광 자성 나노입자의 크기가 커지고 이로 인해 쉽게 가라앉음에 따라서 흐름성이 좋지 못할 수 있고, 크기가 커 자성체가 형광을 가릴 수 있어서 형광특성이 낮게 측정될 우려가 있다.

[0048] 다음으로 본 발명에 따른 (2) 단계로서, 상기 코어부를 둘러싸도록 실리카층(20) 및 상기 실리카층(20)에 도핑된 형광성 물질(31)을 함유하는 형광성 쉘부(41)를 형성시키는 단계를 수행한다.

[0049] 상기 (2) 단계는 구체적으로 2-1) 자성체에 제1실리카 형성성분을 처리해 자성체를 둘러싸도록 제1실리카층이 형성된 제1입자를 제조하는 단계, 2-2) 제1실리카층 표면을 아민기로 관능화시키는 단계, 및 2-3) 표면이 아민기로 관능화된 제1입자에 란탄계 착물인 형광성 물질과 제2실리카 형성성분을 처리해 상기 제1실리카층 상에 제2실리카층이 형성된 실리카층 및 상기 실리카층에 형광성 물질이 도핑된 형광성 쉘부를 형성시키는 단계를 포함하여 수행될 수 있다.

[0051] 이하 (2) 단계는 도 1을 참조하여 다공성 자성체(10')를 이용하는 제조하는 방법으로 설명한다.

[0052] 먼저, 2-1) 단계로서 다공성 자성체(10')를 둘러싸도록 제1실리카층(21)인 쉘부가 형성된 제1입자(100a)를 제조하기 위해서 다공성 자성체(10')에 제1실리카 형성성분을 처리한다(도 1의 (c)). 본 발명은 쉘부를 형성하는 성분으로 실리카를 사용하는데, 이를 통해서 자성 입자, 도핑되는 형광성 물질에 물리, 화학적인 변형을 일으키지 않으며, 생체에 무해해 뛰어난 생체적합성을 가지는 이점이 있다.

[0053] 상기 제1실리카층(21)은 후술하는 형광성 물질이 도핑될 수 있는 공간을 제공하는 매트릭스로써 기능을 갖는다. 달리 말하면 제1실리카층(21) 없이 다공성 자성체(10') 상에 직접 형광성 물질을 로딩시키는 것은 용이하지 않으며, 형광성 물질이 로딩되는 경우에도 로딩량이 적고, 쉽게 탈리될 수 있다. 또한, 후술하는 2-3) 단계를 통해 형광성 물질의 로딩량을 개선하기 위해서는 로딩되는 표면이 아민기로 개질되는 것이 유리한데 제1실리카층(21) 없이는 다공성 자성체(10') 표면이 아민기를 갖도록 개질시키기 어렵거나 개질되더라도 부분 적으로만 불균일 개질됨에 따라서 형광성 물질과 제2실리카 형성성분을 이용해 형광성 물질을 포함하는 실리카 쉘부를 다공성 자성체(10') 상에 직접 형성시키더라도 형광성 물질의 로딩량이 미미할 수 있고, 형성된 형광성 쉘부가 손상되거나 쉽게 벗겨질 우려가 있다. 그러나 다공성 자성체(10')를 둘러싸도록 제1실리카층(21)이 형성될 경우 형광성 물질의 로딩량을 증가시킬 수 있으면서 아민기로 개질이 용이해 형광성 물질의 로딩량을 더욱 크게 증가시킬 수 있다.

[0054] 상기 제1실리카 형성성분은 통상적으로 실리카층을 형성시킬 수 있는 공지의 물질의 경우 제한 없이 사용될 수 있고, 바람직하게는 테트라에틸 오르소실리케이트(TEOS), 테트라메틸 오르소실리케이트(TMOS) 및 테트라프로필 오르소실리케이트(TPOS)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있으며, 보다 바람직하게는 일정 두께 이상을 갖도록 제1실리카층(21)을 용이하게 형성시킬 수 있는 점에서 테트라에틸 오르소실리케이트(TEOS)를 사용할 수 있다. 이때 처리되는 제1실리카 형성성분의 양은 목적하는 실리카층의 두께, 자성체 함량, 자성체 입경을 함께 고려해 적절히 처리될 수 있으며, 본 발명은 이에 대해 특별히 한정하지 않는다.

[0055] 또한, 제1실리카층(21)을 보다 용이하고 빠르게 형성하도록 촉매를 더 포함할 수 있고, 상기 촉매는 일 예로 암모니아일 수 있다.

[0057] 구체적으로 2-1) 단계는 다공성 자성체(10') 및 촉매가 혼합된 용액에 초음파를 인가하여 다공성 자성체(10')를 균일하게 분산시킨 뒤 제1실리카 형성성분을 투입하고 소정의 시간 동안 반응을 유도해 다공성 자성체(10') 상에 소정의 두께로 제1실리카층(21)을 형성시킬 수 있다.

[0058] 또한, 형성된 제1실리카층(21)은 두께가 40㎚ 이하, 다른 일 예로 3 ~ 15㎚로 형성될 수 있으며, 만일 제1실리카층(21)의 두께가 3㎚ 미만일 경우 제1실리카층(21)이 다공성 자성체(10) 표면에 균일하게 코팅되지 못해 후술하는 2-2) 단계를 통해서 아민기로 관능화 되지 못한 영역이 존재할 우려가 있으며, 종국적으로는 로딩되는 형광성 물질의 양이 감소할 우려가 있다. 또한, 제1실리카층(21)의 두께가 40㎚를 초과 시 해당 두께로 형성시키기 용이하지 않다. 또한, 다공성 자성체(10) 표면에 의도적으로 형성시킨 러프니스가 두껍게 형성된 제1실리카

층(21)으로 인하여 겉으로 드러나지 않음에 따라서 다공성 자성체(10)로 인한 비표면적 증가 효과 및 이를 통한 형광성 물질의 로딩량 증가 효과가 미미할 수 있고, 제1실리카층이 바람직한 두께로 형성된 경우에 대비해 PL 강도가 오히려 저하될 우려가 있다.

[0059] 도 10a 및 도 10b를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따라서 2-1) 단계를 수행해 수득된 제1입자는 10분간 에칭된 다공성의 자성체에 대해서는 코어부에 약 14.8㎚의 두께로 제1실리카층인 쉘부가 형성되었고(도 10a), 30분간 에칭된 다공성의 자성체에 대해서는 코어부에 약 33.3㎚의 두께로 제1실리카층인 쉘부가 형성되었고(도 10b), 자성체의 다공질화에 따라서 제1실리카층의 윤곽선이 매끄럽지 않아 비표면적이 넓어졌음을 확인할 수 있고, 다공질화된 정도에 따라서 구현된 제1실리카층의 윤곽선의 울퉁불퉁한 정도가 달라짐을 알 수 있다.

[0061] 다음으로 2-2) 단계로써, 제1실리카층(21) 표면을 아민기로 관능화시키는 단계를 수행할 수 있다(도 1의 (d)).

[0062] 상술한 것과 같이 제1실리카층(21)은 후술하는 형광성 물질을 도입시키는 공간을 제공하는데, 아민기로 표면을 관능화시키지 않고 형광성 물질을 처리 시 형광성 물질이 제1실리카층(21)의 표면에 균일하게 도입되지 못하여 형광성 물질이 뭉쳐서 제1실리카층(21)에 도입되거나 형광성 물질의 로딩량 자체가 감소할 수 있는데, 제1실리카층(21) 표면이 아민기로 관능화될 경우 형광성 물질을 제1실리카층(21)에 보다 용이하고 많은 양으로 균일하게 도입시키기에 유리할 수 있다.

[0063] 상기 2-2) 단계는 제1입자(100a)에 아민기 관능화 물질을 처리해 수행될 수 있고, 상기 아민기 관능화 물질은 일 예로 (3-아미노프로필)트리에톡시실란(APTES), (3-아미노프로필)트리메톡시실란(APTMS), 3-(2-아미노에틸)-아미노프로필 트리메톡시실란, 및 (4-아미노부틸)트리에톡시실란(ABTES)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다. 바람직하게는 상기 아민기 관능화 물질은 (3-아미노프로필)트리에톡시실란(APTES)일 수 있으며, 이를 통해서 후술하는 2-3) 단계에서 형광성 물질뿐만 아니라 제2 실리카 형성성분이 제1실리카층(21) 쪽으로 유도되어 보다 용이하게 제1실리카층(21) 상에 제2실리카층(22)을 형성시킬 수 있는 이점이 있다.

[0064] 또한, 2-2) 단계는 제1입자(100a) 함유 용액에 아민기 관능화 물질을 투입 후 20 ~ 30℃ 온도에서 1 ~ 10시간 동안 교반을 통해서 수행될 수 있으며, 구체적인 온도 및 시간조건은 제1입자(100a)의 크기, 아민기 관능화 물질의 종류 등을 고려해 적절히 변경될 수 있다.

[0066] 다음으로 본 발명에 따른 2-3) 단계로, 표면이 아민기로 관능화된 제1입자(100b)에 란탄계 착물인 형광성 물질과 제2실리카 형성성분을 처리해 제1실리카층(21)과 상기 제1실리카층 상에 형성된 제2실리카층(22)을 포함하는 실리카층(20) 및 상기 실리카층(20)에 도핑된 형광성 물질(31)을 포함하는 형광성 쉘부(41)를 형성시키는 단계를 수행한다(도 1의 (e)).

[0067] 2-3) 단계는 제1입자(100b)에 형광성 물질(31)을 도입하는 것과 더불어, 도입된 형광성 물질(31)의 탈리를 방지하고, 더 많은 양의 형광성 물질(31)이 도입되도록 추가적인 도입공간이 되는 제2실리카층(22)을 제1실리카층(21) 상에 형성시켜서 형광성 쉘부(41)를 구현하는 단계이다.

[0068] 종래에도 자성체를 둘러싸는 실리카로 구성되는 코어-쉘 입자에 형광성 물질을 도입시켜서 형광 자성 나노입자를 제조해왔으나, 도입된 형광성 물질은 쉽게 탈리될 수 있어서 목적하는 수준의 PL 강도를 발현하기 어려웠다. 또한 이미 구현된 실리카의 부피제한으로 도입되는 형광성 물질의 양에도 한계가 있었다. 그러나 본 발명은 형광성 물질(31) 이외에도 제2실리카 형성성분을 처리함을 통해서 보다 많은 양의 형광성 물질(31)을 실리카층(20)으로 도입시킬 수 있고, 도입된 형광성 물질(31)의 탈리를 방지할 수 있으며, 안정적으로 높은 PL 강도를 발광하는 형광 자성 나노입자(100)를 구현가능하다.

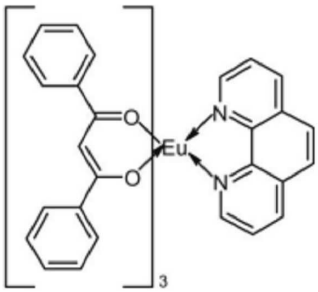
[0069] 한편, 형광성 물질(31)은 제1실리카층(21)과 제2실리카층(22) 모두에 도입될 수 있는데, 일 예로 제1실리카층(21)에 분포하는 형광성 물질에 대비해 제2실리카층(22)에 분포하는 형광성 물질의 함량이 더 많을 수 있다. 또한, 일부 형광성 물질(31)은 다공성인 자성체(10') 내부 기공이나 중공에 위치할 수 있다.

[0070] 구체적으로 2-3) 단계는 형광성 물질(31)과 제2실리카 형성성분을 함께 제1입자(100b)에 처리하여 수행할 수도 있으나 바람직하게는 제1입자(100a)에 형광성 물질(31)을 선 처리하여 형광성 물질(31)과 제1입자(100b)를 충분히 균일하게 분산시킨 뒤 제2실리카 형성성분을 투입할 수 있고, 이를 통해 각각의 제1입자(100b) 마다 균일하게 형광성 물질(31)을 도입시킬 수 있다.

[0071] 상기 형광성 물질(31)은 란탄계 원소를 함유하는 착물로서, 상기 란탄계 원소는 형광성 물질로 사용되는 공지의 원소는 제한없이 사용할 수 있고, 일 예로 유로퓸(Eu), 세륨(Ce), 네오디듐(Nd), 사마륨(Sm), 터븀(Tb) 및 이트륨(Y)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있는데, 바람직하게는 유로퓸(Eu)을 함유할 수 있고, 이를 통해 다른 종류의 원소에 대비해 높은 PL 강도를 발현하는 이점이 있다.

[0072] 또한, 형광성 물질로 란탄계 원소가 착물을 형성한 것을 사용함을 통해서 백그라운드 노이즈가 감소된 상태로 고 감도로 측정이 가능한 이점이 있는데, 보다 바람직하게는 상기 형광성 물질은 하기 화학식 1로 표시되는 것일 수 있고, 이를 통해서 본 발명에 따른 형광성 자성 나노입자 구조에서 보다 개선된 물성을 발현하는 이점이 있다.

[0073] [화학식 1]



[0074]

[0075] 한편, 형광성 물질(31)을 표면이 아민기로 관능화된 제1입자(100b)에 처리하는 구체적인 방법으로서, 형광성 물질(31)을 아민기로 관능화된 제1입자(100b)가 분산된 용액에 투입 후 교반을 통해 수행될 수 있고, 바람직하게는 초음파를 1 ~ 5시간 동안 가해 형광성 물질(31)을 표면이 아민기로 관능화된 제1입자(100b)에 도입시킬 수 있다.

[0076] 이후 제2실리카 형성성분을 투입하게 되는데, 이때 제2실리카층(22)의 형성성을 높이기 위해서 촉매를 더 포함할 수 있으며, 상기 촉매는 일 예로 암모니아수 일 수 있다. 또한, 상기 제2실리카 형성성분은 상술한 제1실리카 형성성분의 설명과 동일한데, 제1실리카 형성성분과 동일한 종류의 성분을 사용하거나 또는 다른 종류의 성분을 사용할 수도 있다. 제2실리카 형성성분을 투입 후 다시 1 ~ 5시간 동안 초음파를 가해서 제2실리카층(22) 형성과 형광성 물질(32)의 도핑을 수행할 수 있다.

[0077] 또한, 수득된 형광성 자성 나노입자(100)는 입자 간 뭉쳐서 결합할 수 있는데, 이를 방지하기 위해서 추가적으로 쉐이킹 등의 방법을 통해서 형광성 자성 나노입자(100)의 분산성을 유지시킬 수 있다.

[0079] 한편, 상기 2-3) 단계에서 표면이 아민기로 관능화된 제1입자(100b) 내 자성체(10)와 형광성 물질(31)이 1:0.5 내지 1:5의 중량비, 바람직하게는 1:0.8 내지 1: 5의 중량비, 다른 일 예로 1: 0.8 내지 1:2.5, 또 다른 일 예로 1:1.2 ~ 1:2.5가 되도록 형광성 물질이 처리될 수 있다. 만일 자성체 중량 대비 형광성 물질의 중량이 0.5배 미만으로 처리 시 구현된 형광성 자성 나노입자가 충분한 PL 강도와 양자수율을 발현하지 못할 수 있다. 또한, 만일 자성체 중량 대비 형광성 물질의 중량이 5배를 초과해 처리될 경우 제1입자에 도입되지 못하는 형광성 물질의 양이 증가해 원가상승의 우려가 있고, 도입되는 경우에도 세척에 의해 씻겨져 나가는 양이 많아져 PL 강도의 개선정도가 미미할 수 있다. 또한, 과도하게 첨가된 형광성 물질이 제2실리카 형성성분과 반응해 별도의 엷은 막을 형성할 수 있고, 이로 인해 균일하게 분산된 형광 자성 나노입자의 수득이 어려울 수 있다(도 11 참조).

[0081] 상술한 제조방법을 통해 제조된 형광 자성 나노입자(100)는 비다공성 자성체(10) 또는 다공성 자성체(10')인 코어부, 및 상기 비다공성 자성체(10) 또는 다공성 자성체(10')인 코어부를 둘러싸며, 제1실리카층(21)과 상기 제1실리카층(21) 상에 형성된 제2실리카층(22)을 포함하는 실리카층(20) 및 실리카층(20)에 도핑된 형광성 물질(31)을 포함하는 형광성 쉘부(41)를 포함한다. 또한, 자성체가 다공성 구조를 가지는 경우 일부 형광성 물질(31)은 다공성 자성체(10') 내부에도 위치할 수 있다. 또한, 코어부가 다공성 자성체(10')인 경우 상기 실리카층(20)은 다공성 자성체(10') 표면 상에 형성된 표면부 및 상기 표면부로부터 이어지며 다공성 자성체(10') 표

면으로부터 내부로 이어지는 유로에 배치된 앵커부를 포함할 수 있고, 상기 앵커부를 통해서 실리카층(20)과 다공성 자성체(10') 간 물리적 결합력을 개선할 수 있다. 또한, 도 12a 및 도 12b에 도시된 것과 같이 상술한 제조방법을 통해서 구현된 형광 자성 나노입자는 크기가 균일하게 구현될 수 있다.

[0083] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 보다 개선된 PL 강도 및 양자수율을 달성하면서도 형광 자성 나노입자(100)가 놓이게 되는 물리적/화학적 환경 하에서 형광성 물질이 물리적 탈리나 화학적 용액에 의해 용출되어 발생하는 탈리를 방지 또는 최소화하기 위하여 형광성 쉘부를 2개 이상 구비되도록 멀티레이어로 구성해 형광 자성 나노입자를 구현할 수 있다.

[0084] 도 1 및 도 2를 참조하면, 형광 자성 나노입자(100', 100")는 자성체(10,10')인 코어부를 둘러싸는 2개 이상의 형광성 쉘부(41,42,43)를 포함하며, 각각의 형광성 쉘부(41,42,43)는 제1실리카층 및 제2실리카층을 포함하는 실리카층과 실리카층에 도핑된 형광성 물질을 구비할 수 있다. 일 예로 제2형광성 쉘부(42)에 대해 설명하면 제1형광성 쉘부(41)의 외각에 형성된 것으로서, 제1형광성 쉘부(41)의 제2실리카층(22)을 제2형광성 쉘부(42)의 제1실리카층(23)이 둘러싸고, 제2실리카층(24)이 이를 다시 둘러싸도록 형성된 실리카층(25) 및 상기 실리카층(25)에 도핑된 형광성 물질(32)을 포함한다. 또한, 제2형광성 쉘부(42)에 구비된 형광성 물질(32)은 제2실리카층(24)에 함유된 형광성 물질(32b)이 제1실리카층(23)에 함유된 형광성 물질(32a)보다 많을 수 있고, 이는 형광 자성 나노입자에 대한 TEM 사진에서 음영의 정도를 통해 식별할 수 있다.

[0085] 다만, 멀티레이어를 형성한 형광성 쉘부(41,42,43)는 개수가 계속 커진다고 PL 강도가 더욱 개선되지는 않으며, 바람직하게는 형광성 쉘부의 개수는 2 ~ 3개 일 수 있다. 만일 형광성 쉘부가 단층으로 구비되는 경우 PL 강도의 개선이 미미하고, 물리/화학적 환경 하에서 탈리되는 형광성 물질의 양이 증가해 내구성이 저하될 수 있다(도 6a 참조). 또한, 만일 형광성 쉘부가 3개를 초과하여 구비될 경우 전체 쉘부가 두꺼워지고 이로 인해서 자성체 표면에 가까이 배치되는 형광성 물질에서 발광된 광의 외부출사가 어려워져서 PL 강도의 개선이 미미하거나 오히려 PL 강도가 저하될 수 있다. 또한, 형광 자성 나노입자 간에 결합된 형태로 제조될 수 있으며(도 7d 참조), 형광성 쉘부 형성시간의 연장으로 대량생산이 불리할 수 있다.

[0087] 상술한 멀티레이어를 형성한 형광성 쉘부(41,42)를 구비한 형광 자성 나노입자(100')는 도 1에 도시된 것과 같이 수득된 형광 자성 나노입자(100)(도 1의 (e)) 상에 다시 상술한 2-1) 단계 내지 2-3) 단계를 목적하는 형광성 쉘부의 개수만큼 반복 수행하여 제조될 수 있다.

[0089] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 형광 자성 나노입자(100,100',100")는 입경이 1㎛ 미만일 수 있고, 바람직하게는 100 ~ 650㎚일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 형광 자성 나노입자(100,100',100")가 사용되는 용도에 따라서 적절히 변경될 수 있다.

[0091] 본 발명의 일 실시예에 의한 형광 자성 나노입자(100,100',100")는 고감도 형광분석이 가능하고, 자장을 이용하여 입자의 거동을 조절할 수 있어 수용액에의 분산 및 수집이 용이하며, 크기 조절이 용이해 흐름성을 좋게 조절할 수 있어서 각종 진단, 검출 분야에 널리 사용될 수 있다. 일 예로 본 발명의 일 실시예 의한 형광 자성 나노입자(100,100',100")는 생체 분자 영상 진단용 형광 나노 프로브로 구현될 수 있다. 이때, 상기 생체 분자의 종류는 프로브가 진단 할 수 있는 생체 관련 물질이라면 특별히 제한되는 것은 아니며, 일예로 질병과 관련된 암세포, 바이러스 분자 등을 들 수 있다.

[0093] 하기의 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하기로 하지만, 하기 실시예가 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니며, 이는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것으로 해석되어야 할 것이다.

[0095] <실시예1>

[0096] *** 표면이 아민기로 관능화된 [Fe_3O_4]@SiO_2인 제1입자 제조**

[0097] 평균입경이 약 451±194.8㎚인 Fe_3O_4 자성체를 준비하였다. 이후 25 mg/mL 농도인 Fe_3O_4 자성체 수용액 6 mL을 40 mL 에탄올에 첨가한 후, 추가로 28% 암모니아 2mL을 첨가하여 혼합물을 제조하였다.

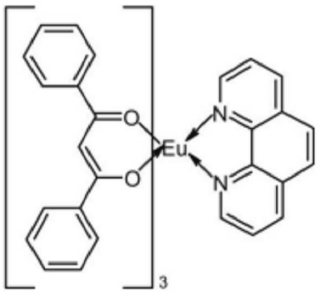
[0098] 상기 혼합물을 10분간 초음파 처리한 후 교반하면서 순도 99.0%, 25㎕ TEOS(tetraethyl orthosilicate)을 주입하였다. 4시간 경과 후, 1.25 mL 아미노프로필 트리에톡시실란(APTES)을 첨가하고, 실온에서 추가로 4시간 기계적 교반 하에 반응을 진행하였다. 이후, 90℃에서 1시간 동안 용액을 환류(reflux)시켰다.

[0099] 최종 생성된 [Fe_3O_4]@SiO_2@APTES를 에탄올로 수차례 세척한 후, 60℃ 진공 하에서 6시간 동안 건조시켜서 제1입자를 제조했다.

[0101] *** 형광성 물질 제조**

[0102] 25mL 에탄올에 디벤조일메탄(dibenzoylmethane, DBM) 6 mmol, 1,10-페난트롤린(phenanthroline) 2 mmol 및 1M 수산화나트륨 8 mL을 혼합한 용액을 제조하였다. 이 용액에 10 mL의 증류수에 용해된 2 mmol $Eu(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$를 첨가하 고, 70℃에서 2시간 동인 일정하게 교반하였다. 침전물을 에탄올로 세척한 후, 원심분리하여 수집하고, 진공 오븐에서 건조하여 하기 화학식 1로 표시되는 형광성 물질을 제조했다.

[0103] [화학식 1]

[0104] 

[0106] *** 형광성 쉘부가 형성된 코어-쉘 구조의 형광 자성 나노입자의 제조**

[0107] 상술한 방법으로 제조된 표면이 아민기로 관능화된 제1입자를 5㎖ 에탄올에 분산시켜 분산용액1을 제조하고, 독립적으로 상술한 방법으로 제조된 형광성 물질을 에탄올에 4㎎/㎖농도가 되도록 첨가한 후 균일분산 되도록 3시간 동안 초음파를 처리해 분산용액2를 제조했다.

[0108] 이후 분산용액1과 분산용액2를 제1입자 내 자성체의 중량과 형광성 물질의 중량비가 25:20이 되도록 혼합 후 각각의 물질이 균일분산 되도록 초음파를 10분 이상 충분히 분산되도록 처리하고, 이어서 제2실리카 형성성분인 99% 순도의 0.1 mL TEOS, 0.9 mL 탈이온수 및, 촉매로써 0.1 mL 암모니아 수용액을 연속적으로 첨가하여 형광성 물질이 제1실리카층과 제2실리카층에 도핑된 형광성 쉘부가 형성된 형광 자성 나노입자를 제조했다. 이후 제조된 혼합물을 2시간 동안 초음파 처리한 후, 실온에서 230 rpm으로 12시간 동안 흔들어 혼합물에서의 입자 분산을 유지하였다. 최종 생성물은 자석으로 수득하였고, 에탄올로 수차례 세척한 다음, 60℃의 진공 오븐에서 6시간 동안 건조하여 형광 자성나노입자를 제조하였다.

[0110] <실시예 2 ~ 5>

[0111] 실시예1과 동일하게 실시하여 제조하되, 하기 표 1과 같이 자성체와 형광성 물질의 혼합 중량을 변경해 하기 표 1과 같은 형광 자성 나노입자를 제조했다.

[0113] <실험예1>

[0114] 실시예 1 ~ 5에 따른 형광 자성 나노입자의 양자수율을 Integrating sphere 을 이용하여 PL을 측정한 뒤 측정

장치 내 프로그램을 통해 계산해 하기 표 1에 나타냈다.

표 1

[0115]

	형광성 물질(mg)	Fe_3O_4(mg)	형광성 물질/Fe_3O_4 중량비율	양자수율(%)
실시예1	20	25	0.8	6.68
실시예2	20	15	1.33	12.0
실시예3	40	25	1.6	15.0
실시예4	40	20	2.0	19.5
실시예5	50	20	2.5	24.1

[0117] 표 1을 통해 확인할 수 있듯이, 실시예 1 ~ 5에 따른 형광 자성 나노입자는 우수한 양자수율을 달성하고 있어서 각종 진단, 검출분야에서 활용이 가능함을 예상할 수 있다.

[0119] <실험예2>

[0120] 실시예1 내지 실시예3에 따른 형광 자성 나노입자를 동일농도로 에탄올에 분산시킨 뒤 UV 램프의 전원을 켜서 촬영한 사진을 도 3에 나타내었다.

[0122] 도 3을 통해 확인할 수 있듯이 실시예1 ~ 3에 따른 형광 자성 나노입자는 육안으로도 발광효율이 우수한 것을 알 수 있고, 특히 실시예2 및 실시예3에 따른 형광 자성 나노입자는 발광특성이 우수함을 육안으로 확인할 수 있다.

[0124] <실시예 6 ~ 9>

[0125] 실시예1과 동일하게 실시하여 제조하되, 자성체를 평균입경이 약 300㎚인 Fe_3O_4 자성체(아모라이프사이언스社)로 변경하고, 자성체 중량(mg) 대비 형광성 물질의 중량을 각각 10mg(실시예6), 20mg(실시예7), 30mg(실시예8), 40mg(실시예9)이 되도록 처리해 형광 자성 나노입자를 제조하였다.

[0127] <실험예3>

[0128] 실시예 6 ~ 9에 따른 형광 자성 나노입자에 대해 SEM 사진을 촬영한 후 측정된 이미지에서 각 100 개의 입자에 대한 사이즈를 측정하였고, 그 결과를 도 4a 내지 도 4d 및 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0129]

	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9
자성체 중량(mg):형광성 물질 중량(mg)	25:10(1:0.4)	25:20 (1:0.8)	25:30 (1:1.2)	25:40 (1:1.6)
입경범위(㎚)	370.7±28.9	374.3±26.2	378.9±31.3	385.5±17.8

[0131] 도 4a 내지 도 4d 및 표 2를 통해 확인할 수 있듯이 실시예 6 ~ 9를 통해 제조된 형광 자성 나노입자는 균일한 입경을 갖도록 구현된 것을 확인할 수 있다.

[0133] <실험예4>

[0134] 실시예 6 ~ 9에 따른 형광 자성 나노입자에 대해 Integrating sphere를 이용하여 PL 강도를 측정한 뒤 그 결과

를 도 5에 나타내었다.

[0136] 도 5를 통해 확인할 수 있듯이, 실시예 6에 따른 형광 자성 나노입자의 경우 PL 강도가 실시예 7 ~ 9에 따른 형광 자성 나노입자에 대비해 좋지 못한 것을 확인할 수 있다. 또한, 실시예 7 ~ 9은 실시예 6에 대비해 PL 강도가 높게 나오는 피크의 폭이 좁은 것을 알 수 있고, 이를 통해서 좁은 파장 범위에서 높은 민감도를 가지는 형광 자성 나노입자가 제조된 것을 확인할 수 있다.

[0138] <실시예 10>

[0139] 실시예 7과 동일하게 실시하여 제조하되, 세척을 완료한 상태로 수득된 제1형광성 쉘부가 형성된 형광 자성 나노입자를 25mg/mL 농도가 되도록 Fe_3O_4 자성체 수용액을 제조한 뒤 Fe_3O_4 자성체 수용액 6 mL을 40 mL 에탄올에 첨가한 후, 추가로 28% 암모니아 2mL을 첨가하여 혼합물을 제조하였다.

[0140] 상기 혼합물을 10분간 초음파 처리한 후 교반하면서 순도 99.0%, 25㎕ TEOS(tetraethyl orthosilicate)을 주입하였다. 4시간 경과 후, 1.25 mL 아미노프로필 트리에톡시실란(APTES)을 첨가하고, 실온에서 추가로 4시간 기계적 교반 하에 반응을 진행하였다. 이후, 90℃에서 1시간 동안 용액을 환류(reflux)시켰다. 이후 에탄올로 수차례 세척한 후, 60℃ 진공 하에서 6시간 동안 건조시켜서 형광성 쉘부 상에 아민기로 표면이 관능화된 제1실리카층이 형성된 제1입자를 제조했다.

[0141] 이후 표면이 아민기로 관능화된 제1입자를 5㎖ 에탄올에 분산시켜 분산용액1을 제조하고, 독립적으로 상술한 방법으로 제조된 형광성 물질을 에탄올에 4㎎/㎖농도가 되도록 첨가한 후 균일분산 되도록 3시간 동안 초음파를 처리해 분산용액2를 제조했다. 이후 분산용액1과 분산용액2를 제1입자 내 자성체의 중량과 형광성 물질의 중량비가 25:20이 되도록 혼합 후 각각의 물질이 균일분산 되도록 초음파를 10분 이상 충분히 분산되도록 처리하고, 이어서 제2실리카 형성성분인 99% 순도의 0.1 mL TEOS, 0.9 mL 탈이온수 및, 촉매로써 0.1 mL 암모니아 수용액을 연속적으로 첨가하여 형광성 물질이 제1실리카층과 제2실리카층에 도핑된 제2형광성 쉘부가 제1형광성 쉘부 상에 형성된 형광 자성 나노입자를 제조했다. 이후 제조된 혼합물을 2시간 동안 초음파 처리한 후, 실온에서 230 rpm으로 12시간 동안 흔들어 혼합물에서의 입자 분산을 유지하였다. 최종 생성물은 자석으로 수득하였고, 에탄올로 수차례 세척한 다음, 60℃의 진공 오븐에서 6시간 동안 건조하여 형광 자성나노입자를 제조하였다.

[0143] <실시예 11 ~ 12>

[0144] 실시예 10과 동일하게 실시하여 제조하되, 2층의 형광성 쉘부를 갖는 형광 자성나노입자에 대해서 다시 형광성 쉘부를 형성시키는 방법을 반복해 3층의 형광성 쉘부를 갖는 형광 자성나노입자(실시예11) 및 4층의 형광성 쉘부를 갖는 형광 자성나노입자(실시예12)를 제조하였다.

[0146] <실험예 5>

[0147] 실시예 7, 실시예 10 ~ 12에 따른 형광 자성 나노입자의 양자수율을 Integrating sphere 을 이용하여 PL을 측정한 뒤 측정 장치 내 프로그램을 통해 계산해 하기 표 3에 나타냈다.

표 3

[0148]

	형광성 물질(mg) / Fe_3O_4(mg)	형광성 쉘부 개수	양자수율(%)
실시예7	20 / 25	1	7.07
실시예10	40 / 25	2	10.03
실시예11	60 / 25	3	8.36
실시예12	80 / 25	4	3.43

[0150] 표 3을 통해서 확인할 수 있듯이,

[0151] 형광성 쉘부를 멀티레이어로 구성한 실시예 10 및 11이 단층으로 형광성 쉘부를 형성한 실시예 7에 대비해 양자수율이 크게 향상되는 것을 알 수 있다. 다만, 실시예 12의 경우 형광성 쉘부의 개수가 많아지고, 포함된 총 형광성 물질 함량이 높음에도 불구하고 양자수율이 실시예 3에 대비해 저하된 것을 알 수 있다.

[0153] <실험예 6>

[0154] 실시예 7, 실시예 10 및 실시예 12에 따른 형광 자성 나노입자의 화학적 내구성을 평가하기 위하여 각 실시예별로 에탄올, PBS(10× phosphate buffered saline)으로 달리하여 10㎍/㎖ 농도로 형광 자성 나노입자를 투입하여 제조한 분산액을 20℃에서 지속적으로 쉐이킹하면서 분산매에서 시간별로 샘플을 채취하였고, 채취한 샘플에서 610.9nm 파장에서의 PL 강도를 측정하였고 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

[0155] 이때 각 실시예 별로 분산 초기(0분)의 PL 강도를 100%로 기준해 240분 경과 후 채취한 샘플의 PL 강도를 상대적인 수치로 계산했다. 240 분 경과 후 채취한 샘플의 PL 강도가 100%에 가까울수록 분산매에 형광성 물질의 용출이 적게 일어나고, 화학적 내구성이 우수한 것으로 평가할 수 있다.

[0157] 또한, 각 실시예 별로 에탄올에 분산시킨 분산액에 대한 시간별 PL 강도 그래프를 도 6a(실시예7), 도 6b(실시예 10) 및 도 6c(실시예 12)에 나타내었다.

표 4

[0158]

		실시예7	실시예10	실시예12
형광성 쉘부 개수		1	2	4
분산매 종류별 분산초기 대비 240분 경과 후 PL 강도(%)	탈이온수	79.84	81.39	108.85
	에탄올	4.67	80.97	103.74
	PBS	57.55	100.81	93.66

[0160] 표 4 및 도 6a 내지 도 6c를 통해 확인할 수 있듯이,

[0161] 형광성 쉘부가 1층만 구비된 실시예 7의 경우 3종의 분산매에 분산된 후 용출되는 형광성 물질의 양이 실시예 10 및 12에 대비해 커서 내구성이 좋지 못한 것을 알 수 있다. 특히 도 6a를 통해서 실시예7은 에탄올에 분산된 후 약 25분 경과 시 PL 강도가 급격히 낮아지는 것을 알 수 있다. 이에 반하여 실시예 10 및 12의 경우 분산된 상태에서 시간이 경과해도 용출되는 형광성 물질의 양이 적어서 형광 자성 나노입자를 이용해 오랜 시간 검출이나 분석을 해야하는 경우에 매우 유용하고, 높은 감도를 오랜시간 유지함에 따라서 형광 자성 나노입자의 재활용이 가능하다는 것을 예상할 수 있다.

[0163] <실험예 7>

[0164] 실시예7 및 실시예 10 ~ 12에 따른 형광 자성 나노입자에 대해서 SEM 사진을 촬영해 그 결과를 도 7a(실시예7), 도 7b(실시예10), 도 7c(실시예11) 및 도 7d(실시예12)에 나타내었다.

[0165] 도 7a 내지 도 7d를 통해 확인할 수 있듯이, 쉘부가 멀티레이어로 형성되었음에도 제조된 형광 자성 나노입자의 크기가 균일한 것을 알 수 있다. 다만, 실시예12의 경우 일부 형광 자성 나노입자 간에 결합이 발생한 것을 확인할 수 있다.

[0167] 또한, 실시예7 및 실시예 10 ~ 12에 따른 형광 자성 나노입자에 대해서 TEM 사진을 촬영해 그 결과를 도 8a(실시예7), 도 8b(실시예10), 도 8c(실시예11) 및 도 8d/도 8e(실시예12)에 나타내었다.

[0168] 도 8a 내지 도 8d를 통해 확인할 수 있듯이, 형광성 쉘부 개수가 증가할수록 나이테와 같이 쉘 내 테두리 윤곽

선이 있음을 확인할 수 있고, 이를 통해서 형광성 쉘부가 멀티레이어를 이루고 있음을 알 수 있다.

[0169] 또한, 도 8e를 통해 확인할 수 있듯이 각각의 쉘에는 자성체에 가까운 쪽이 먼 쪽에 대비해 음영이 옅게 형성된 것을 알 수 있고, 이를 통해 각 쉘의 제1실리카층보다 제2실리카층에 더 높은 농도로 형광성 물질이 도핑된 것을 알 수 있다.

[0171] <실시예 13>

[0172] 실시예1과 동일하게 실시하여 제조하되, 자성체를 다공성 구조로 갖도록 하기 위하여 자성체와 옥산산 및 증류수를 15:25:20 중량비가 되도록 혼합 및 분산시킨 뒤 인큐베이터에서 10분간 반응시켜서 다공성 자성체를 제조했고, 이를 이용해 형광 자성 나노입자를 제조했다. 이때 제조된 다공성 자성체는 입경이 415.4±194.8㎚였다.

[0174] <실시예 14 ~ 15>

[0175] 실시예13과 동일하게 실시하여 제조하되, 자성체에 옥살산의 처리시간을 각각 30분(실시예14) 및 60분(실시예15)으로 변경해 제조된 다공성인 자성체를 이용해 형광 자성 나노입자를 제조했다.

[0177] <실시예 16>

[0178] 실시예13과 동일하게 실시하여 제조하되, 자성체와 형광성 물질의 혼합 중량을 1: 7로 변경해 형광 자성 나노입자를 제조했다.

[0180] <실험예2>

[0181] 실시예13 및 실시예15에서 옥살산을 처리해 제조된 중간물질인 다공성인 자성체 각각에 대해서 SEM 사진을 촬영해 그 결과를 도 9a(실시예13) 및 도 9b(실시예15)에 나타내었다.

[0183] 또한, 실시예13 및 실시예 14에서 중간물질로 다공성인 자성체에 제1실리카층이 형성된 제1입자에 대해서 TEM 사진을 촬영해 그 결과를 도 10a 및 도 10b에 각각 나타내었다.

[0184] 또한, 실시예 16에서 제조된 형광 자성 나노입자에 대해서 TEM 사진을 촬영해 그 결과를 도 11에 나타내었다.

[0185] 또한, 실시예13에서 제조된 형광 자성 나노입자에 대해서 TEM 사진을 촬영해 그 결과를 도 12a 및 도 12b에 나타내었다.

[0187] 도 9a 및 도 9b에서 알 수 있듯이 옥살산인 에칭액으로 처리한 시간이 증가할수록 자성체의 다공질 정도가 심화되는 것을 알 수 있다.

[0189] 또한, 도 10a 및 도 10b를 통해 알 수 있듯이, 다공성인 자성체 표면에 형성된 제1실리카층은 두께가 실시예 13은 약 14.8㎚ 및 실시예 14는 약 33.3㎚로 형성되었고, 외각의 윤곽이 울퉁불퉁하게 형성되어 비표면적이 증가한 것을 확인할 수 있다.

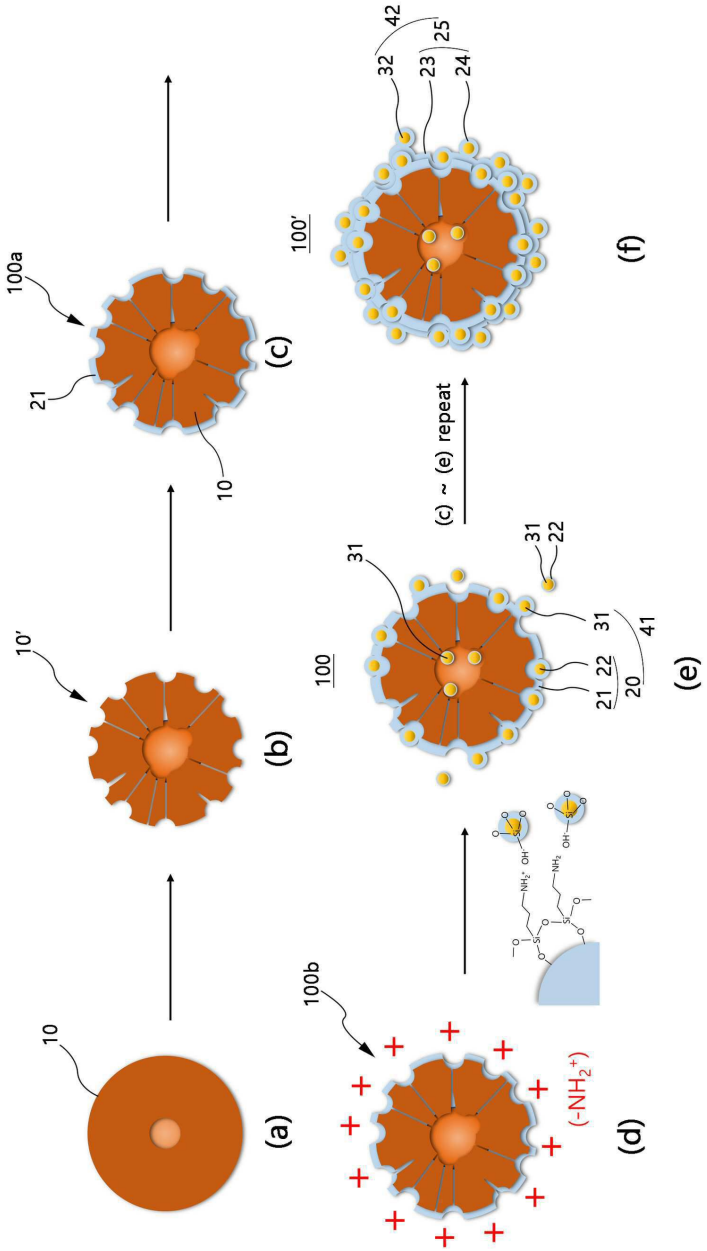
[0191] 또한, 도 11을 통해 알 수 있듯이, 형광성 물질의 함량이 과도하게 투입된 실시예 16의 경우 구현된 형광 자성 나노입자와는 독립적으로 엷은 막이 형성된 것을 확인할 수 있다. 상기 엷은 막은 과도하게 함유된 형광성 물질이 제2실리카 형성성분과 반응해 형성된 것으로서 과도하게 함유된 형광성 물질은 PL 강도 등의 물성 개선에 도움을 주지 못하고, 오히려 별도로 엷은 막을 형성해 균일하고 독립된 형광 자성 나노입자의 수득율을 저해시킬 수 있음을 예상할 수 있다.

[0193] 또한, 도 12a 및 도 12b에 도시된 것과 같이 다공성인 자성체를 통해 구현된 형광 자성 나노입자 역시 크기가 균일하게 구현된 것을 알 수 있다.

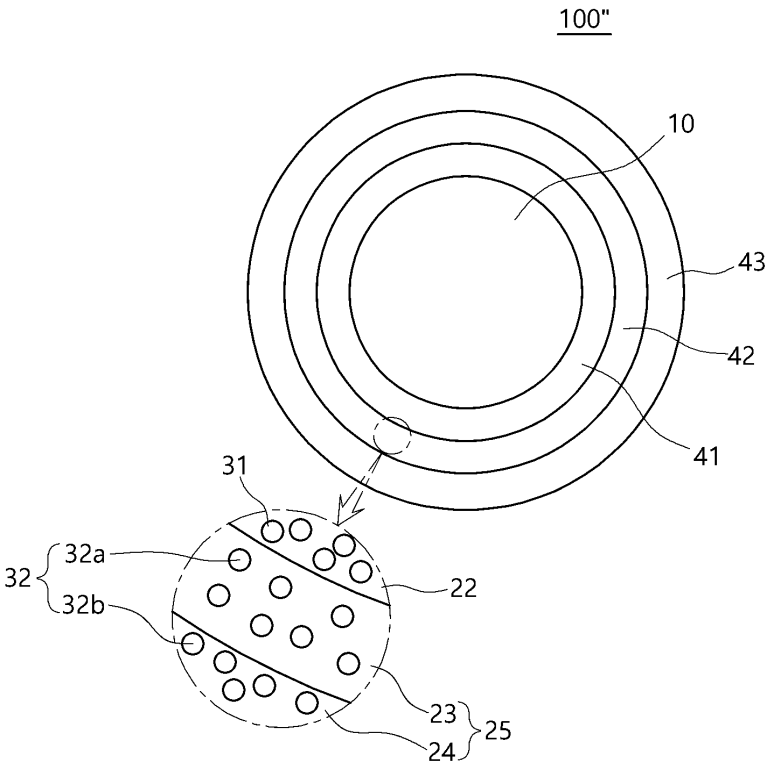
[0195] 이상에서 본 발명의 일 실시예에 대하여 설명하였으나, 본 발명의 사상은 본 명세서에 제시되는 실시 예에 제한되지 아니하며, 본 발명의 사상을 이해하는 당업자는 동일한 사상의 범위 내에서, 구성요소의 부가, 변경, 삭제, 추가 등에 의해서 다른 실시예를 용이하게 제안할 수 있을 것이나, 이 또한 본 발명의 사상범위 내에 든다고 할 것이다.

도면

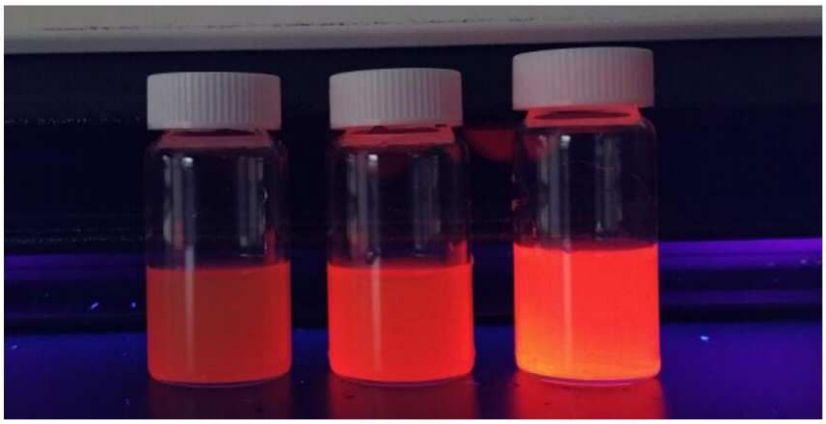
도면1



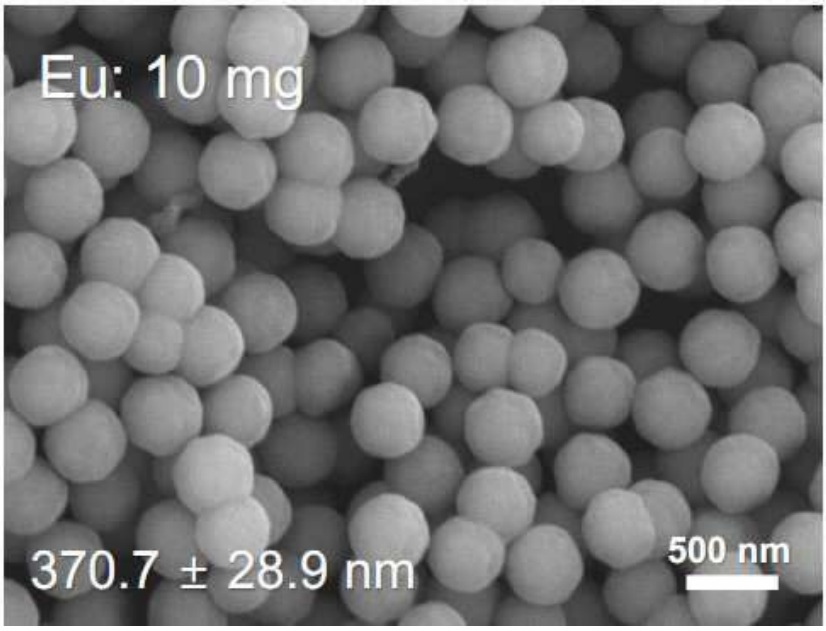
도면2



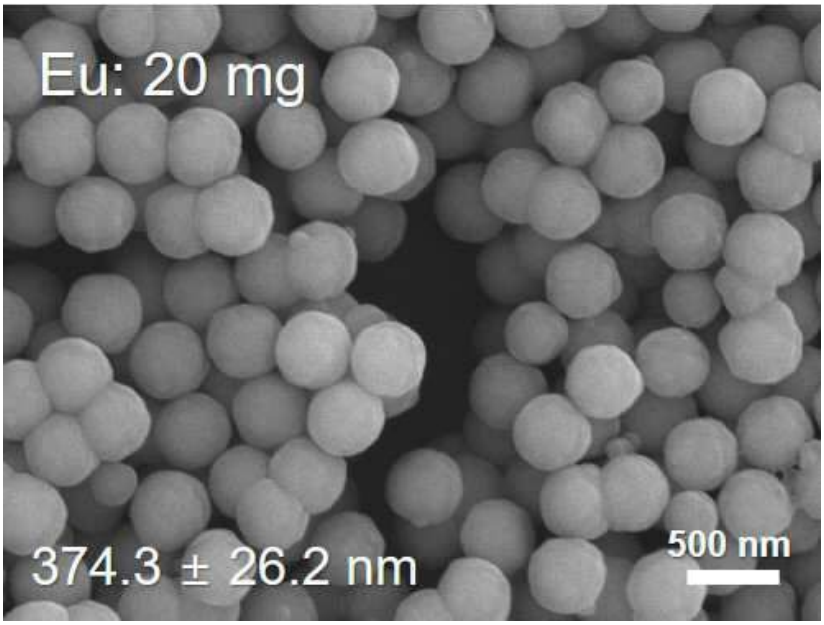
도면3



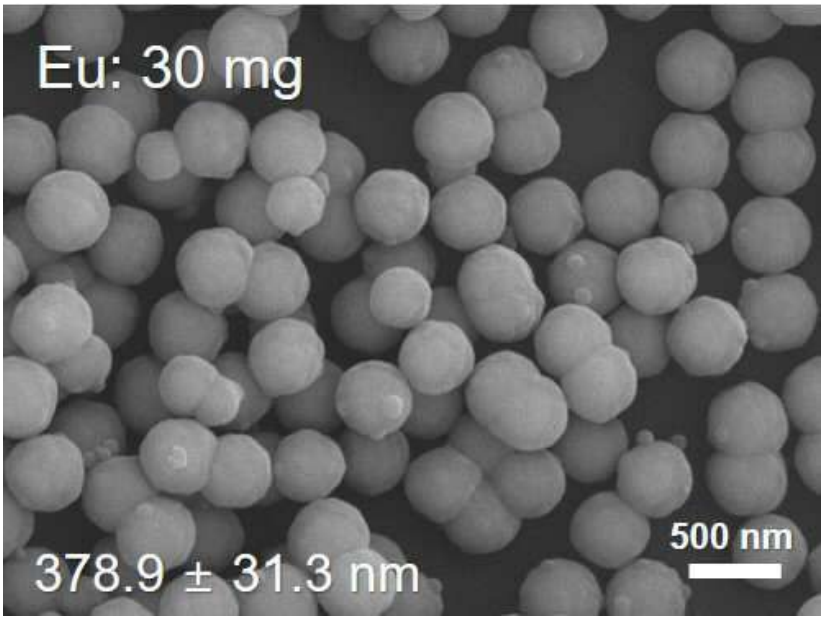
도면4a



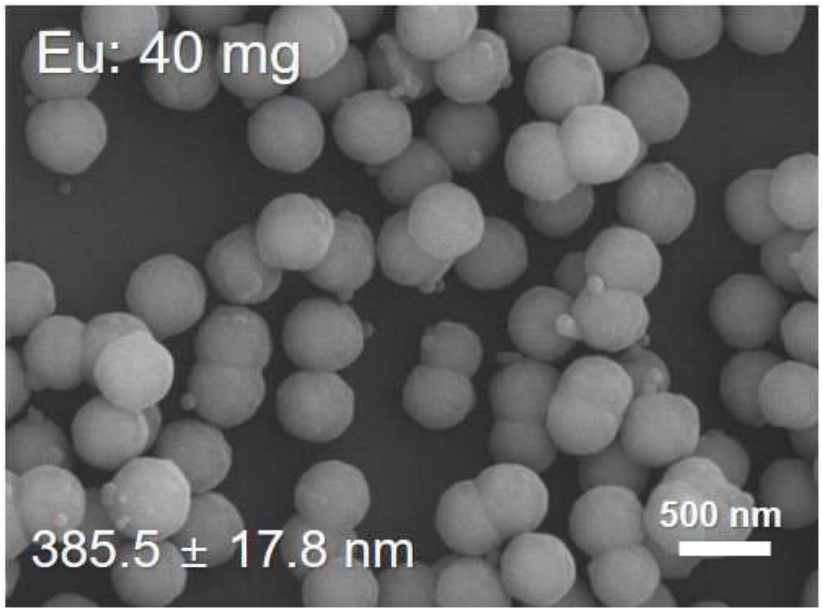
도면4b



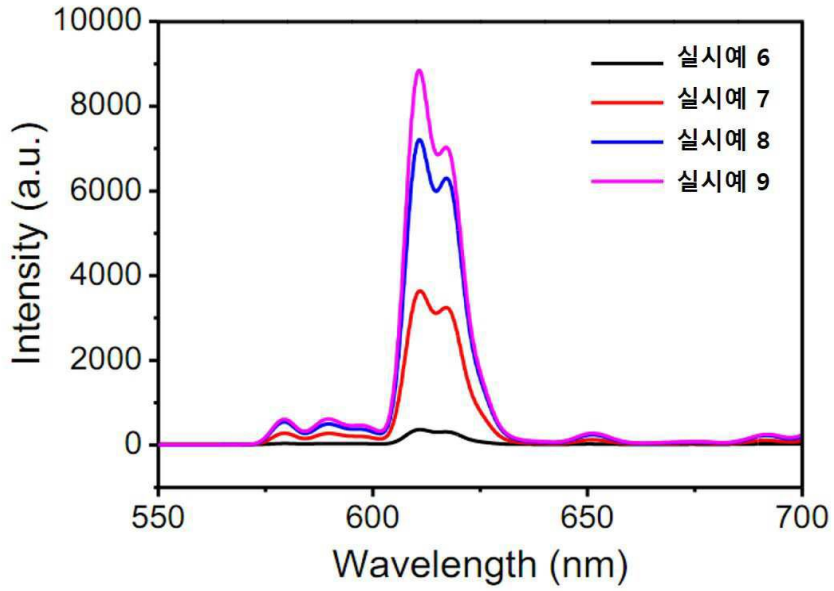
도면4c



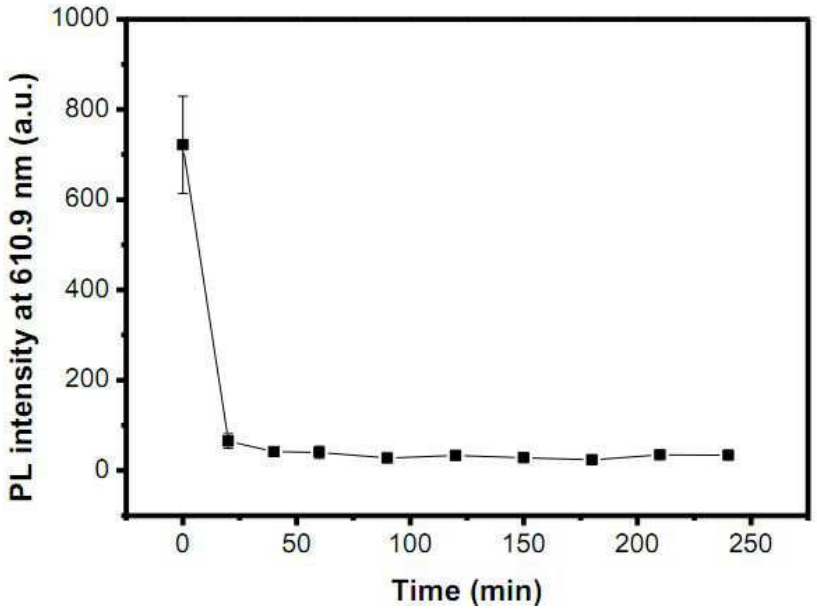
도면4d



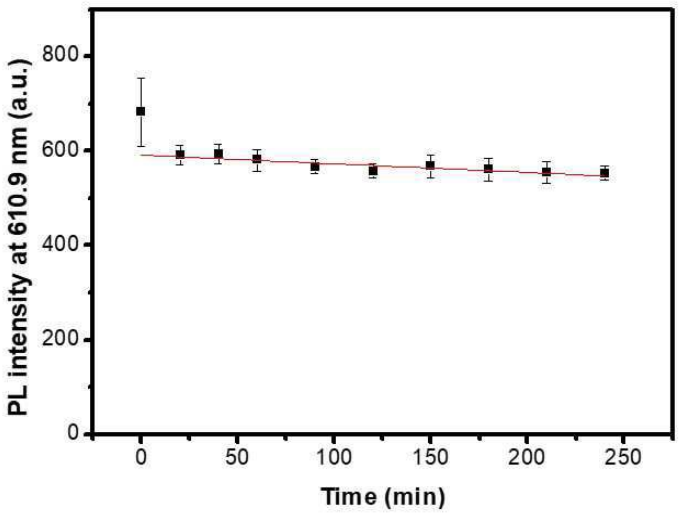
도면5


10000
8000
6000
4000
2000
0
Intensity (a.u.)
550
600
650
700
Wavelength (nm)
실시예 6
실시예 7
실시예 8
실시예 9

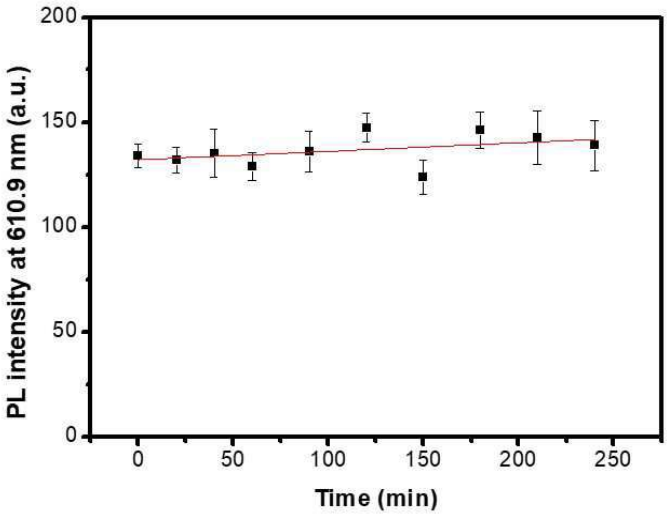
도면6a


1000
800
600
400
200
0
PL intensity at 610.9 nm (a.u.)
0
50
100
150
200
250
Time (min)

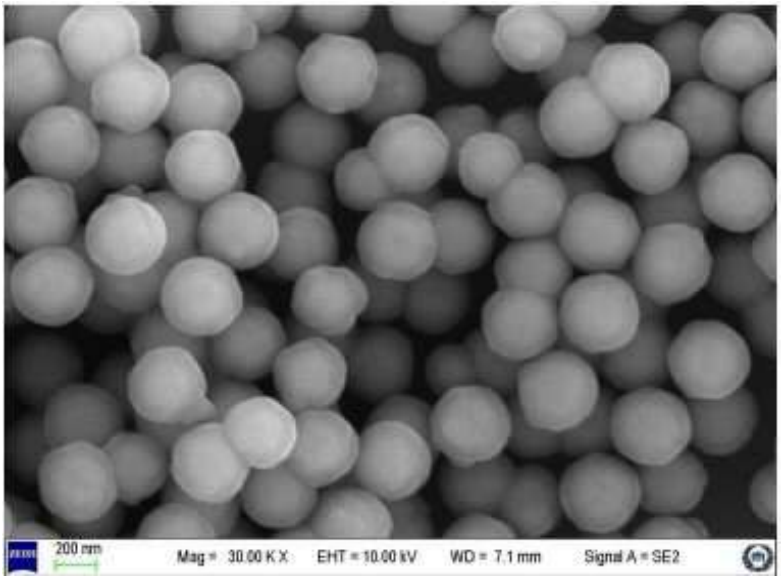
도면6b


PL intensity at 610.9 nm (a.u.)
800
600
400
200
0
0
50
100
150
200
250
Time (min)

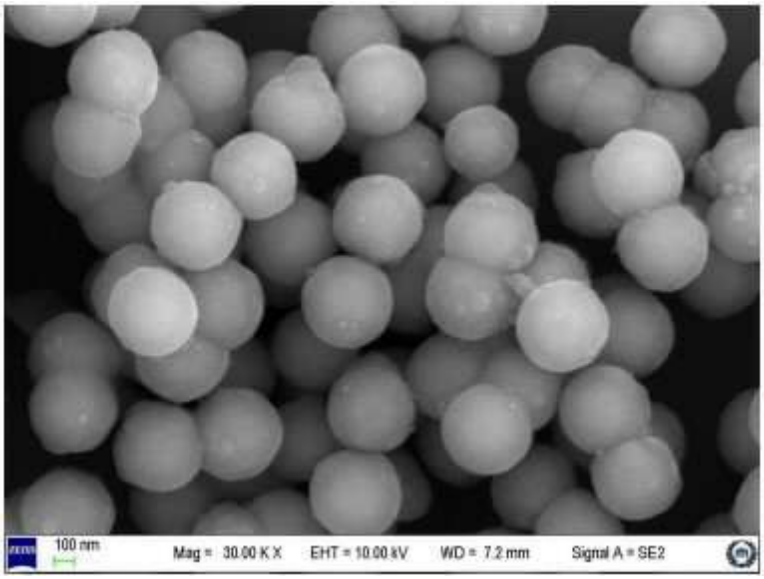
도면6c


PL intensity at 610.9 nm (a.u.)
200
150
100
50
0
0
50
100
150
200
250
Time (min)

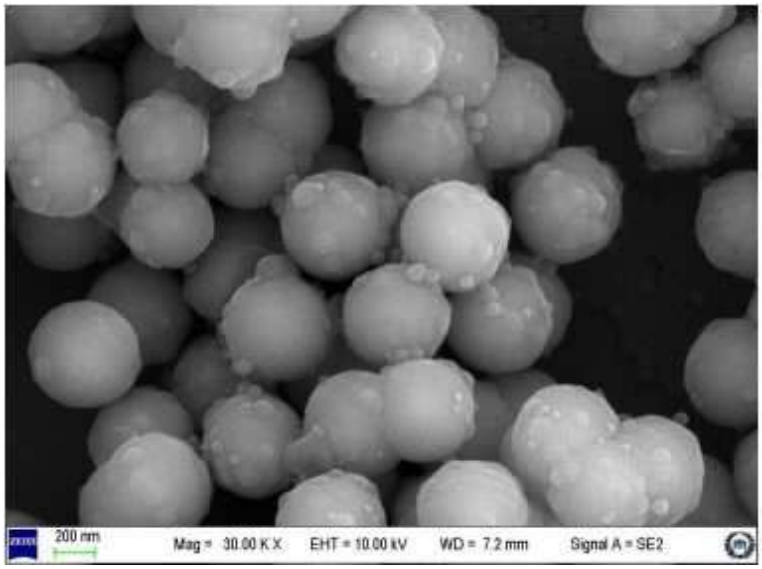
도면7a


200 nm
Mag = 30.00 K X
EHT = 10.00 kV
WD = 7.1 mm
Signal A = SE2

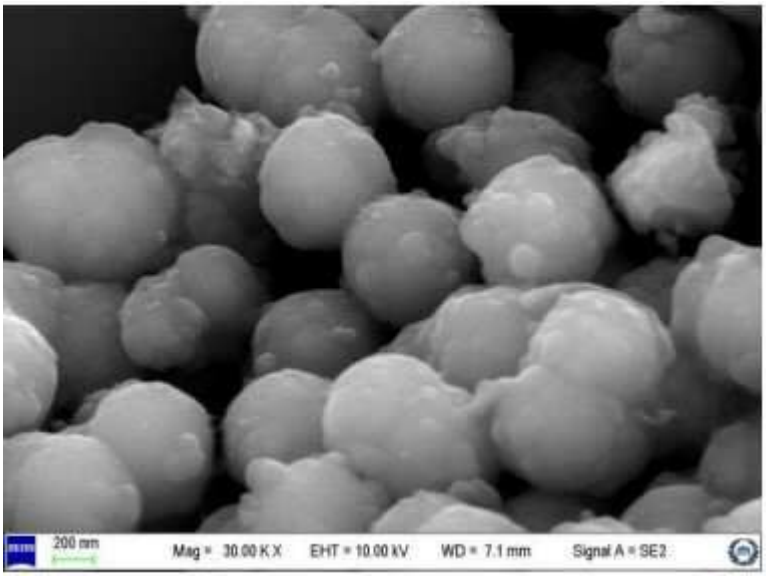
도면7b


100 nm
Mag = 30.00 K X
EHT = 10.00 kV
WD = 7.2 mm
Signal A = SE2

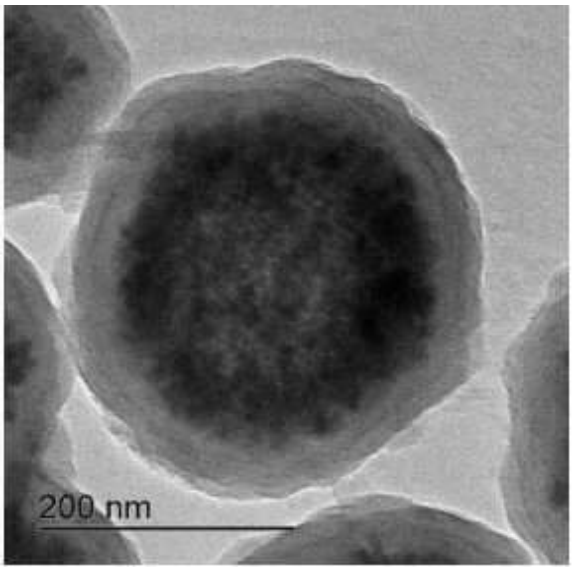
도면7c


200 nm
Mag = 30.00 K X
EHT = 10.00 kV
WD = 7.2 mm
Signal A = SE2

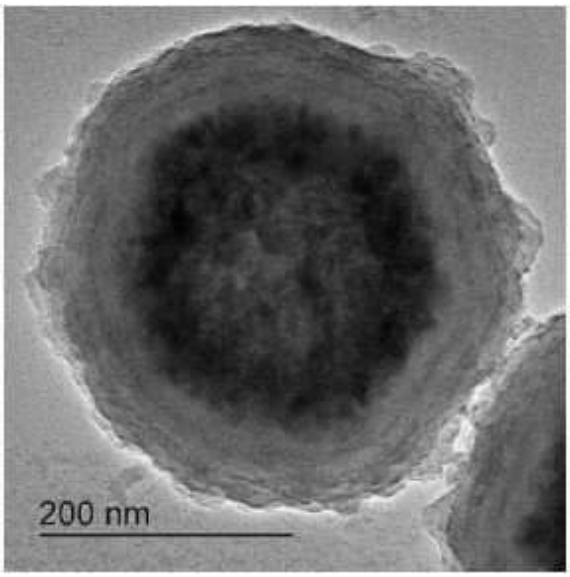
도면7d


200 nm
Mag = 30.00 K X
EHT = 10.00 kV
WD = 7.1 mm
Signal A = SE2

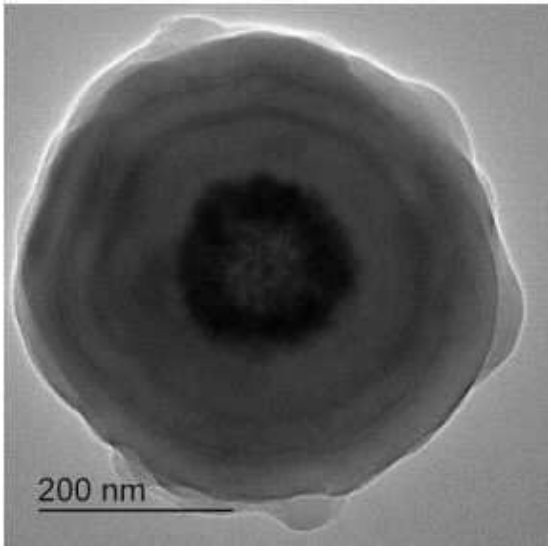
도면8a



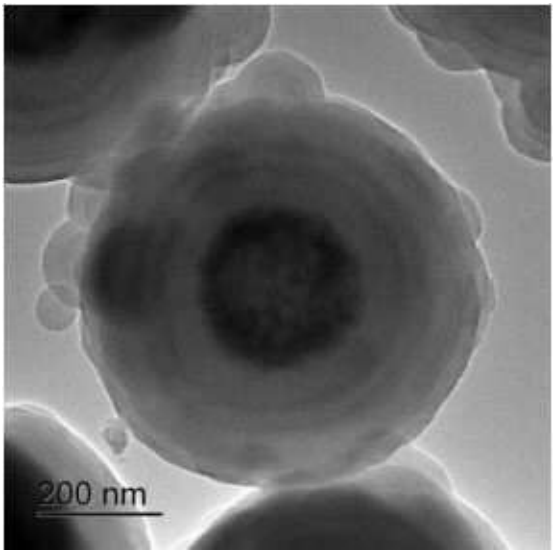
도면8b



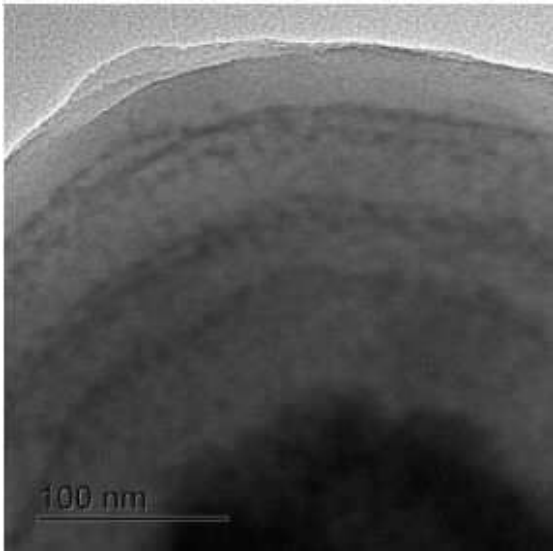
도면8c



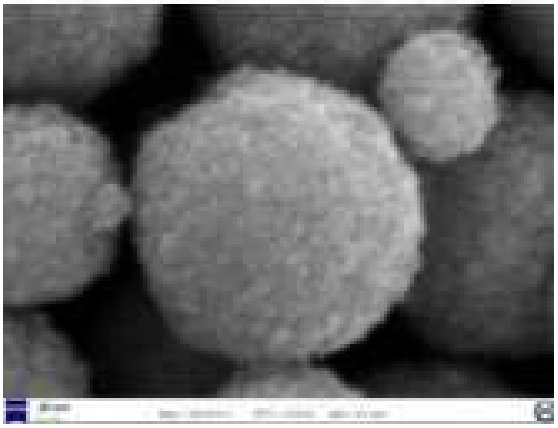
도면8d



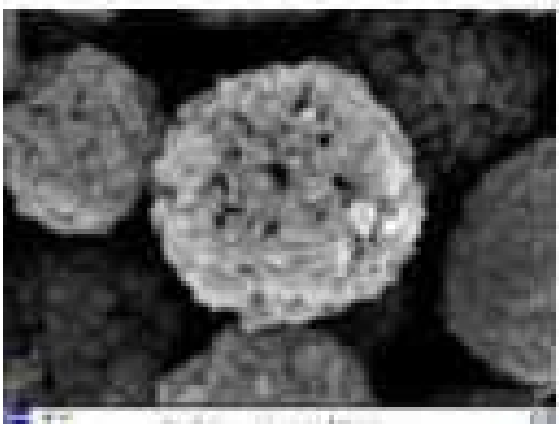
도면8e



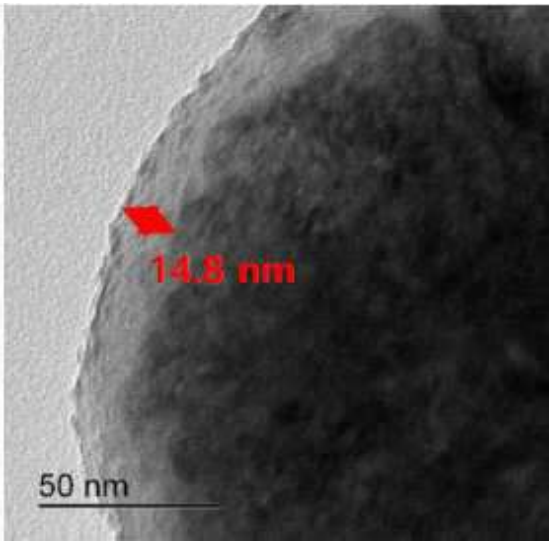
도면9a



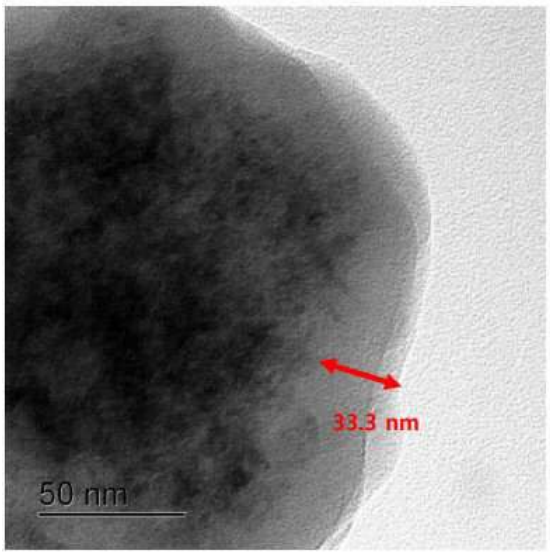
도면9b



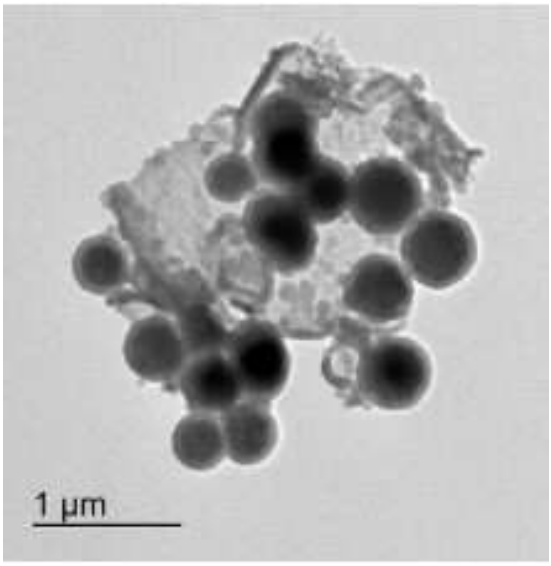
도면10a



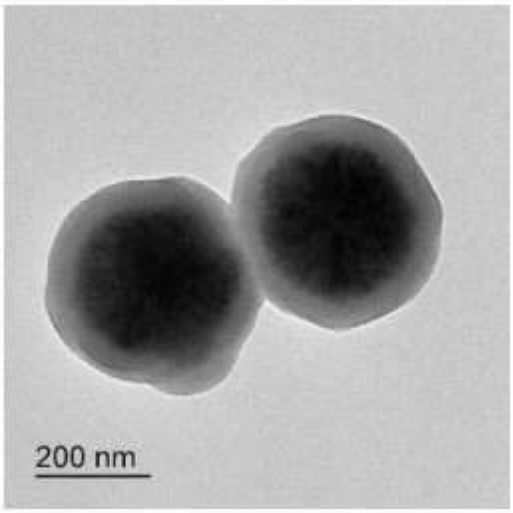
도면10b



도면11



도면12a



도면12b

