(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0134790
(43) 공개일자 2020년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01R 33/16 (2006.01) *G01N 27/76* (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01R 33/16 (2013.01)
G01N 27/76 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0060809
(22) 출원일자 2019년05월23일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
울산과학기술원
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(72) 발명자
강주헌
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
권세용
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
장봉환
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(74) 대리인
리앤목특허법인

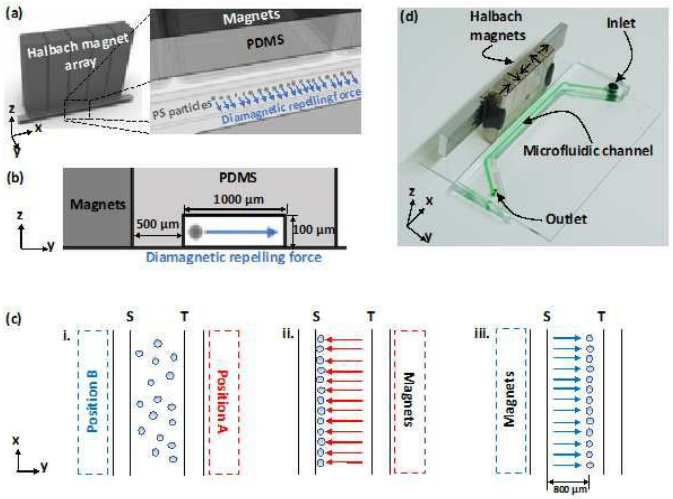
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **효과적으로 액체의 자화율을 측정할 수 있는 방법 및 장치**

(57) 요 약

효과적으로 액체의 자화율을 측정할 수 있는 방법 및 장치에 관한 것으로, 폴리스티렌 입자의 자화율이 액체보다 작을 경우, 폴리스티렌 입자는 자속밀도구배에 의해 자석에서 먼 쪽으로 밀려나게 되는데 밀려나는 속도는 액체의 자속밀도구배에 비례하게되고, 자속밀도구배는 결국 액체의 자화율에 비례한다. 이를 이용하여 폴리스티렌 입자의 밀려나는 속도를 측정하면 액체의 자화율을 측정할 수 있다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711081747
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오.의료기술개발(R&D)
연구과제명	병원성 미생물의 자기영동 분리 및 FISH 분석을 위한 바이오유체 소자 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	울산과학기술원
연구기간	2019.01.30 ~ 2019.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

액체를 채울 수 있는 공간에, 액체와 낮은 자화율을 가지는 입자를 포함하고, 자기장을 가했을때 액체의 자속밀도구배로 인해 입자가 밀려나는 속도를 측정하여 액체의 자화율을 측정할 수 있는 방법 및 장치.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 액체를 채울 수 있는 공간은 주입구와 배출구를 각각 한 개 이상을 가지는 것을 특징으로 하는 것을 포함하는 입자가 밀려나는 속도를 측정하여 액체의 자화율을 측정할 수 있는 방법 및 장치.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 낮은 자화율을 가지는 입자는 플라스틱, 더욱 구체적으로, 폴리스티렌, polymethyl methacrylate, silica, 또는 polydimethylsiloxane 등을 포함하는 것을 특징으로 하는 입자가 밀려나는 속도를 측정하여 액체의 자화율을 측정할 수 있는 방법 및 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 효과적으로 액체의 자화율을 측정할 수 있는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 최근 생명 및 제약연구분야에서 생물분자의 고감도 측정, 효과적 약물전달, 생체 내 병원체의 제거 등에서 나노자성입자가 많이 이용되고 있으며, 관련기술이 크게 각광받고 있다. 이와 같은 점에서 생체 내 잔존 나노자성입자를 측정해야 하는 필요성 또한 증대되고 있고, 잔존 나노자성입자는 자화율을 측정함으로써 확인할 수 있지만, 현재 측정을 위한 마땅한 기술이 개발되어 있지 않은 실정이다.

[0003] 자화율은 물질이 가지는 고유한 특성으로써, 혼합물질 등에서 자화율이 변화는 그 물질을 이루는 특정 구성요소의 비율이 변했다는 것을 알 수 있는 중요한 정보가 될 수 있다. 이와 같은 특성에 기인하여, 자화율 측정은 종종 특정 물질에 포함되는 불순물의 함량 정도를 측정하는데 사용되고 있다.

[0004] 자화율을 측정하기 위한 기존의 기술로는 대표적으로 초전도 양자간섭 디바이스 (superconducting quantum interference device: SQUID), 핵자기공명 (nuclear magnetic resonance), Quincke 방법 등이 있으나 상대적으로 많은 부피의 시료를 필요로 하고, 복잡한 기계장치 및 구동이 필요하며, 상당한 고가의 장비가 필요하다는 단점이 존재하여 많은 연구실에서 두루 사용하지 못하고 있는 실정이다.

[0005] 재료의 자화율(magnetic susceptibility)은 혼합물로 구성된 부품에 의해 결정되며, 재료의 전반적인 자화율은 부품의 비율이 변함에 따라 다양하다. 이러한 특성으로 인해 자화율 측정은 종종 물질 내의 불순물 또는 오염물질의 농도를 나타 내기 위해 사용되었다. 재료의 자화율은 일반적으로 초전도 양자 간섭 장치 (SQUID), 핵 자기 공명 (NMR) 및 진동 시료 자력계 (VSM)와 같은 방법으로 측정되었다. 물질의 자화율, 특히 용액의 자화율을 평가하기 위한 또 다른 접근법은 액체 샘플의 자화율 측정을 위한 Gouy의 방법에서 채택 된 Quincke의 방법이다. 그러나, 장시간 동안이 분야에 많은 노력을 기울였음에도 불구하고, 종래의 방법은 비용이 많이 들고 복잡한 측정 시스템 및 비교적 큰 체적 (수 밀리리터)의 액체 샘플을 필요로 한다.

[0006] 미세 유체 장치(microfluidic device)가 출현함에 따라, 미세 유체 영역(microfluidic regime)에서 미소 구체에 작용하는 자기력을 활용하는 여러 접근법이 고체 및 액체의 밀도 및 미소 구체의 자화율을 평가하기 위해 시도되었다. 그러나, 미세 유체 장치에서 용액의 약한 자화율을 식별하는 것은 여전히 개발 중이다. 특히, 자성 나노 입자 (MNPs)가 진단 및 치료 전략을 위해 전혈을 비롯한 다양한 생물학적 용액을 처리하기 위해 적용되면서, 살아있는 피험자에서 나노 입자의 생체 적합성을 평가하기 위한 용액에서 잔여 MNP의 양을 결정하는 것이 더욱 중요 해졌다. 그러나, MNP의 농도를 측정하기 위해 현재 가능한 방법은 주로 SQUID 또는 투과 전자 현미경

(TEM)과 같은 방법에 의존하며, 이는 대부분의 연구 실험실에서 종종 이용 가능하지 않다. 이를 해결하기 위해 우리는 마이크로 유체 채널을 가로 지르는 증가 된 자속 밀도 구배에 노출 될 때 상자성(paramagnetic) 용액에 부유 된 폴리스티렌(PS) 미립자의 반자성 반발 속도(diamagnetic repelling velocities)를 측정하여 용액의 미묘한 상자성 자화율을 구별 할 수 있는 미세 유체 장치를 개발했다; 따라서 우리는 또한 용액에서 상자성 성분의 농도를 결정할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 일 양상은 간단한 장치구성만으로 기존의 방법보다 효과적이고 정확하게 액체의 자화율을 측정할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 일 양상은 액체의 자화율을 측정할 수 있는 방법 및 장치에 관한 것이다.

[0009] 구체적으로, 채널과 같이 액체를 담을수 있는 공간에 자화율을 측정하고자 하는 액체와 폴리스티렌 입자를 채우고, 채널의 한 면에 입자를 정렬시킨 후 그 면에 자석을 갖다대면, 그 면에서 자석과 먼 방향으로 자속밀도구배가 이루어지게 되는데 액체의 자화율에 비례하여 자속밀도구배가 달라지게 된다. 폴리스티렌 입자의 자화율이 액체보다 작을 경우, 폴리스티렌 입자는 자속밀도구배에 의해 자석에서 먼 쪽으로 밀려나게 되는데 밀려나는 속도는 액체의 자속밀도구배에 비례하게되고, 자속밀도구배는 결국 액체의 자화율에 비례한다. 이를 이용하여 폴리스티렌 입자의 밀려나는 속도를 측정하면 액체의 자화율을 측정할 수 있다.

[0010] [수학식 1]

$$V(y) = -\frac{2\alpha R^2(\chi_{PS}-\beta\chi_{PM})B(y)}{9\mu_0\eta}$$

[0011]

[0012] $V(y)$: y 지점에서의 입자의 밀려나는 속도 (그림1), R: 폴리스티렌 입자의 반지름, χ_{PS}, χ_{PS}: 폴리스티렌, 액체의 부피 자화율, $B(y)$: 자석에서부터 위치 y까지의 자속밀도구배(그림1), μ_0: vacuum permeability, η: 액체의 점도. α: 폴리스티렌 입자와 PDMS 혹은 글라스 슬라이드 간의 마찰, 액체의 dynamic viscosity, 폴리스티렌 입자의 상품표기크기와 실제크기간의 차이 등을 보완하는 상수. β: 자석에 의해 소실되는 나노자성입자로 인해 변하는 자속밀도구배를 보완하는 요소.

[0013] 수학식 11에 의하면, 액체의 부피 자화율 외의 요소들의 값은 이미 아는 값이기 때문에, 입자의 밀려나는 속도만 측정하면, 액체의 자화율은 계산할 수 있다.

발명의 효과

[0014] 기존 고가의 SQUID 장비에 비해, 본 발명에서 제안한 방법으로 더 정확하게 액체의 자화율 측정이 가능함을 입증하였다.

[0015] 본 발명의 방법 및 장치를 이용할 경우, 기존 고가의 장비로도 확인하기 어려운 잔존 나노자성입자 등을 생물시료에서 간단하고 효과적으로 측정할 수 있어 관련기술시장을 선점할 수 있다.

[0016] 최근 생체에서 이용되는 나노자성물질의 연구가 폭발적으로 늘어나고 있는 시점임을 감안하면, 본 기술의 시장은 크게 증가할 것이며, 수요는 갈수록 높아질 것으로 예상된다.

[0017] 약물전달물질의 개발, 효과적인 병원체 제거기술 개발 등의 연구가 최근 매우 활발히 이루어지고 있음을 감안할 때, 글로벌제약회사 등에서 효과적으로 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 입자의 밀려나는 속도를 측정하는 소자 및 방법을 도식화하여 나타낸 도면이다; 너비 1 ㎜, 높이 0.1 ㎜의 채널과 주입구와 배출구를 각각 하나씩 가지는 디바이스를 polydimethylsiloxane (PDMS)로 만들어 글라스 슬

라이드에 붙인 후, 주입구로 GD-DTPA 혹은 10 nm 나노자성입자를 포함하는 용액과 폴리스티렌 입자 (지름: 24.4 μm)를 섞어 주입하여 채널을 채웠다 ((a) 및 (b)); 폴리스티렌 입자를 한 면에 정렬하기 위해 채널의 한 면에 자석을 두어 폴리스티렌 입자가 한쪽 면에 정렬하는 것을 확인한 후, 정렬된 입자가 위치하는 면에 자석을 두고 현미경으로 동영상을 촬영하였다 ((c) 및 (d)); 이미지 분석 프로그램(ImageJ)을 이용하여 속도를 측정하고, 위 식(공식1)을 이용하여 자화율을 측정하였다.

도 2의 (a)는 입자와 주변 용액 사이의 자기 감수성의 차이로 인한 PS 입자의 반자성 반발을 보여주는 마이크로 유체 장치의 개략도이다; (b)는 PDMS microfluidic 채널에서 paramagnetic 솔루션에 일시 중지 PS 입자의 반자동 마이 그레이션을 보여주는 현미경 이미지이다; (c)는 150mM의 Gd-DTPA 용액에서 PS 입자의 반자성 반발 속도는 Halbach 자기 어래가 종래의 교류 자석과 비교하여 사용될 때 훨씬 더 큼을 나타낸 그래프이다(***, p <0.001).

도 3은 다양한 농도의 상자성 용액 ((a) Gd-DTPA 및 (b) MNP 용액)에서 PS 입자의 반자성 반발 속도를 나타낸 그래프이다; 이론적인 예측 (점선)은 실험 결과와 일치했다; GD-DTPA 및 MNP 용액의 LOD (검출 한계)는 각각 2.64 mM 및 0.003 mg / mL이다; 패널 (b)의 삽입은 MNP 용액 0.0 내지 0.2 mg / mL의 범위에서의 결과의 확대도를 나타낸다.

도 4는 기존의 SQUID 자력계로 측정한 상자성 용액 ((a), MNP 용액 및 (b), Gd-DTPA 용액)의 자기 감수성을 나타낸 그래프이다; 용적 감응도를 나타내는 (a)와 (b)의 최대 자화율 값은 각각 (c)와 (d) (검은색 사각형)에 나타내었고 마이크로 유체 장치에 의해 측정된 자화율과 비교하였다(red cross marks); MNP 및 Gd-DTPA 용액의 LOD는 각각 0.004 mg / mL 및 3.19 mM이다; (c)와 (d)는 각 상자성 용액의 낮은 농도의 범위에서 플롯을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 실시예

[0020] **실험 장비 설계**

[0021] 자화율 측정을 위한 마이크로 유체 장치는 PDMS (polydimethylsiloxane)를 이용한 소프트 리소그래피(soft lithography)로 제작되었다. 이 장치는 하나의 입구와 하나의 출구가 있는 하나의 직선형 미세 유체 채널(높이 x 폭 x 길이: 100 μm x 1000 μm x 5 cm)로 구성된다(도 1 (a, b)). 영구 자석은 채널(도 1 (c))의 오른쪽(A 위치) 또는 왼쪽(B 위치)에 배치 할 수 있으며 미세 유체 채널과 자석 사이의 거리는 500 μm로 설계되었다(도 1 (b)). PDMS 장치의 입구 및 출구 포트를 위한 원통형 포트는 각각 직경 4.0mm 및 1.5mm의 생검 펀치를 사용하여 천공되었다. 미세 유체 채널 표면을 표면과 미세 입자 사이의 비특이적 상호 작용을 방지하기 위해 2 % Pluronic®용액으로 4 시간 동안 처리 한 다음 사용 전에 증류수로 세척 하였다. Halbach 자석 배열을 사용하여 자석에서 더 먼 거리에 걸쳐 증가 된 자속 밀도 기울기(magnetic flux density gradients)를 생성했다. 이전에 보고 된 방법에 의해 구성되는, 시계 방향으로 90 ° 변하는 편극 각으로 조립 된 5 개의 바 - 형 영구 자석(BX044-N52, KJ Magnets, PA, USA)이 제조되었다 (도 1 (d)).

[0023] **상자성 용액**

[0024] 미세 유체 장치에서 PS 미세 입자의 반자성 반발 속도를 측정하기위한 두 가지 유형의 상자성 용액을 준비 하였다; 0.01 mg / mL, 0.05 mg / mL, 0.1 mg / mL, 0.2 mg / mL, 0.5 mg / mL, 0.7 mg / mL의 농도로 자성 나노 입자를 함유하는 증류수(MNPs, 직경 10 nm, 카르 복실 산화철 나노 입자, Ocean NanoTech, CA, USA) 및 증류수에 용해된 가돌리늄- 디에틸렌 트리 아민 펜타-아세트산(GD-DTPA) (Sigma-Aldrich, MO, USA) 용액(5 mM, 50 mM, 100 mM 및 150 mM). MNP 및 Gd-DTPA 용액의 농도는 해당 용도의 범위와 물에 대한 용해도를 포함하도록 선택되었다. 이전에 보고 된 방정식을 사용하여 Gd-DTPA의 자화율을 계산했다.

[0026] **PS 입자의 반자성 반발 속도 측정을 위한 실험 장치**

[0027] 100 μL / 분의 유속에서 주사기 펌프(Fusion 200, Chemyx Inc., TA, USA)를 사용하여 PS 미세 입자 (직경 24.4 μm, streptavidin 코팅 폴리스티렌 입자, Spherotech, IL, USA, 10^5 입자 / mL)를 함유한 40 μL의 상자성 용액으로 마이크로 유체 채널을 채웠다. 일단 상자성 용액에 분산 된 PS 입자가 채널로 들어갔을 때(도

1(c)-i), 우리는 용액을 펌핑하는 것을 중단한 다음, 미립자를 자석으로부터 반경 방향으로 S 자 방향으로 밀어 넣어(도 1(c)-ii) 출발 위치를 따라 정렬되도록 하였다. 일단 모든 PS 입자가 벽을 따라 정렬되면(도 1 (c)-ii), Halbach 자석을 PS 입자의 반자성 반발 속도를 측정하기 위해 도 1 (c)-i의 B 위치에 두었다. 우리는 출발 위치로부터(도 1(c)-iii) 800 ㎛의 거리에 걸쳐 적어도 15 개의 PS 입자의 움직임을 기록하여 상이한 위치에서 PS 입자의 반발 속도를 평균화했다. 도립 현미경(inverted microscope)의 4X 대물 렌즈(CKX53, Olympus, Japan)를 사용하여 얻은 이의 이미지를 ImageJ 소프트웨어로 분석하여 반자성 이동 속도를 계산 하였다. 명시야상(bright field images)을 얻고 1280 x 960 픽셀의 해상도로 TCapture 소프트웨어 (TCapture, TUSCEN, China)를 사용하여 PS 입자의 움직임을 기록했다. 상대적으로 느린 반발 속도 (<74 μm / sec)로 인해, 우리는 미세유체 채널에서 PS 입자의 움직임을 기록하면서 펌프에 유체 주입을 중단했다. 세포 이미징 시스템 (EVOS®FL, Life Technologies, CA, USA)의 스케일 막대의 도움으로 도립 현미경(CKX53, Olympus, Japan)으로 PS 입자의 크기(제조사가 제공 한 24.4㎛) 수식에서 PS 입자(R)의 반경을 보정한다.

[0029] **SQUID 자력계를 이용한 상자성 용액의 자화율 측정**

[0030] 자성을 측정하기 위해 널리 사용되는 SQUID 자력계 (MPMS3-Evercool, Quantum Design Inc., CA, USA)를 사용하여 다양한 농도의 MNPs와 GD-DTPA 용액의 자화율을 측정했다. MNP 용액의 농도는 0.01 mg / mL, 0.05 mg / mL, 0.1 mg / mL, 0.2 mg / mL, 1 mg / mL, 3 mg / mL, 4 mg / mL 및 5 mg / mL이었고, 용액은 용액에서 MNPs의 균일 한 배포를 보장하기 위해 피펫을 사용하여 각 측정하기 전에 분산되었다. 50 mM, 100 mM 및 150 mM의 농도에서 GD-DTPA 용액을 SQUID 자력계로 측정하였다. 적용된 자기장을 따라 측정 된 자기 모멘트(magnetic moments)를 기록한 다음 용액 내 상자성 성분의 각 농도에서 자화율을 계산했다. 모든 측정 된 값은 적어도 세 가지 샘플의 평균으로 보고되었으며(표준 편차), 모든 그래프의 오차 막대로 표시된다.

[0032] 결론 및 디스커션

[0033] **상자성 용액 내 PS 미립자의 반자성 - 반발 속도의 이론적 예측**

[0034] 자속 밀도 기울기 하에서 용액에서의 대상체의 자기 영동 속도는 하기 수학식 1에 의해 예측 될 수있다.

[0035] [수학식 1]

$$V(y) = -\frac{2\alpha R^2(\chi_{PS}-\beta\chi_{PM})B(y)}{9\mu_0\eta}$$

[0036]

[0037] 여기서 V (y)는 y 위치에서의 반자성 반발 속도이고 (R은 반경 12.2 μm), χ_{PS}와 χ_{PM}은 PS 미세 입자의 부피 자기 감응도이며, 주위의 상자성 용액을 각각 포함한다. B (y)는 finite element method magnetics (FEMM) software에 의해 계산된 자석으로부터의 거리 (y)에 걸친 미세 유동 채널 (도 2 (a)의 S에서 T까지)에 걸친 자속 밀도 구배 (T^2 / m)이다. μ_0는 진공 투과율, η는 주변 용액의 점도이다. Halbach 자석의 증대된 측면상의 자속 밀도 기울기가 일정하지 않기 때문에, 우리는 y 축을 따라 평균 B (y)를 사용했다. 주변 용액의 자화율 (χ_{PM})이 χ_{PS}보다 클 때, 입자에 작용하는 자력은 입자를 높은 자속 밀도 영역에서 낮은 자속 밀도 영역으로 밀어 내며, 이는 위치 S와 T에 해당한다(도 2 (b)). 주어진 χ_{PS} (-8.21 x 10-6)에서 우리는 다양한 magnetic susceptibility (χ_{PM})을 가진 상자성 용액에서 PS 입자의 반발 속도를 예측했다. 우리는 PS 입자와 미세 유체 채널의 표면 벽 (fs), 상온 용액의 동점도(dynamic viscosity of the paramagnetic solution) (η) 및 an actual radius of the PS particles (*R*) 사이의 마찰력에 의해 잠재적으로 유발되는 감쇠된 반발 속도를 반영하는 dimensionless empirical constant (α)를 사용하였다.

[0038] The magnetic susceptibility of paramagnetic solutions(χ_{PM})은 용액 (예 : GD-DTPA와 같은 상자성 염)에 완전히 용해되면 용액의 균질성이 외부 자속 밀도 기울기에 영향을받지 않으므로 상수로 간주된다. 각각의 개별 분자에 작용하는 자력은 너무 약해 분자의 움직임을 유도하지 못한다. 그러나, 자성 콜로이드 현탁액의 χ_{PM}은 자속 밀도 구배에 노출되었을 때 농도가 변함에 따라 달라질 수있다. 따라서 자성 밀도 구배에 노출 된 PS 입자

의 반자성 반발 속도를 측정하면서 산화철 나노 입자의 농도 변화를 반영하는 보정 계수 (β)를 식 (1)에 도입했다. 이 보정 계수는 MNP의 크기와 유형 및 미세 유체 채널을 가로 지르는 자속 밀도 기울기 B (y)에 의해 결정된다.

[0040] **미세 유체 장치의 상자성 용액 내 PS 미립자의 반자성 반발 속도(diamagnetic repelling velocity) 측정**

[0041] Halbach 자석 배열 옆의 미세 유체 채널 측면을 따라 정렬된 PS 입자는 자석을 도 1 (c)의 B 위치에 놓을 때 반자성으로 이동하기 시작했다. 기존의 조립 자석(assembled magnets) (8.3 ± 0.5 μm / sec)과 비교하여 Halbach 자석 배열 (25.5 ± 0.9 μm / sec)을 사용하여 PS 입자의 훨씬 빠른 분사 속도가 부여되었다 (도 2 (c)). PS 입자를 150 mM의 Gd-DTPA에 현탁 시켰을 때 증가된 자속 밀도 구배를 발생 시켰고, 따라서 용액의 미세한 자계 감수성을 판별하는 능력이 크게 향상되었다. MNP 용액과 Gd-DTPA 용액에 현탁된 PS 입자의 측정된 반발 속도는 각각 그 농도와 선형적으로 상관 관계가 있다. 우리가 예측했듯이 식 (1)의 empirical constant (α)는 도 3 (a)에 그려진 그래프의 조정된 기울기를 설명하기 위해 사용되었다. 이론적인 예측은 α가 0.143일 때 반자성 반발 속도를 보여주는 실험 결과와 밀접한 상관 관계가 있음을 보여 주었고 (도 3 (a)), PS 입자의 repelling migration에 영향을 미치는 다중 요소는 PS 입자의 반발 이동에 영향을주는 여러 요인이 PS 크기 : 21.012 ± 0.108 ㎛), 동적 점도 (ηwater = 0.89 mPa s, ηGd-DTPA150mM = 1.493 mPa · S), 및 벽면에 대한 PS 입자의 마찰이 관련되어 있기 때문에, 이는 유효한 것으로 나타났다.

[0042] MNP 용액은 증류수에 현탁된 초자성 나노 입자(superparamagnetic nanoparticles) (직경 10nm)를 함유하고 있기 때문에, 용액 내의 MNP가 외부 자속 밀도 구배에 의해 끌려감에 따라 그 분포 및 결과적으로 자화율 변화된다. 따라서 원래의 MNP 용액의 자화율을 보정하는 요인 (β = 0.167)을 사용했다. (도 3 (b))이 경우, 우리는 MNP 용액에서 PS 입자의 반발 속도와 MNP 용액의 χ_{PM}을 상호 연관시키기 위해 SQUID 자력계로 평가한 MNP 용액의 χ_{PM}을 사용했다. PS 입자는 0.7 mg / mL 이상의 고농도에서 상자성 용액에 기록 되기에는 너무 빨리 분사되기 때문에 0.001 mg / mL에서 0.7 mg / mL의 범위에서 반발 속도를 측정했다. Halbach 자석을 전자석으로 대체하여 이 문제를 해결하고 동적 측정 범위를 확장 할 수 있다. 또한, MNPs의 크기가 10 nm보다 큰 경우 (예 :> 50 nm), 상자성 나노 입자는 자속 밀도 구배에 의해 순간적으로 끌어 당겨져서 상자성 용액에서 상당히 고갈되고 보정 계수인 β는 거의 제로에 접근하게 된다.

[0044] **SQUID 자력계를 이용한 자화율 측정**

[0045] 우리는 differential magnetic susceptibility을 계산할 수있는 SQUID 자력계를 사용하여 자기장에 노출되었을 때 상자성 용액의 자기 모멘트를 측정했다. 도 4에서 MNP 용액의 자화율은 -0.25에서 0.25T 범위의 자기장에서 각각의 상자성 용액의 DC 모멘트 값을 나타내는 SQUID 자력계로 측정되었다. 자화 기울기는 differential magnetic susceptibility을 의미하므로 χ^d = dM/dH, 상기 식 중 M은 magnetization (magnetic moment per unit volume)이고, H는 magnetic field strength이며(도. 4(a,b)), 최대 자화율은 상자성 용액의 각 농도에서 체적 자화율 (volumetric magnetic susceptibility, χ_v)을 나타낸다.

[0046] 우리는 MNP 용액의 자화율(magnetic susceptibility)을 0.01 mg / mL, 0.05 mg / mL, 0.1 mg / mL, 0.2 mg / mL, 1 mg / mL, 3 mg / mL, 4 mg / mL 및 5 mg / mL로 플랏팅 하였고, 이것은 측정된 MNP 농도의 범위 (도 4 (c), dark squres)에서 밀접한 선형 상관 관계를 보여 주었고, 이들은 마이크로 유체 장치 중 PS 입자의 반자성 반발 속도에 의해 예측된 자화율과 잘 일치했다 (도 4 (c), red cross marks). 1 μg / mL 정도의 낮은 농도에서 MNP를 측정 할 수 있는 민감도를 감안할 때 0.5 ~ 10 μg / mL범위의 groundwater의 산화철 농도의 중앙값이 보통 범위 내에 있기 때문에 우리의 장치를 사용하여 enviromental liquid 시료에서 철 산화물 함유량을 초과할 가능성을 결정할 수 있었다. 그러나 SQUID 자력계에 의해 측정된 Gd-DPTA의 자화율은 50, 100 및 150 mM의 범위에서 선형 관계를 나타내지 않았다 (도 4 (d), dark squres) 이는 기존의 SQUID 자력계가 이 수준에서 자화율의 미묘한 차이를 식별할 수 없다는 것을 의미한다. 그러나 미세 유체 장치 (도 4 (d), red cross marks)로 측정 한 GD-DTPA 용액의 자기 감수성은 GD-DPTA의 농도와 선형 상관 관계를 나타내었고 각 농도에서의 자화율은 기존에 보고된 식에 의해 이론적으로 계산된 χPM (0.017×10^{-3}, 0.034×10^{-3}, 0.051×10^{-3}, 각각 50, 100, 150 mM)와 일치하였다. SQUID 자력계 (dark squres)와 미세 유체 장치 (red cross marks)로 측정한 자화율 값 사이의 이러한 불일치는 SQUID가 이 범위의 자화율을 식별 할 수 없기 때문에 발생할 가능성이 크다. 또

한 마이크로 유체 장치 (0.017×10^{-3} ~ 0.051×10^{-3}) (도 4 (d))에 의해 측정 된 GD-DTPA 용액 (5 ~ 150mM)의 자화율은 MNP 용액의 0.01 ~ 0.7 mg / mL (0.053×10^{-3} ~ 0.924×10^{-3}) (도 4 (c))보다 낮은 수치이다. 이것은 본 발명이 상자성 용액의 χPM을 10^{-6}의 낮은 범위에서도 측정할 수 있다는 것이며, 이러한 민감도는 R, χPS 및 B(y)와 같은 수학식 (1)의 실험 파라미터를 더 미세하게 조정하면 더욱 개선 될 수 있다.

[0048] 용액의 자기 감수성 측정에는 일반적으로 SQUID 및 NMR을 비롯한 대형 전자석이 강한 자기 모멘트를 생성해야하므로 휴대형 플랫폼에서는 사용할 수 없었다. 이를 해결하기 위해 우리는 PS 입자의 반자성 반발 속도를 사용하여 상자성 용액의 자기 감수성을 측정 할 수있는 미세 유체 장치를 개발했다. 휴대용 플랫폼에서의 적용 가능성을 향상시키기 위해 현재의 현미경 기반 측정은 CCD (charge coupled device) 및 CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) 이미징 장치와 같은 렌즈가없는 이미징 설정으로 대체 될 수 있습니다. 폴리스티렌 (PS)보다 더 큰 고유 자성 감수성을 갖는 더 큰 크기의 미립자를 사용하면 용액의 자화율의 미묘한 차이를 식별 할 수있는 능력이 더욱 향상 될 수 있는데, 수학식 (1)에 도시 된 바와 같이 반발 속도가 증가하기 때문에 폴리 프로필렌과 같은 폴리올레핀이 바람직하다. 우리는 강자성 미세 구조와 장치를 통합함으로써 얻을 수 있는 채널 전반의 자속 밀도 구배를 향상시킴으로써 감도를 더욱 향상시킬 수 있다. 이 접근법은 시료의 금속 오염 물질이 용액의 자화율을 미묘하게 변화시키기 때문에 음용수 또는 크롬, 니켈, 산화 세륨과 같은 환경 액체 시료의 금속 오염물 농도를 저비용으로 측정 할 때도 사용할 수 있다.

[0050] 참조문헌

[0051] 1. Corsi DM, Platas-Iglesias C, Van Bekkum H, Peters JA. Determination of paramagnetic lanthanide(III) concentrations from bulk magnetic susceptibility shifts in NMR spectra. Magn Reson Chem. 2001;39(11):723-6.

[0052] 2. Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR WR. Mr contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations InterEditions/CNRS Editions, Paris, InterEditi. Magn Reson Med. 1995;34:555-566.

[0053] 3. T. Story and R. R. Gafqzka. Carrier-Concentration-Induced Ferromagnetism in PbSnMn Te. Phys Rev Lett [Internet]. 1986;(56):777-9. Available from: https://journals.aps.org/prl/pdf/10.1103/PhysRevLett.56.777

[0054] 4. Bityukova L, Scholger R, Birke M. Magnetic susceptibility as indicator of environmental pollution of soils in Tallinn. Phys Chem Earth, Part A Solid Earth Geod. 1999;24(9):829-35.

[0055] 5. Cukauskas EJ, Vincent DA, Deaver BS. Magnetic susceptibility measurements using a superconducting magnetometer. Rev Sci Instrum. 1974;45(1):1-6.

[0056] 6. Frei K, Bernstein HJ. Method for determining magnetic susceptibilities by NMR. J Chem Phys. 1962;37(8):1891-2.

[0057] 7. Foner S. Versatile and sensitive vibrating-sample magnetometer. Rev Sci Instrum. 1959;30(7):548-57.

[0058] 8. McLay DB. Measurement of Magnetic Susceptibilities by the Quincke Method. Am J Phys. 1963;31(1963):457.

[0059] 9. Saunderson A. A permanent magnet Gouy balance. Phys Educ. 1968;3:272.

[0060] 10. Nijhuis CA, Reus WF, Whitesides GM. Molecular Rectification in Metal - SAM - Metal Oxide - Metal Junctions. 2009;(2):17814-27.

[0061] 11. Kang JH, Choi S, Lee W, Park JK. Isomagnetophoresis to discriminate subtle difference in magnetic susceptibility. J Am Chem Soc. 2008;130(2):396-7.

[0062] 12. Kang JH, Super M, Yung CW, Cooper RM, Domansky K, Graveline AR, et al. An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. Nat Med. 2014;20(10):1211-6.

[0063] 13. Creang DE, Culea M, Ndejde C, Oancea S, Curecheriu L, Racuciu M. Magnetic nanoparticle effects on

the red blood cells. J Phys Conf Ser. 2009;170.

[0064] 14. Belade E, Armand L, Martinon L, Kheuang L, Fleury-Feith J, Baeza-Squiban A, et al. A comparative transmission electron microscopy study of titanium dioxide and carbon black nanoparticles uptake in human lung epithelial and fibroblast cell lines. Toxicol Vitr [Internet]. 2012;26(1):57-66. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2011.10.010

[0065] 15. Kang JH, Driscoll H, Super M, Ingber DE. Application of a Halbach magnetic array for long-range cell and particle separations in biological samples. Appl Phys Lett. 2016;108(21).

[0066] 16. Estelrich J, Sánchez-Martín MJ, Busquets MA. Nanoparticles in magnetic resonance imaging: From simple to dual contrast agents. Int J Nanomedicine. 2015;10:1727-41.

[0067] 17. Xie J, Chen K, Lee H, Xu C, Hsu AR, Peng S, et al. Ultra-Small c(RGDyK)-coated Fe$_3$O$_4$ Nanoparticles and Their Specific Targeting to Integrin $₩alpha_₩mathrm{v}₩beta_3$-Rich Tumor Cells. J Am Chem Soc. 2008;7542-3.

[0068] 18. Mørkenborg J, Pedersen M, Jensen FT, Stødkilde-Jørgensen H, Djurhuus JC, Frøkiær J. Quantitative assessment of Gd-DTPA contrast agent from signal enhancement: An in-vitro study. Magn Reson Imaging. 2003;21(6):637-43.

[0069] 19. Zhang H, Moore LR, Zborowski M, Williams PS, Margel S, Chalmers JJ. Establishment and implications of a characterization method for magnetic nanoparticle using cell tracking velocimetry and magnetic susceptibility modified solutions. Analyst. 2005;130(4):514-27.

[0070] 20. Abramoff MD, Magalhães PJ, Ram SJ. Image processing with ImageJ. Biophotonics Int [Internet]. 2004;11(7):36-42. Available from: https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/204900

[0071] 21. Grob DT, Wise N, Oduwole O, Sheard S. Magnetic susceptibility characterisation of superparamagnetic microspheres. J Magn Magn Mater [Internet]. 2018;452:134-40. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.12.007

[0072] 22. Furlani EP. Permanent Magnet and Electromechanical Devices Materials, Analysis and Applications. Igarss 2014. 2014.

[0073] 23. Zakaria Z, Mansor MSB, Jahidin AH, Azlan MSZ, Rahim RA. Simulation of Magnetic Flux Leakage (MFL) analysis using FEMM software. ISIEA 2010 - 2010 IEEE Symp Ind Electron Appl. 2010;(Isiea):481-6.

[0074] 24. Russell AP, Evans CH, Westcott VC. Measurement of the susceptibility of paramagnetically labeled cells with paramagnetic solutions. Anal Biochem. 1987;164(1):181-9.

[0075] 25. Ghannadzadeh S, Coak M, Franke I, Goddard PA, Singleton J, Manson JL. Measurement of magnetic susceptibility in pulsed magnetic fields using a proximity detector oscillator. Rev Sci Instrum. 2011;82(11):0-8.

[0076] 26. Boèa R. Mean and differential magnetic susceptibilities in metal complexes. Coord Chem Rev. 1998;173(1):167-283.

[0077] 27. Ityel D. Ground water: Dealing with iron contamination. Filtr Sep [Internet]. 2011;48(1):26-8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0015-1882(11)70043-X

[0078] 28. World Health Organization. Iron in drinking-water. WHO Guidelines for drinking-water quality. Who/Sde/Wsh/0304/08. 2003;2:4.

[0079] 29. Kim SB, Bae H, Koo KI, Dokmeci MR, Ozcan A, Khademhosseini A. Lens-free imaging for biological applications. J Lab Autom. 2012;17(1):43-9.

[0080] 30. Lei KM, Mak PI, Law MK, Martins RP. CMOS biosensors for: In vitro diagnosis-transducing mechanisms and applications. Lab Chip. 2016;16(19):3664-81.

[0081] 31. Wapler MC, Leupold J, Dragonu I, Von Elverfeld D, Zaitsev M, Wallrabe U. Magnetic properties of materials for MR engineering, micro-MR and beyond. J Magn Reson [Internet]. 2014;242:233-42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2014.02.005

[0082] 32. Jung SH, Hahn YK, Oh S, Kwon S, Um E, Choi S, et al. Advection Flows-Enhanced Magnetic Separation for High-Throughput Bacteria Separation from Undiluted Whole Blood. Small. 2018;14(34):1-7.

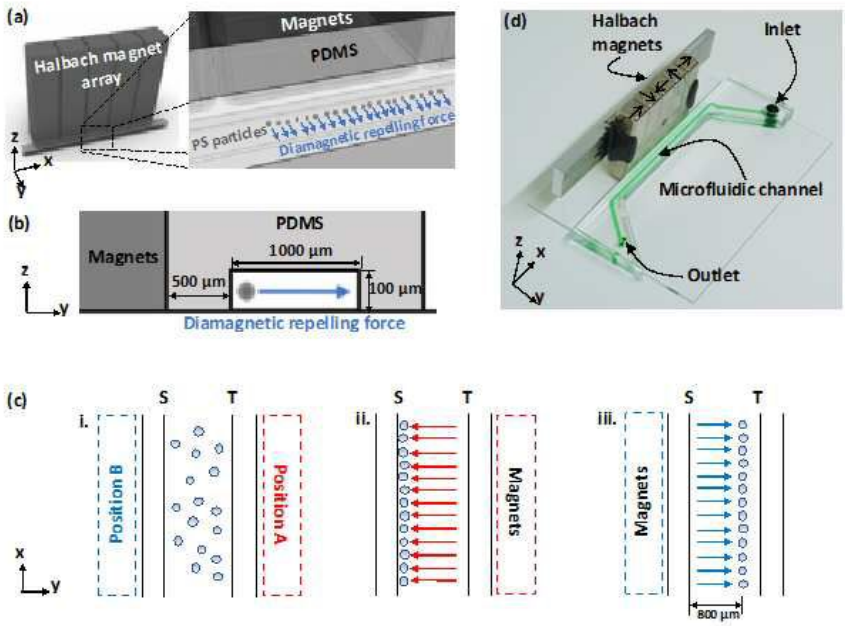
[0083] 33. Mar RA. Magnetic Characterization of Chromium Intermediates in the Reduction of Chromium (VI) by Glutathione in Acidic Solutions. magnetochemistry. 2018;(Vi).

[0084] 34. Cempel M, Nikel G. Nickel: A review of its sources and environmental toxicology. Polish J Environ Stud. 2006;15(3):375-82.

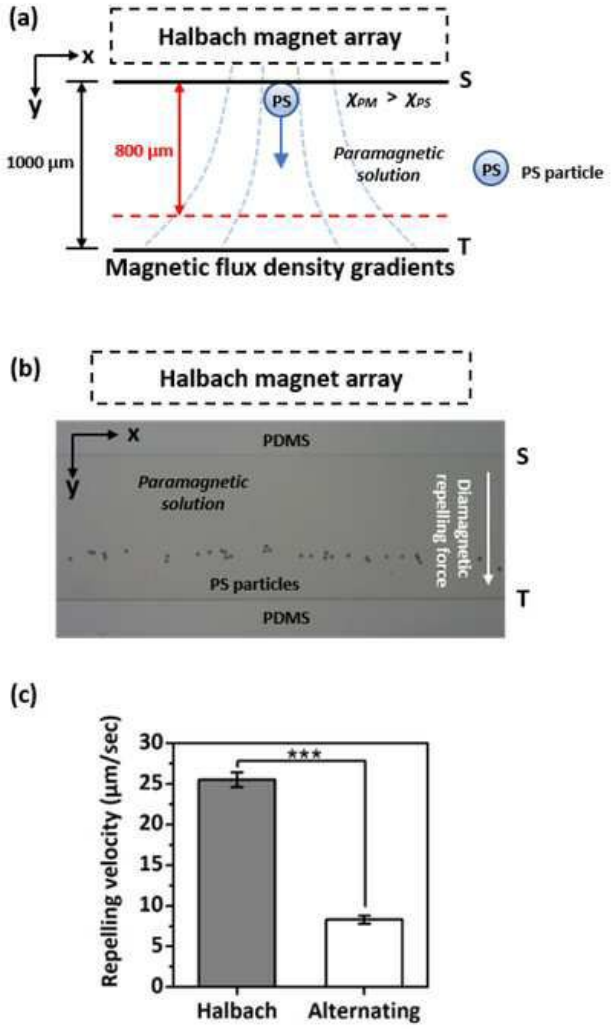
[0085] 35. Johnson AC, Park B. Predicting contamination by the fuel additive cerium oxide engineered nanoparticles within the United Kingdom and the associated risks. Environ Toxicol Chem. 2012;31(11):2582-7.

도면

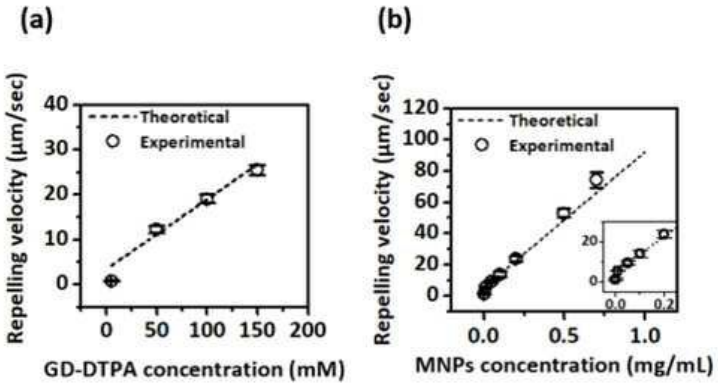
도면1



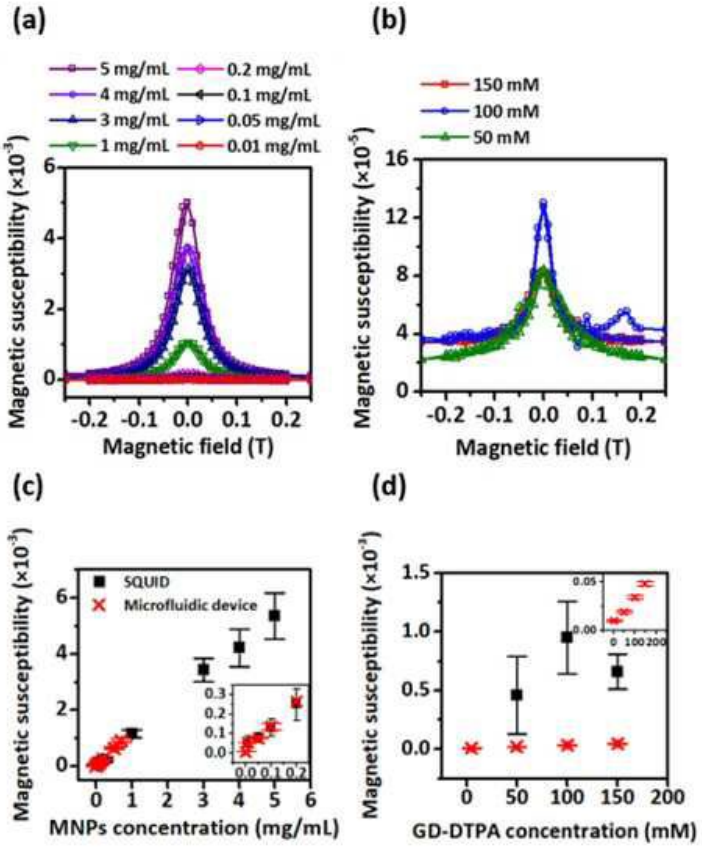
도면2


(a)
Halbach magnet array
x
y
S
PS
$\chi_{PM} > \chi_{PS}$
800 μm
1000 μm
Paramagnetic solution
PS
PS particle
T
Magnetic flux density gradients
(b)
Halbach magnet array
x
y
PDMS
S
Paramagnetic solution
Diamagnetic repelling force
PS particles
T
PDMS
(c)
Repelling velocity (μm/sec)
30
25
20
15
10
5
0
***
Halbach
Alternating

도면3


(a)
(b)
Repelling velocity (μm/sec)
40
30
20
10
0
Theoretical
Experimental
0
50
100
150
200
GD-DTPA concentration (mM)
Repelling velocity (μm/sec)
120
100
80
60
40
20
0
Theoretical
Experimental
20
0
0.0
0.2
0.0
0.5
1.0
MNPs concentration (mg/mL)

도면4


(a)
5 mg/mL
4 mg/mL
3 mg/mL
1 mg/mL
0.2 mg/mL
0.1 mg/mL
0.05 mg/mL
0.01 mg/mL
Magnetic susceptibility (×10⁻³)
Magnetic field (T)
(b)
150 mM
100 mM
50 mM
Magnetic susceptibility (×10⁻⁵)
Magnetic field (T)
(c)
SQUID
Microfluidic device
Magnetic susceptibility (×10⁻³)
MNPs concentration (mg/mL)
(d)
Magnetic susceptibility (×10⁻⁴)
GD-DTPA concentration (mM)