



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0072429
(43) 공개일자 2021년06월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C01G 21/00 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)

C01B 33/18 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C01G 21/006 (2013.01)

A61K 9/5115 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0162739

(22) 출원일자 2019년12월09일

심사청구일자 2019년12월09일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

박철민

서울특별시 서대문구 연세로 50 연세대학교 제2공학관 B217호

쿠마르파완

서울특별시 서대문구 연희로10길 29-10, 102호

(74) 대리인

김권석

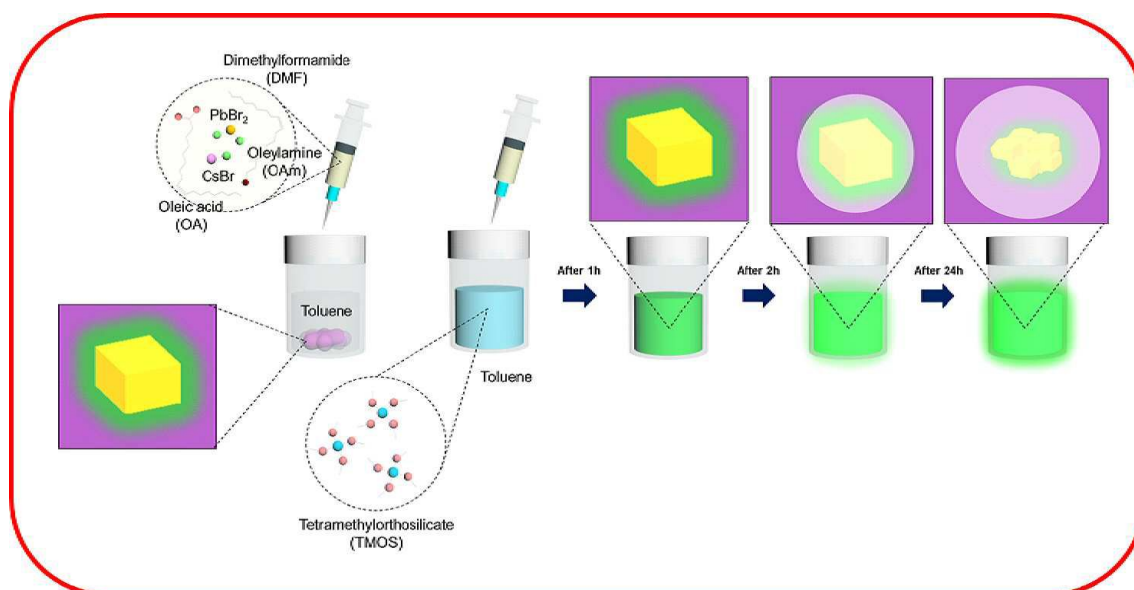
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 할라이드 페로브스카이트 나노 입자 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명에 따른 할라이드 페로브스카이트 나노 입자는 할라이드 페로브스카이트 코어 및 상기 코어를 둘러싸는 셸을 포함하는 코어-셸 구조를 가지고, 상기 셸은 실리카(SiO_2)이며, 본 발명에 따른 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 제조 방법은 할라이드 페로브스카이트 코어 입자를 형성하는 단계 및 상기 코어 입자의 표면 상에 실리카 셸을 형성하는 단계를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C01B 33/18 (2013.01)

C01P 2002/34 (2013.01)

C01P 2004/38 (2013.01)

C01P 2004/64 (2013.01)

C01P 2004/80 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2018111787(1711084452)

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업

연구과제명 [Ezbaro] (총괄/3세부)인공 공감각 일렉트로닉스 플랫폼 개발 (1단계)(2/3)

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교 산학협력단

연구기간 2019.01.16 ~ 2020.01.15

명세서

청구범위

청구항 1

할라이드 페로브스카이트 코어; 및

상기 코어를 둘러싸는 셸을 포함하는 코어-셸 구조를 가지고,

상기 셸은 실리카(SiO_2)를 포함하는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 할라이드 페로브스카이트 코어는 CsPbX_3 이고, X는 F-, Cl-, Br-, I- 또는 이들의 조합인 할라이드 페로브스카이트 나노 입자.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 셸은 9 nm 이상 51 nm 이하의 두께를 가지는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 코어는 입방면체인 할라이드 페로브스카이트 나노 입자.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 코어는 원형인 할라이드 페로브스카이트 나노 입자.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 직경은 70 nm 이상 210 nm 이하인 할라이드 페로브스카이트 나노 입자.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 셸의 표면은 복수의 기공을 포함하는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

나노 프로브로 사용될 수 있는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 셸의 표면이나 내부에 의약품을 부착할 수 있는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자.

청구항 10

할라이드 페로브스카이트 코어 입자를 형성하는 단계; 및

상기 코어 입자의 표면 상에 실리카 셸을 형성하는 단계를 포함하는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 제조 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 할라이드 페로브스카이트 코어 입자를 형성하는 단계는 극성 유기 용매 내에 PbX_2 및 CsX 전구체를 혼합하여 형성하는 전구체 혼합 용액을 준비하는 단계와 상기 전구체 혼합 용액을 유기 용매 내에 혼합하는 단계를 포함하는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 제조 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 극성 유기 용매는 DMF(Dimethylformamide)인 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 제조 방법.

청구항 13

제 10 항에 있어서,

상기 셸을 형성하는 단계는 상기 코어를 포함하는 유기 용매 내에 실리카 전구체를 첨가하는 것을 포함하는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 제조 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 실리카 전구체는 TMOS(tetramethyl orthosilicate)인 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 제조 방법.

청구항 15

제 10 항에 있어서,

상기 실리카 셸의 두께는 상기 코어 입자의 표면 상에 실리카 셸을 형성하는 단계의 반응 시간을 조절하여 제어되는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 소재에 관한 것이며, 더욱 상세하게는 페로브스카이트 결정 구조를 가지는 나노 입자 및 그 의학적 활용에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 페로브스카이트 결정 구조는 칼슘 티타늄 옥사이드($CaTiO_3$)가 갖는 결정 구조를 지칭하며, 일반적으로, ABX_3 의 화학식을 갖는다. 상기 화학식에서, A 및 B는 실질적으로 상이한 크기를 갖는 양이온을 가리키며, X는 A 및 B 양쪽에 결합하는 음이온을 가리킨다. 페로브스카이트 결정 구조를 가지는 나노 입자는 높은 발광 양자 효율(photo-luminescence quantum yield), 자유 캐리어 확산 거리, 전하 이동도, 조절가능한 밴드갭, 상당히 낮은 수준의 깜빡임 현상과 같은 우수한 광학적 및 전자적 특성을 가지기 때문에 최근 바이오 이미징(bio-imaging)과 같은 의학적 활용을 위해 주목받는 소재이다.

[0004] 상기 바이오 이미징은 질병의 진단 또는 치료 기술 개발을 목적으로 꾸준히 연구되는 기술분야로서 지난 수십 년간의 기술적 진보를 거쳐 이미 임상 응용에서 광범위하게 활용되고 있다. 기존의 임상적용 바이오 이미징 기술이 가진 한계점을 보완하기 위한 대체기술 중 하나로 광학 영상(optical imaging)이 제안되었다. 광학 영상은 광을 매개로 하여 표적 생체조직/기관의 영상화를 구현하는 기술로서 주로 비임상 응용에서 활발히 연구되고

있다. 타 바이오 이미징 기술들과 구별되는 광학 영상의 장점은 분자영상 측면에서 찾을 수 있으며, 분자 영상이란 표적 생체조직, 기간 내 질병 특이적 정보를 세포 혹은 분자수준까지 검출하여 영상화하는 기술로 설명될 수 있고, 광학 영상은 다양한 표적에 대해 고해상도 분자영상을 구현할 수 있는 것으로 보고되어 왔다. 즉, 생체조직/기관 내 구조적 변화가 근소하더라도 광학영상 기반 분자영상 기술을 통해 정밀 영상진단이 가능할 수 있다. 광학영상 기반 분자영상에 있어서 생체 내/외 표적과의 직접 혹은 간접 반응을 통해 영상신호를 제공하는 영상프로브(imaging probe)는 분자 영상의 성과를 결정짓는 핵심요소이고, 영상프로브의 성능에 따라 표적에 대한 영상진단 유효성이 결정될 수 있다. 영상프로브의 성능은 생체 내 표적에 대한 선택성/민감성, 출력 영상 신호 강도, 화학적/물리적 안정성, 생체적합성/인체무독성 등 다양한 측면에서 평가될 수 있고, 최근에는 나노 구조를 가지는 나노 프로브가 향상된 감도/분해능의 분자영상 기술을 구현하고 있다. 이러한 나노 프로브의 발전과 함께, 형광 나노 소재에 대한 연구가 활발하다.

[0005] 페로브스카이트 결정구조를 갖는 나노 입자는 할라이드 이온 및 사이즈를 다양화하여, 전체 가시광 영역에 걸쳐 광발광(photoluminescence)을 조절할 수 있고, 깜빡임 현상이 거의 없기 때문에, 상술한 바이오이미징(bio-imaging) 분야로의 응용이 특히 기대되는 소재이다. 더욱이, 페로브스카이트 결정 구조를 가지는 나노 입자는 합성 공정이 비교적 간단하고 경제적으로 유리하다는 측면도 가지고 있기 때문에, 바이오 센싱 등의 의학 분야에서 보다 개발이 기대되는 소재이다.

[0006] 그러나, 상기 다양한 가능성 및 장점에도 불구하고, 페로브스카이트 결정 구조를 가지는 나노 입자를 나노 프로브에 적용하는 경우, 물, 공기 및 극성 용매 내에서 낮은 안정성을 가지며, 용액 내에서 이온 교환 반응이 빠르기 때문에 용액 내 안정성이 확보되지 않는다는 문제점이 있는 실정이다. 따라서, 페로브스카이트 결정 구조를 가지는 나노 입자를 바이오이미징이나 의약품 전달 등의 의학 분야에 적용하기 위해서는 상기 소재를 환경적으로 안정화하기 위한 필요성이 대두된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명이 해결하고자 하는 일 기술적 과제는 오랜 시간 동안 형광 특성을 안정적으로 유지하여 신뢰성이 있는 고해상도 바이오 이미징 결과를 제공할 수 있는 나노 입자를 제공하고자 한다.

[0009] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 기술적 과제는 인체에 무해한 나노 입자를 제공하여 상기 나노 입자가 나노프로브 등의 의학 분야에 적용될 수 있도록 한다.

[0010] 본 발명이 해결하고자 하는 또다른 기술적 과제는 인체에 무해하고 형광 특성을 가지는 나노 입자를 제조하는 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 할라이드 페로브스카이트 코어; 및 상기 코어를 둘러싸는 셸을 포함하는 코어-셸 구조를 가지고, 상기 셸은 실리카(SiO_2)를 포함하는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자가 제공될 수 있다. 상기 할라이드 페로브스카이트 코어는 CsPbX_3 이고, X는 F^- , Cl^- , Br^- , I^- 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 셸은 9 nm 이상 51 nm 이하의 두께를 가질 수 있다. 상기 코어는 입방면체일 수 있다. 상기 코어는 원형일 수 있다. 상기 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 직경은 70 nm 이상 210 nm 이하일 수 있다. 상기 셸의 표면은 복수의 기공을 포함할 수 있다. 나노 프로브로 사용될 수 있다. 상기 셸의 표면이나 내부에 의약품을 흡착할 수 있다.

[0013] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 할라이드 페로브스카이트 코어 입자를 형성하는 단계; 및 상기 코어 입자의 표면 상에 실리카 셸을 형성하는 단계를 포함하는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 제조 방법이 제공될 수 있다. 상기 할라이드 페로브스카이트 코어 입자를 형성하는 단계는 극성 유기 용매 내에 PbX_2 및 CsX 전구체를 혼합하여 형성하는 전구체 혼합 용액을 준비하는 단계와 상기 전구체 혼합 용액을 유기 용매 내에 혼합하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 극성 유기 용매는 DMF(Dimethylformamide)일 수 있다. 상기 셸을 형성하는 단계는 상기 코어를 포함하는 유기 용매 내에 실리카 전구체를 첨가하는 것을 포함할 수 있다. 상기 실리카 전구체는 TMOS(tetramethyl orthosilicate)일 수 있다. 상기 실리카 셸의 두께는 상기 코어 입자의 표면 상에 실리카

셀을 형성하는 단계의 반응 시간을 조절하여 제어될 수 있다.

발명의 효과

- [0015] 본 발명의 일 예에 따른 나노 입자는 광 발광(photoluminescence) 특성 등의 우수한 광학적/전기적 특성을 가지는 페로브스카이트 결정 나노 입자를 통해 초고해상도를 가지는 바이오이미징 기술을 제공할 수 있다.
- [0016] 본 발명의 일 예에 따른 나노 입자는 종래 우수한 광학적 특성과 동시에 독성을 가지는 페로브스카이트 결정 나노 입자를 코어-셸 구조로 구성함으로써, 인체에 무해한 나노 입자를 제공할 수 있다.
- [0017] 본 발명의 일 예에 따른 나노 입자는 다공성 표면을 가지기 때문에, 효율적인 의약품 방출 성능을 갖는 의약품 전달제로서 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 본 발명의 할라이드 페로브스카이트 나노 입자를 제조하는 제조 방법에 대한 개략적인 모식도이다.
- 도 2는 본 발명의 할라이드 페로브스카이트 나노 입자에 대한 TEM 이미지이다.
- 도 3은 본 발명의 할라이드 페로브스카이트 나노 입자에 대한 XPS 그래프이다.
- 도 4는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 발광 특성을 나타내는 스펙트럼이다.
- 도 5는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자와 관련하여, 반응 시간에 따른 PL 강도를 나타내는 그래프이다.
- 도 6은 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 셀 형성 반응 시간에 따른 PL 강도를 나타내는 그래프이다.
- 도 7은 할라이드 페로브스카이트 나노 입자를 수용액 내에 분산한 용액의 사진이다.
- 도 8은 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 생체 친화성을 나타내는 그래프이다.
- 도 9는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 세포내이입 과정을 나타내는 개략적인 모식도이다.
- 도 10은 공초점 현미경의 형광 이미지이다.
- 도 11은 할라이드 페로브스카이트 나노 입자-Dox 복합체가 의약품을 방출하는 과정을 개략적으로 나타내는 모식도이다.
- 도 12는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 SEM 이미지(a)와 고해상도 이미지(b)이다.
- 도 13은 할라이드 페로브스카이트 나노 입자-Dox 복합체로부터 의약품이 방출되는 방출량을 나타내는 그래프이다.
- 도 14는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자-Dox 복합체의 농도 변화에 따른 세포 생존율을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다.
- [0021] 본 발명의 실시예들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위하여 제공되는 것이며, 하기 실시예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 오히려, 이들 실시예는 본 개시를 더욱 충실하고 완전하게 하고, 당업자에게 본 발명의 사상을 완전하게 전달하기 위하여 제공되는 것이다.
- [0022] 또한, 도면에서 각 층의 두께나 크기는 설명의 편의 및 명확성을 위하여 과장된 것이며, 도면상에서 동일 부호는 동일한 요소를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "및/또는"은 해당 열거된 항목 중 어느 하나 및 하나 이상의 모든 조합을 포함한다.
- [0023] 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시예를 설명하기 위하여 사용되며, 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥상 다른 경우를 분명히 지적하는 것이 아니라면, 복수의 형

태를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 경우 "포함한다(comprise)" 및/또는 "포함하는(comprising)"은 언급한 형상들, 숫자, 단계, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재를 특정하는 것이며, 하나 이상의 다른 형상, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 그룹들의 존재 또는 부가를 배제하는 것이 아니다.

- [0024] 이하, 본 발명의 실시예들은 본 발명의 이상적인 실시예들을 개략적으로 도시하는 도면들을 참조하여 설명된다. 도면들에 있어서, 예를 들면, 부재들의 크기와 형상은 설명의 편의와 명확성을 위하여 과장될 수 있으며, 실제 구현시, 도시된 형상의 변형들이 예상될 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시예는 본 명세서에 도시된 부재 또는 영역의 특정 형상에 제한된 것으로 해석되어서는 아니 된다.
- [0025] 본 발명의 일 예에 따른 나노 입자는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자이다. 일반적으로, 할라이드 페로브스카이트 나노 입자는 AMX_3 의 형태를 가지며, 여기서, A는 유기 암모늄, 예를 들어, $CH_3NH_3^+$ 또는 알칼리 금속 양이온, 예를 들어, Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ 이고, M은 2가의 금속 양이온, 예를 들어, Mg^{2+} , Mn^{2+} , Pb^{2+} , Sn^{2+} , Zn^{2+} 이고, X는 할라이드 음이온, 예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^- 인 나노 입자를 의미한다.
- [0026] 보다 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 입자는 AMX_3 형태인 페로브스카이트 결정구조를 가지며, 여기서, A는 세슘 이온(Cs^+), M은 납 이온(Pb^{2+}), X는 할라이드 음이온, 예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^- 인 납 할라이드 페로브스카이트 나노 입자로서, $CsPbX_3$ 로 표현되는 나노 입자이다.
- [0027] 통상적으로, 할라이드 페로브스카이트 나노 입자는 우수한 발광 양자 효율을 가지기 때문에, 광전지 및 발광 용도에 특히 적합한 것으로 알려져 있지만, 수분, 열 및 빛에 대하여 낮은 안정성을 가지는 문제점이 있다. 이러한 낮은 안정성으로 인해, 의학 분야 등으로서 사용이 제한되고 있는 실정이다.
- [0028] 본 발명의 일 예에 따른 나노 입자인 $CsPbX_3$ (X는 F^- , Cl^- , Br^- 또는 I^-)로 표현되는 페로브스카이트 나노 입자의 경우, 무기(inorganic) 페로브스카이트 나노 입자이며, Cs^+ 이온을 포함하고 있기 때문에, 유기-무기 페로브스카이트 나노 결정에 비해 수분, 열 및 빛에 대하여 안정성을 개선시킬 수 있다. 하지만, $CsPbX_3$ (X는 F^- , Cl^- , Br^- 또는 I^-) 나노 입자는 시간이 지남에 따라 공기 중의 수분에 의해 가수 분해되거나 입자 간 응집(aggregation)이 발생하는 등의 입자 안정성 문제가 여전히 존재한다.
- [0029] 따라서, 본 발명자는 수분, 열 및 빛에 대한 열화 특성을 개선하고, 세슘이나 납 원소로부터 기인하는 나노 입자의 독성을 제거하기 위하여, 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 표면에 반응성이 낮고, 방수성(water-resistant)을 갖는 소재를 코팅하는 노력을 하였다. 예를 들어, 본 발명자는 상기 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 표면을 TiO_2 나 Al_2O_3 화합물로 코팅해보았으며, 코어의 표면을 코팅한 후, 할라이드 페로브스카이트 결정 나노 입자의 발광 효율(luminescence efficiency)이 저하되는 것을 확인하였다. 다음, 본 발명자는 상기 할라이드 페로브스카이트 표면을 poly(methyl methacrylate)(PMMA), polyhedral oligomeric silsesquioxane(POSS) 및 polystyrene(PS)인 폴리머로 코팅해보았으나, 코팅 공정 중 마이크론 단위의 콜로이드를 사용하는 경우 나노 입자가 상기 콜로이드 내에서 불규칙하게 함침되는 등 나노 입자의 코팅 안정성이 보장되지 않는 문제가 발생되었다.
- [0030] 따라서, 본 발명자는 연구를 거듭한 결과, 할라이드 페로브스카이트 결정 구조를 가지는 나노 입자의 표면 상에 SiO_2 화합물을 코팅하여, 할라이드 페로브스카이트 나노 입자를 코어로 하고, 상기 코어 상에 실리카를 셸로 하는, 코어-셸 구조를 가지는 나노 입자를 제공한다. 상기 나노 입자는 광발광 수율(photoluminescence yield)의 저하없이 수분, 열 및 빛에 대한 안정성을 개선하고, 독성을 제거하여 생체 친화적인 특성을 가진다.
- [0031] 본 발명에 따른 나노 입자의 일 실시예로서, $CsPbBr_3$ 로 표현되는 할라이드 페로브스카이트 나노 입자의 표면에 SiO_2 화합물을 코팅한 구조를 가지는 나노 입자를 구체적으로 설명한다. 상기 할라이드 페로브스카이트 나노 입자에서 당업자가 Br 원소 이외에 기타 할로젠 원소로 치환할 수 있음은 물론이다.
- [0032] 이하에서는, 상술한 코어-셸 구조를 가지는 나노 입자를 합성하는 일 방법을 상세히 설명하며, 본 발명의 나노 입자가 후술하는 방법에 의하여만 제조되는 것이 아님은 물론이다. 도 1은 본 발명의 코어-셸 구조를 가지는 나노 입자 중 $CsPbBr_3$ 할라이드 페로브스카이트 나노 입자를 코어로 하고, 그 코어를 감싸는 실리카(SiO_2)를 셸로 하는 나노 입자를 제조하는 일 방법을 설명한다. 도 1을 참고하면, 올레산(oleic acid) 및 옥틸아민(octylamine)의 존재 하에서, DMF(dimethylformamide)에 용해된 $PbBr_2$ 및 $CsBr$ 전구체를 포함하는 용액(전구체 혼합 용액)을 유기 용매인 톨루엔(toluene) 안으로 투입하고, 이 경우, 전구체 혼합 용액이 톨루엔 내에서 약 1500rpm의 빠른 속도로 혼합되도록 한다. 그 결과, 상기 톨루엔 용매 내에서 $PbBr_2$ 및 $CsBr$ 전구체로부터 $CsPbBr_3$ 의 페로브스카이트 나노 결정 입자가 곧바로 형성되며, 무색의 톨루엔이 노란색으로 변화하는 것으로부터, 톨루엔 내에서 $CsPbBr_3$ 페로브스카이트 결정 나노 입자가 형성된 것을 확인할 수 있다. 이 후, 실리카 전

구체의 일종인 tetramethyl orthosilicate(TMOS)를 페로브스카이트 나노 결정 입자가 존재하는 톨루엔 내에 용해하여, 상기 CsPbBr₃ 페로브스카이트 결정 나노 입자의 표면 상에 실리카 화합물이 코팅되도록 한다. 상기 TMOS는 가수 분해로 인해 톨루엔 내에서 올리고머를 형성하며, 이렇게 형성된 TMOS 올리고머는 CsPbBr₃ 페로브스카이트 나노 결정의 표면 상에 흡착되는 경향이 있다. 그 결과, CsPbBr₃ 페로브스카이트 나노 결정의 표면 상에 SiO₂ 화합물이 코팅된 코어-셸 구조를 가지는 페로브스카이트 결정 나노 입자가 형성되는 것이다. 이 경우, 상술한 바와 같이 형성된 코어-셸 구조의 나노 입자에서, 상기 나노 입자와 톨루엔 용액 내 포함된 TMOS 간의 반응 시간이 증가할수록 상기 나노 입자의 셸 두께가 증가하는 것을 알 수 있다. 이로부터, 코어-셸 구조의 나노 입자의 셸 두께를 증가시키기 위해서는 셸을 형성하는 반응 시간을 증가시킬 필요성이 있다는 것을 알 수 있다.

[0033] 상술한 바와 같이, 본 발명의 코어-셸 구조를 가지는 나노 입자에서 반응 시간을 통해 셸의 두께를 제어할 수 있으며, 상기 실리카 셸의 두께는 비제한적인 예로서 9 nm 이상 51nm 이하인 것이 바람직하다. 상기 셸의 두께가 9nm 보다 얇은 경우, 코어인 할라이드 페로브스카이트 입자의 표면을 전체적으로 균일하게 코팅하기에 공정 상 어려움이 있으며, 상기 셸의 두께가 51nm 보다 두꺼운 경우, 코어-셸 입자의 크기가 증가하게 되어, 이들 나노 입자의 콜로이드 용액의 안정성이 감소될 수 있으며, 이러한 콜로이드 용액 안정성의 감소는 다양한 응용에 이들 나노 입자의 사용을 제한할 수 있는 문제가 있어 바람직하지 않기 때문이다. 또한, 상기 코어-셸 구조의 나노 입자는 나노 입자의 전체를 기준으로 70 내지 210nm의 직경을 가지는 것이 바람직하며, 상기 코어-셸 구조의 나노 입자의 입경이 70nm 보다 작은 경우, 나노 입자 주위에 SiO₂ 셸이 형성되지 않기 때문에 광 발광 방출 강도 및 안정성이 낮은 문제가 있으며, 210nm 보다 큰 경우, 용액 형태에서 콜로이드 안정성이 낮은 문제가 우려되기 때문이다.

[0034] 보다 구체적으로 본 발명의 코어-셸 구조의 나노 입자를 설명하기 위하여, 도 2를 참고한다. 도 2는 본 발명의 일 실시예로서 CsPbBr₃ 페로브스카이트 나노 입자를 코어로 하고, 상기 코어를 감싸는 실리카를 셸로 하는 나노 입자 (실시예 1)의 미세 구조 TEM 이미지이다. 도 2를 참고하면, 도 2의 그림 (i)은 실시예 1의 나노 입자 중 CsPbBr₃ 코어에 대한 미세 이미지이고, 도 2의 그림 (ii-v)의 각각은 도 1을 통해 상술한 것과 같이 셸을 형성하는 반응시간을 1 시간, 2 시간, 3 시간 및 24 시간으로 증가시킨 경우, 실시예 1의 나노 입자에 대한 미세 이미지이다. 먼저, 도 2의 그림(i)을 참고하면, 코어인 CsPbBr₃ 페로브스카이트 결정 구조의 코어는 입방 정계의 결정 격자 구조를 가지며, 모서리의 길이가 약 60 nm 내지 80 nm 인 것을 확인할 수 있다. 다음, 도 2의 그림(ii-v)을 참고하면, 반응시간을 증가시키는 것에 비례하여 CsPbBr₃ 코어를 둘러싸는 SiO₂ 셸의 두께가 증가되는 것을 확인할 수 있다. 이와 같이, 셸 두께가 시간이 경과함에 따라 증가하는 이유는 CsPbBr₃ 코어의 표면 상에 실리카 전구체인 TMOS 올리고머의 흡착이 증가하기 때문인 것으로 예상된다. 도 2의 그림(vi)은 반응 시간에 따른 실리카 셸 두께의 변화를 나타내는 그래프이고, 반응 시간이 경과함에 따라 실리카 셸 두께가 점진적으로 증가하는 것이 확인된다.

[0035] 다음, 실시예 1의 나노 입자의 특성을 보다 자세히 확인하기 위하여, 실시예 1의 나노 입자 표면에 대한 원자 성분을 알 수 있는 XPS 그래프를 참고한다. 도 3은 실시예 1의 나노 입자에 대한 XPS 그래프이며, 도 3의 그림 (i)을 참고하면, 실시예 1의 나노 입자 내 Cs, Pb, Br, Si 및 O 원소가 서로 화학 결합된 상태임을 확인할 수 있다. 다음, 도 3의 그림(ii-vi)를 참고할 때, 실시예 1의 나노 입자 내에 각각 Cs, Pb, Br, Si 및 O 원소가 표면 상에 존재하는 것을 확인할 수 있다.

[0036] 본 발명자는 상기 실시예 1(CsPbBr₃ 코어 기반 실리카 셸을 가지는 코어-셸 구조의 나노 입자)의 자외선-가시광선 흡광도 및 발광 특성을 확인하고자 한다. 실시예 1의 발광 특성이 셸을 형성하기 이전 상태의 코어 입자와 대비하여 저하되지 않는 점을 명확히 하기 위하여, 참고예 1(셸을 포함하지 않는 CsPbBr₃ 페로브스카이트 결정 나노 입자)와 실시예 1의 광학적 특성을 대비한다. 이와 관련하여, 도 4는 참고예 1에 따른 나노 입자의 발광 특성을 나타내는 스펙트럼이며, 도 4를 참고하면, CsPbBr₃ 페로브스카이트 나노 입자는 밝은 형광 녹색의 파장에서 피크가 증가한다. 이러한 결과와 마찬가지로, 상기 참고예 1의 나노 입자를 톨루엔 내 분산시킨 용액도 밝은 형광 녹색을 구현한다. 이와 관련하여, 도 5는 실시예 1에 따른 나노 입자에서, 반응시간을 변경함에 따라 형성되는 각각의 나노 입자에 대한 PL 강도를 나타내는 스펙트럼이다. 도 5를 참고하면, 반응 시간을 1시간, 2시간, 3시간, 6시간, 12시간 및 24시간으로 증가시켜서 셸 두께를 두껍게 할수록 실시예 1의 나노 입자의 PL강도가 증가하는 것으로부터, 셸의 두께가 두꺼워질수록 발광 특성이 증가하는 것을 알 수 있다. 마찬가지로, 도 6은 나노 입자의 셸 형성 반응 시간에 따른 PL강도를 나타내는 그래프이며, 도 5에서 확인한 것과 마찬가지로, 실리카 셸 두께를 증가시킬수록 나노 입자의 발광 강도가 증가하는 것을 알 수 있다. 이와 같이, 실시예 1의 나노 입자의 실리카 셸의 두께를 증가시킬수록 나노 입자의 발광 특성이 향상되는 다양한 이유를 고려

해 볼 수 있다. 예를 들어, CsPbBr₃ 페로브스카이트 결정 구조를 가지는 코어의 표면이 실리카로 코팅되면서 상기 코어의 표면에 형성되었던 표면 트랩(surface trap)이나 결함(defect)등이 제거되어, 나노 입자의 표면 안정화(surface passivation)가 이루어진 것을 예상할 수 있다. 또다른 예상되는 이유로서, 도 2에서 관찰한 것과 같이, 반응 시간이 증가됨에 따라 코어의 직경이 점차 작아지는 경향이 있으며, 형광 특성을 발현하는 코어 입자의 직경이 작아지면서, 발광 강도가 증가한 것일 수 있다고 판단한다. 또한, 도 7은 실시예 1의 나노 입자를 분산한 용액과 관련하여, 반응 시간에 따른 나노 입자의 발광색의 변화를 정성적으로 나타내는 그림이며, 도 7을 참고하면, 실리카 쉘 두께가 증가할수록 나노 입자의 발광 강도가 오히려 개선되는 것을 확인할 수 있다. 따라서, 도 4 내지 도 7로부터, 본 발명의 코어-쉘 구조를 가지는 나노 입자는 쉘 형성 이전의 코어 입자의 발광 특성을 저하하지 않고, 오히려 개선시키는 것이 명확하며, 이를 통해, 본 발명의 코어-쉘 구조를 광학/전자 분야에 충분히 적용할 수 있는 점이 확인된다.

[0038] 본 발명의 나노 입자의 발광 특성에 기초하여, 상기 나노 입자를 바이오이미징 등의 의학 분야에 적용하기 위해서는 상기 나노 입자가 생체 친화적인 특성을 가지는 것이 필수적이다. 따라서, 이하에서는 본 발명의 나노 입자를 의학 분야에 적용할 수 있는 생체 친화적인 특성을 자세하게 설명한다.

[0039] 본 발명의 나노 입자에서 코어로 활용되는 할라이드 페로브스카이트 입자는 Cs원소나 Pb원소를 포함하기 때문에 독성을 가지는 입자로서 알려져 있으나, 상술한 바와 같이, 상기 코어의 표면 상에 실리카 쉘을 코팅할 경우, 발광 특성을 개선할 수 있을 뿐만 아니라, 후술하는 것과 같이, 독성을 제거할 수 있다.

[0040] 이와 관련하여, 도 8은 본 발명의 나노 입자의 생체 친화성을 확인하는 그래프이다. 참고로, 생체 친화성을 확인하기 위해 실험한 나노 입자는 상술한 실시예 1의 나노 입자로서, CsPbBr₃ 페로브스카이트 나노 입자를 코어로 하고, 상기 코어의 표면 상에 실리카 쉘을 포함하는 코어-쉘 구조의 나노 입자이며, 구체적으로, 상기 실리카 쉘을 형성하기 위한 반응시간을 12시간으로 한 나노 입자(실시예 1-1)이다. 보다 상세하게는, 도 8은 본 발명의 상기 실시예 1-1인 나노 입자의 농도를 0(할라이드 페로브스카이트 나노 입자가 포함되지 않은 경우)로부터 25 μ g/mL 범위까지 증가시키면서 세포 생존율(cell viability)을 확인한 그래프이며, 보다 구체적으로 설명하면, 헬라 세포(Hela cell)를 본 발명에 따른 나노 입자에 소정의 시간 동안 노출시킨 후, cell counting 키트(CCK-8 assay)를 이용하여 헬라 세포의 세포 생존율을 확인한 것이다. 도 8을 참고하면, 전체 농도의 범위에 걸쳐서 24시간 및 48시간이 경과한 후에도 세포 생존율이 저하되지 않는 것을 확인할 수 있다. 도 8의 결과를 통해, 독성을 가지는 CsPbBr₃ 페로브스카이트 나노 입자의 표면 상에 실리카 쉘을 코팅한 본 발명의 나노 입자가 생체 친화성을 갖는 것이 확인될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 나노 입자가 우수한 발광 특성과 동시에 우수한 생체 친화성을 가진다. 따라서, 본 발명의 나노 입자는 세포와 결합하여 영상신호를 보내고, 생체 내 세포의 움직임을 관찰하기 위한 신호를 제공할 수 있는 나노 프로브(nano probe)로 활용될 수 있는 것이다.

[0041] 다음, 본 발명의 나노 입자를 의약품 전달제(drug delivery)로 활용하는 가능성에 대하여 구체적으로 설명한다. 본 발명의 나노 입자를 의약품 전달제로 활용하기 위해서는, 형광 발광 특성을 가지는 입자가 독성없이 우수한 세포 투과성(cellular permeability)을 가지는 것이 중요하기 때문에, 이하에서는 본 발명의 나노 입자의 세포 투과성에 대하여 설명한다.

[0042] 도 9는 본 발명의 코어-쉘 구조를 가지는 나노 입자가 세포 내로 세포내이입(endocytosis)되는 과정을 나타내는 개략적으로 나타낸 모식도이고, 도 9를 참고하면, 본 발명의 나노 입자는 헬라 세포의 세포질 내로 안정적으로 함입되고, 세포질 내에서 안정적으로 위치된다. 보다 구체적으로 세포 투과성을 확인하기 위해, 도 10을 참고한다. 도 10은 공초점 현미경의 형광 이미지이고, 도 10을 참고하면, 헬라 세포에 노출된 본 발명의 나노 입자(실시예 1-1)는 488nm 파장의 여기 광(excitation light)에서 녹색 형광을 발광한다 (도 10의 두번째 nanocrystal 이미지 참조). 이러한 나노 입자의 이미지를 공초점 현미경을 통해 확인한 헬라 세포의 이미지(도 10의 첫번째 DAPI 이미지 참조)와 병합할 경우, 그 위치를 기준으로 본 발명의 나노 입자가 상기 헬라 세포의 세포질 내에 안정적으로 위치된 것을 확인할 수 있다 (도 10의 세번째 Merge 이미지 참조). 이러한 도 10의 결과로부터, 본 발명의 나노 입자가 세포질 내로 안정적으로 투과될 수 있는 것을 알 수 있다.

[0043] 다음, 본 발명의 나노 입자가 의약품을 로딩(loading)하였을 경우에 세포 내로 투과하는 특성을 설명한다. 본 발명의 나노 입자를 의약품 전달제로 활용하기 위한 가능성을 확인하기 위해, 대표적인 항암제인 독소루비신(Doxorubicin, Dox)을 나노 입자에 적용하였으나, 본 발명의 나노 입자가 전달할 수 있는 의약품의 종류는 제한되지 않는다.

[0044] 도 11은 독소루비신을 로딩한 나노 입자(나노 입자-Dox 복합체)가 세포 내로 인입되어 의약품을 방출하는 과정을 개략적으로 나타내는 그림이며, 도 11에 예시된 메커니즘은 나노 입자에 로딩되지 않은 단독의 독소루비신(Free Dox)이 세포 내로 인입되는 메커니즘과 상이하다. 나노 입자-Dox 복합체는 세포내이입(endocytosis)을 통해 세포질 내로 이동하는 반면, 나노 입자에 흡착되지 않은 Free Dox는 확산(passive diffusion)의 수동 수송을 통해 이동하고, 확산에 의한 이동은 나노 입자-Dox 복합체의 세포내이입을 통한 이동에 비해 그 속도가 빠르기 때문에, 의약품을 세포 내에서 장시간 머무르도록 하는 데 한계가 있으며, 복용 횟수를 줄이는데 한계가 있을 수 있다.

[0046] 한편, 본 발명의 나노 입자(실시예 1-1)에 Dox를 로딩하기 위하여, 1시간, 3시간, 12시간 및 24시간에 걸친 반응 시간을 통해 나노 입자의 표면 상에 Dox가 흡착되도록 하고, 그에 따른 약물 봉입률(encapsulation efficiency)을 측정한다. 하기의 표 1은 반응 시간과 그에 따른 약물 봉입률을 나타내며, 상기 표 1의 약물 봉입률은 초기 약물 사용량 대비 나노 입자에 로딩된(loaded) 약물 총량의 비율을 의미한다.

표 1

[0047]

실험예	반응시간	약물 봉입률 (%)
1	1시간	4.7
2	3시간	16.4
3	12시간	33.4
4	24시간	42.1

[0048] 상기 표 1을 참고하면, 반응시간이 경과함에 따라 나노 입자 상에 부착되는 약물량이 증가하며, 이로부터 본 발명의 나노 입자가 의약품을 로딩할 수 있는 소재인 점이 확인된다. 상기 표 1에서 확인한 바와 같이, 본 발명의 나노 입자가 의약품을 효과적으로 로딩하고, 그 로딩되는 이유는 다음과 같이 설명할 수 있다. 일 예시로서, 본 발명의 코어-셸 구조를 가지는 나노 입자와 의약품 간의 정전기적 상호 작용에 의한 흡착일 수 있고, 다른 예시로서, 본 발명의 나노 입자의 표면 상에 형성된 복수의 기공(pore)의 표면 및 내부에 의약품이 흡착되는 것일 수 있다. 도 12를 참조하면, 할라이트 페로브스카이트 나노 입자는 복수의 기공들을 가질 수 있다. 기공의 지름은 1 nm 내지 5nm 범위(바람직하 수치범위인지 코멘트 부탁드립니다)를 가지며, 기공의 크기(volume)는 0.01 cc/g 내지 0.1 cc/g 범위(바람직하 수치범위인지 코멘트 부탁드립니다)를 가질 수 있다.

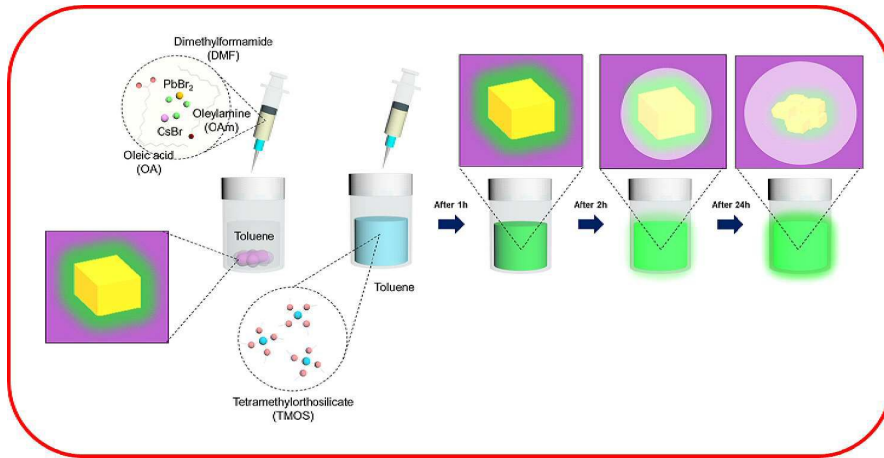
[0049] 다음, 본 발명의 나노 입자에 부착된 Dox가 세포 내에서 안정적으로 방출(Release)되는지 여부를 확인하기 위해 도 13을 참고한다. 도 13은 상기 표 1에서 가장 우수한 약물 봉입률을 가지는 실험예 4의 나노 입자-Dox 복합체가 pH 7.4 PBS (phosphate buffered saline)내에서 외부로 방출하는 의약품의 축적 방출량을 나타낸 그래프이다. 도 13을 참고하면, 2시간 이내로 독소루비신의 약 18%가 방출되고, 시간의 경과에 따라 점진적으로 독소루비신이 방출되어서, 대략 14일의 기간 동안 나노 입자에 부착된 독소루비신의 전체가 방출되는 것이 확인된다. 이와 같이, 본 발명의 나노 입자를 활용하여 나노 입자-독소루비신 복합체를 의약품 전달체로 사용할 경우, 의약품의 방출 속도를 천천히 하여 의약품이 체내에서 머무르는 시간을 증가시키고, 복용 횟수를 줄일 수 있게 된다.

[0050] 본 발명에 따른 나노 입자를 적용한 나노 입자-Dox 복합체의 세포 독성을 평가하여, 본 발명의 나노 입자를 의약품 전달체로 활용하기 위한 가능성을 보다 명확히 한다. 도 13은 나노 입자-Dox 복합체(표 1의 실험예 4) 및 Free Dox의 농도 변화에 따른 세포 생존율을 나타내는 그래프이다. 도 14를 참고하면, 나노 입자에 흡착되지 않은 Free Dox의 농도를 증가시킬 때, 그 농도 증가에 따라 세포 생존율은 감소한다. 또한, 도 14를 참고하면, 나노 입자-Dox 복합체에 대한 농도를 증가시키는 경우, 농도 증가에 따라 세포 생존율이 감소하며, 그 결과는 Free Dox에 대한 농도에 따른 세포 생존율 변화와 실질적으로 일치한다. 도 14의 결과로부터, 본 발명의 나노 입자를 의약품 전달체로 활용할 경우, 의약품과 별도로 나노 입자에 의해 발생하는 세포 생존율의 열화없이 의약품을 전달할 수 있는 점을 확인한다.

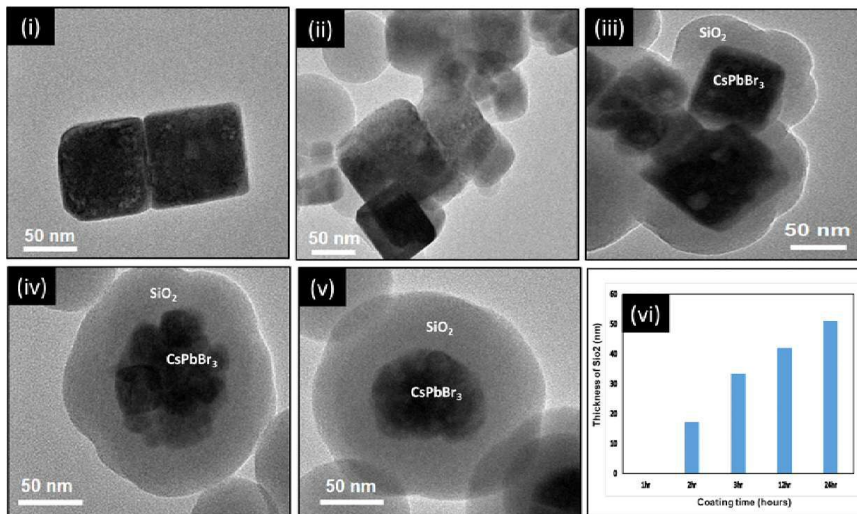
[0051] 이상에서 설명한 본 발명이 전술한 실시예 및 첨부된 도면에 한정되지 않으며, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 여러가지 치환, 변형 및 변경이 가능하다는 것은, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 명백할 것이다.

도면

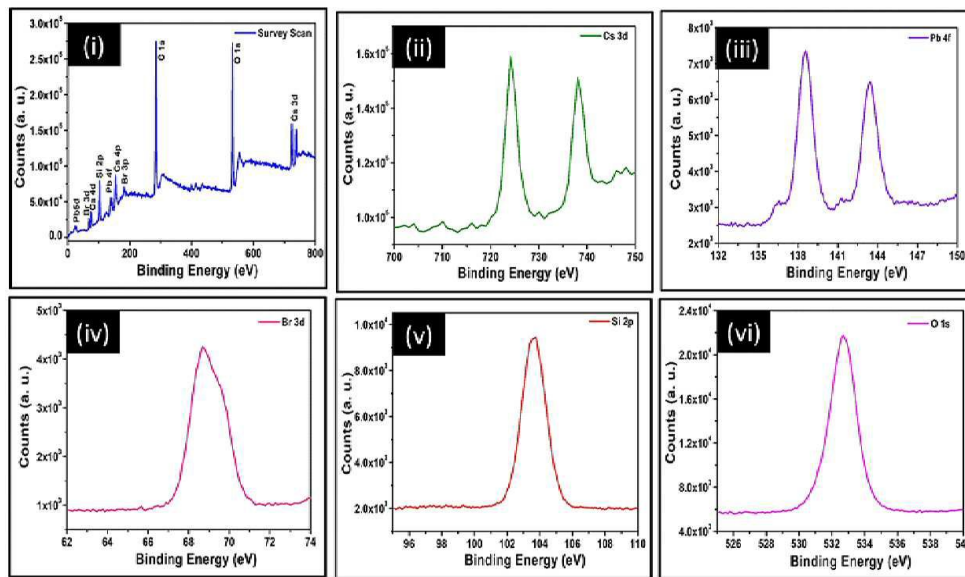
도면1



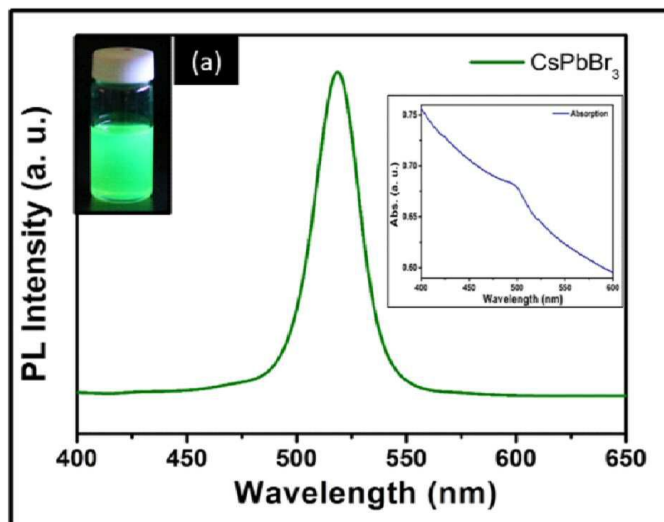
도면2



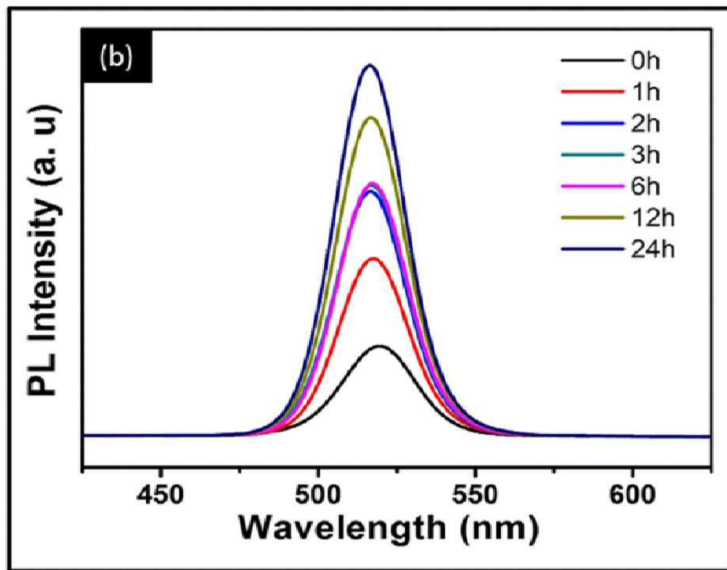
도면3



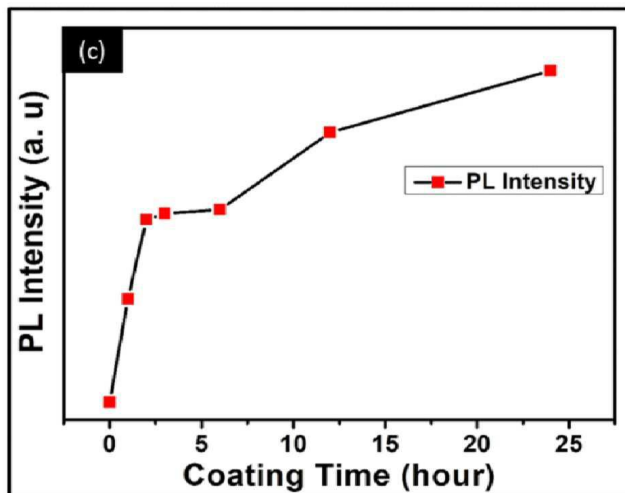
도면4



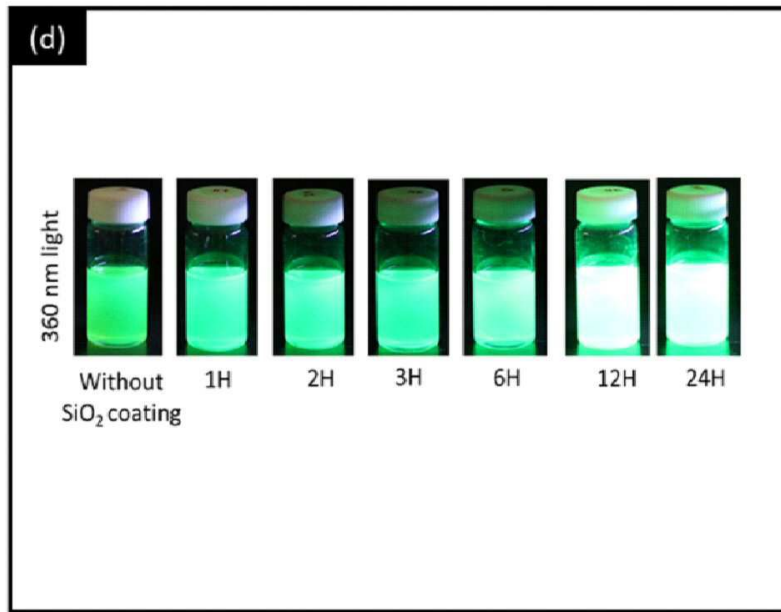
도면5



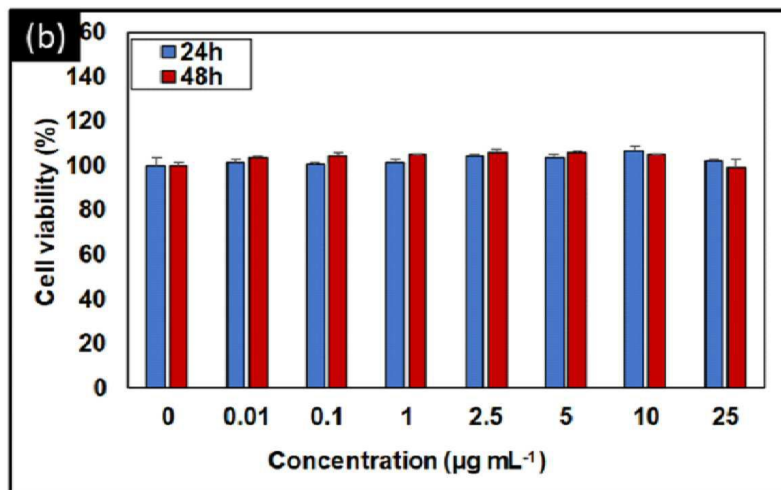
도면6



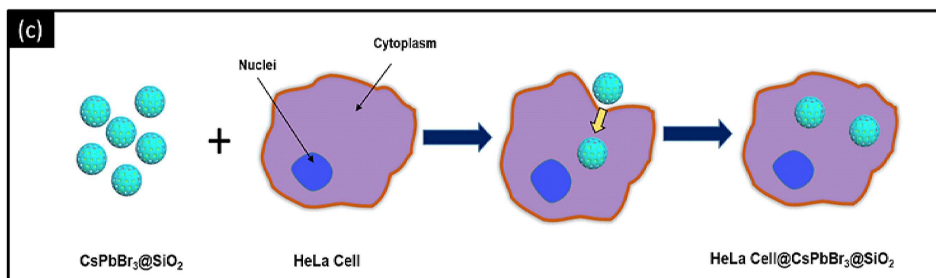
도면7



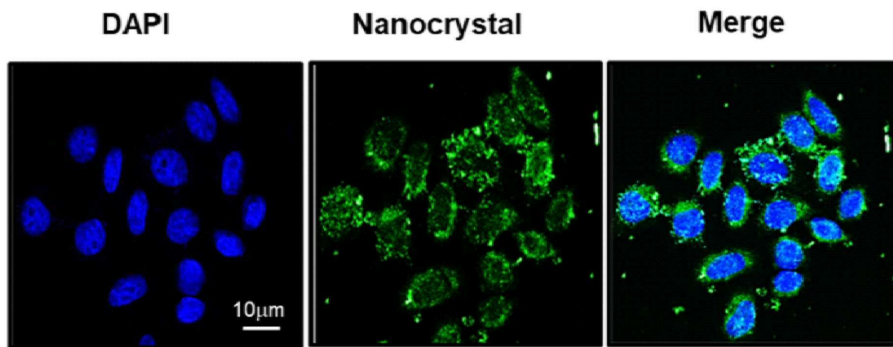
도면8



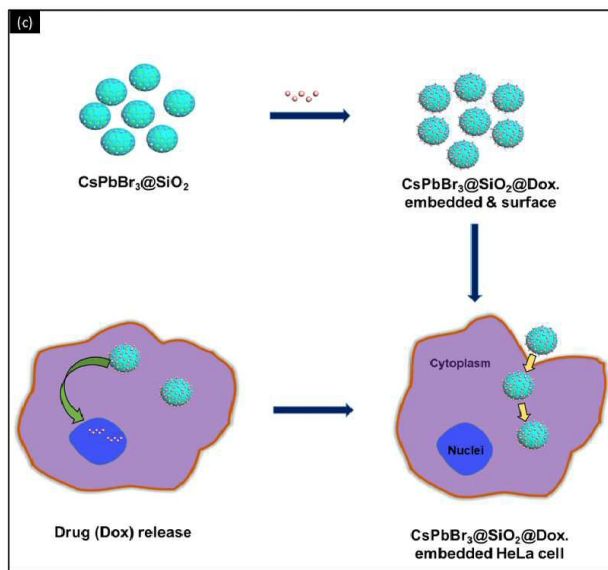
도면9



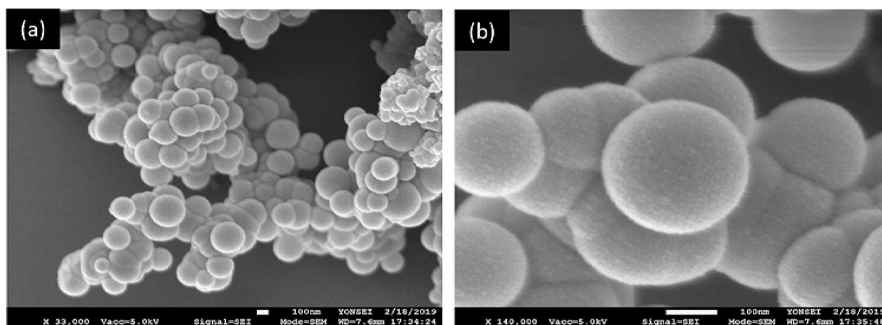
도면10



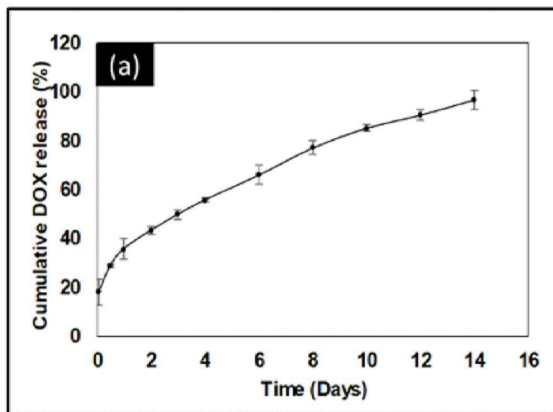
도면11



도면12



도면13



도면14

