



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0113572
(43) 공개일자 2013년10월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C01B 33/12 (2006.01) B82B 3/00 (2006.01)
B01J 2/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0035815
(22) 출원일자 2012년04월06일
심사청구일자 2012년04월06일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
유효중
강원도 춘천시 공지로317번길 11, 105동 1105호
(효자동, 내안애양우아파트)
박준성
경기도 구리시 동구릉로 93, 703동 2105호 (인창
동, 아름마을일신아파트)
한용태
경기도 화성시 역골동로 94, 103동 801호 (남
양동, 남양 우림필유 아파트)
(74) 대리인
강성혜

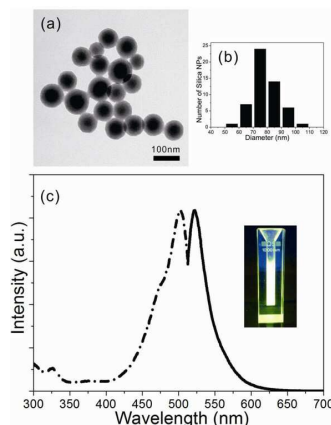
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 및 그 제조방법

(57) 요약

역마이크로에멀전법을 이용하여 수용성이며 고휘광성인 이중층 실리카 나노입자 (Water-soluble, highly fluorescent double-layered silica nanoparticles; FL-DLSN)를 제조하였다. 비이온성 계면활성제, 보조 계면활성제 (co-surfactant), 유기용매, 물 및 과량의 플루오레신을 포함하는 수용액을 혼합하여 마이크로에멀전을 제조하였다. 처음에 TEOS (Tetraethylorthosilicate)에 촉매로 NH_4OH 를 가하여 수화시키고, 폴리머화하여 코어 실리카 나노입자를 제조하였다. 플루오레신이 소수성이긴 하지만, 이 유기안료는 과량을 넣어줌으로써 친수성 실리카 기질 (matrix) 내에 포함된다. 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)를 제조하기 위해 APTS (3-Aminopropyltriethoxysilane)를 순차적으로 반응 혼합물에 가하고, 미리 제조된 코어 실리카 나노입자의 표면과 반응시켜 외각으로서 2차층을 제조하였다. APTS 가수분해와 축합으로 형성된 2차 실리카층은 아마이드 결합 형성을 통해 플루오레신과의 결합으로 지지체로서 역할을 수행할 수 있을 뿐만 아니라, 코어 실리카 기질 내의 플루오레신 안료를 보호할 수 있어, 실리카 나노입자를 좀더 형광이 강해지도록 할 수 있다.

대표도 - 도4



특허청구의 범위

청구항 1

가) 비이온성 계면활성제, 비극성 유기용매, 극성용매 및 과량의 소수성 유기물질 용액을 혼합하여 마이크로에멀전을 제조하는 공정;

나) 제조된 마이크로에멀전에서, 실리카 전구체와 알칼리 촉매를 가하여 실리카 전구체를 가수분해 및 축합시켜 소수성 유기물질이 도핑된 실리카 나노입자를 제조하는 공정; 및

다) 소수성 유기물질이 도핑된 실리카 나노입자에 과량의 소수성 유기물질 용액과 알칼리 촉매를 가하고, APTS (3-Aminopropyltriethoxysilane)를 가하여 교반하여 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자를 제조하는 공정;을 포함하는 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 비이온성 계면활성제는 Brij35, 트리톤 X-100 및 노닐페닐 펜타에틸렌글라이콜 중 선택된 1종 이상임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 소수성 유기물질은 플루오레신, 로다민 6G 형광 안료, Cy5 형광 안료 및 벤조페논계 유기화합물 중 선택된 1종 이상임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 알칼리 촉매는 암모니아 수용액임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 가) 공정에는 보조계면활성제를 더 가해주는 것을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

극성용매는 물 또는 산 수용액임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

실리카 전구체는 테트라에틸오소실리케이트, 테트라메틸오소실리케이트 또는 테트라프로필오소실리케이트인 것을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 선택된 한 항의 방법으로 제조되는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 소수성 유기물질의 일부는 입자의 내부 핵 부분에 함유되어 있고, 다른 일부는 표면에 공유결합되어 있음을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 소수성 유기물질은 플루오레신, 로다민 6G 형광 안료, Cy5 형광 안료 및 벤조페논계 유기화합물임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 내부와 표면에 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 및 그 제조방법에 관한 것으로서, 비이온성 계면활성제를 이용하여 역마이크셀법으로 소수성 유기물질이 도핑된 1차층의 코어 실리카 나노입자를 TEOS (tetraethylorthosilicate)를 축합시켜 제조한 후, APTS (3-aminopropyltriethoxysilane)를 순차적으로 반응 혼합물에 가하고, 미리 제조된 코어 실리카 나노입자의 표면과 반응시켜 외각으로서 2차층을 제조함으로써 수용성 이중층 실리카 나노입자를 제조하였다. 실리카 나노입자의 내부에 유기물질의 도핑여부를 측정하기 위해 형광성 유기물질들을 도핑에 사용하였으며 결과적으로 강한 형광을 발현하는 형광성 실리카 나노입자를 합성하였다. APTS 농축으로 형성된 2차 실리카층은 1차층의 코어 실리카 기질 내의 유기물질을 보호할 수 있을 뿐만 아니라, 2차 실리카층 내부에도 유기물질을 도핑시키고 또한 유기물질의 작용기 여부에 따라 아마이드 결합 형성을 통해 표면에 기능화시킬 수 있어 최종적으로 형성된 형광성 실리카 나노입자가 좀더 강한 형광을 발현하도록 할 수 있다.

배경기술

[0002] 안료 (dye)가 도핑된 나노 크기의 실리카 입자는 높은 양자수득률 및 광안정성으로 인해 광범위하게 연구되어 왔고, 다양한 분야에서 사용되고 있었다. 이러한 형광성 실리카 나노입자는 쉽게 제조할 수 있고, 간단한 기술을 이용하여 표면을 개질할 수 있으며, 통상 생체에 적합하고 비독성으로 알려져 있어서, 생체의학 및 바이오센싱 기술을 포함하는 바이오테크놀로지 분야로의 응용성이 높다. 또한, 형광성 실리카 나노입자는 다공성으로 인해 밀도가 비교적 낮아 물에서 잘 혼화되며, 따라서 생체 시스템 내에서 중요한 물질들을 운반하는 매질로 이용 가능하다.

[0003] 형광성 실리카 입자의 초기 실시예들은 형광원 (fluorophore)을 실리카 콜로이드에 스토퍼 방법 (Stober method)으로 인입하여 합성하였다. 스토퍼 방법은 비교적 단순한 졸-겔 공정으로서 실리카 나노입자 합성방법으로 잘 알려져 있다. 일반적으로, 이 방법은 산성 혹은 염기성 촉매를 이용하여 TEOS (tetraethylorthosilicate)와 같은 실리카 전구체를 가수분해하는 것으로부터 시작되며, 가수분해된 분자를 축합시켜 실리카 입자를 생산한다. 이 과정에서 반응 초기에 형성되는 핵자(nucleate)는 표면이 음이온성을 가지

며, 가수분해된 실리카 전구체가 모두 소모될 때까지 지속적으로 반응할 수 있다. 특히, 실리카 나노입자의 크기는 사용되는 실리카 전구체의 양과 핵자의 수뿐만 아니라, 물과 촉매의 농도에 의해서도 조절될 수 있다. 형광성 실리카 나노입자를 합성하기 위해서는 여러가지 형광원 (fluorophore)을 줄-겔 공정 도중에 단순히 가해주거나, 또는 형광물질과 실레인 전구체를 미리 결합시켜 가수분해와 축합반응을 거쳐 실리카 입자로 형성된다.

[0004] 그러나, 스톱퍼 방법으로 합성된 형광성 실리카 입자는 대부분 다분산성 (polydispersity)을 보이며, 구형의 형태로 형성되지 않는 경우가 많으며 이러한 점들이 합성된 실리카 입자의 이용성을 저해하는 주요 원인이 된다. 형광성 실리카 나노입자를 합성하는 또 다른 방법은 역마이셀 (기름 내부의 물입자 주위로 형성되는 계면활성제에 의한 마이셀)이 존재하는 마이크로에멀전 (microemulsion)을 이용하여 합성하는 방식 (역마이크로에멀전 합성법, reverse microemulsion)으로서, 크기 분포가 넓지 않고 구형인, 형광원 (fluorophores)이 도핑된 실리카 나노입자 제조에 효과적이다. 역마이셀 용액 (reverse micellar solution: water-in-oil (W/O))은 물과 오일 및 계면활성제로 이루어진 안정적인 단일상 (single-phase) 시스템이다. 이 상에서 물방울은 계면활성제의 역마이셀 내에 형성되며, 실리카 전구체는 암모니아 촉매 가수분해에 의해 폴리머화될 수 있으므로 최종적으로 실리카 나노입자를 형성할 수 있다. 합성과정 동안 형광원이 가해지면 이 형광안료는 실리카 기질 내로 도핑될 수 있다. 나아가, 역마이셀을 이용하여 합성된 형광성 실리카 나노입자는 실리카 기질의 형광물질에 대한 높은 보호 효과에 기인하여 탁월한 광안정성을 나타낸다.

[0005] 비록 역마이셀 내에서 형광성 실리카 나노입자의 합성은 유용하지만, 보고된 대부분의 사례는 극성의 무기물 안료 도핑에 관한 것이었다. 유기물 형광원도 높은 양자수득률로 인해 바이오센싱 기술에 중요한 안료이다. 그러나, 유기 안료가 도핑된 실리카 나노입자 제조는 상대적으로 어려운데, 이는 대부분의 유기 안료가 매우 소수성이며, 친수성인 실리카 기질에 친화력을 나타내기가 어렵기 때문이다. 뿐만 아니라, 비교적 작은 유기 안료들은 형광성 실리카 나노입자를 정제하는 과정에서 씻겨나가기 쉽다. 대안적 접근으로서, W. Tan 등은 친수성 분자 (예컨대, 텍스트란 또는 펩타이드)를 유기 안료에 결합시키고 이 친수성 분자와 나노입자의 실리카 기질 간의 인력을 유기 안료 혼입에 이용했다. 부피가 큰 친수성기 또한 생성된 나노입자의 정제를 위한 반복 세척 이후에도 빠져나가지 않고 유기 안료가 실리카 나노입자 내에 존재하도록 할 수 있다. 이것은 흥미롭고 독특한 전략이지만, 이 방법은 특정 친수성분자가 결합된 유기 안료 제조에 부가 공정이 요구되기 때문에 그리 효과적인 것은 아니다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 본 발명은 여러 가지 유기 형광물질을 함유하는 안정적인 실리카 나노입자를 합성하는 단순하고도 경제적인 방법을 제공하려는 것을 목적으로 한다.

[0007] 또한, 본 발명은 유기 형광물질 이외의 다양한 기능성의 소수성 유기물질을 함유하는 크기가 균일하고 구형인 친수성 실리카 나노입자를 제공하려는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 유기 안료로 단순 분산되는 구형 형광성 실리카 나노입자를 합성하기 위해 본 발명자들은 역마이크로에멀전 합성법에서 TEOS (tetraethylorthosilicate) 및 APTS (3-Aminopropyltriethoxysilane)의 순차적 축합을 바탕으로 한 단순하고도 새로운 접근방법을 개발했다. TEOS의 가수분해 및 축합을 수행하는 동안 유기 안료는 실리카 기질 내로 함입될 수 있었다. 이후의 APTS 축합은 2차 실리카 층을 형성시켜 코어 실리카 기질로부터 유기 안료가 나오지 않고 보호되도록 한다. 또한, 유기 안료는 APTS로부터 형성되는 2차 실리카층 내로 함입되고 아마이드 결합 형성을 통해 표면과 접합 (conjugate)될 수 있으므로, 실리카 나노입자가 좀 더 고품광성이 되도록 한다 (도 1).

[0009] 본 발명자들은 실리카 나노입자 내에 도핑할 유기 안료로서, 다양한 적용분야에서 형광 표지물질로 널리 이용되어온 플루오레신을 이용하였다. 그 밖에도 본 발명자들은 로다민 6G 형광 안료, Cy5 형광 안료 및 자외선 차단 화합물로 사용되는 벤조페논계 유기화합물을 각각 본 발명의 방법으로 이중층 실리카 나노 입자 내에 함유시키는 실험을 실시하여 플루오레신뿐만 아니라, 다른 소수성 유기물질들도 본 발명의 방법으로 이중층 실리카 나노

입자에 잘 함입되며, 누출도 거의 일어나지 않음을 확인하였다 (데이터 나타내지 않음). 본 발명자들은 이중층 실리카 나노입자에 함입 여부를 쉽게 확인하기 위하여 소수성 유기물질로서 형광 안료를 사용하였을 뿐이며, 실제로는 로다민 6G 형광 안료, Cy5 형광 안료, 플루오레신, 벤조페논계 유기화합물 외에도 종양 마커, 렉틴, 방사성동위원소 표지물질을 비롯한 다양한 소수성 유기물질들이 본 발명의 이중층 실리카 나노입자에 함입되는 데는 특별한 제한이 없다. 다만, 본 발명의 이중층 실리카 나노입자의 크기와 형상을 고려할 때 분자량 3,000 dalton 이상의 유기물질은 효과적으로 함입되기가 수월하지 않다.

[0010] 본 발명자들은 고휘광성 유기 안료가 도핑된 실리카 나노입자 제조를 위한 단순한 합성전략을 제시한다. 좀더 나은 결과를 얻기 위해 본 발명자들은 Brij35, 트리톤 X-100, 노닐페닐 펜타에틸렌글라이콜 (NP4, NP5, NP9)와 같은 비이온성 계면활성제를 오일과 물 혼합물의 단일상 내에 역마이셀을 형성하기 위한 계면활성제로 이용하였다. 실리카 나노입자의 크기는 비이온성 계면활성제를 이용한 역마이셀 내에서 물과 오일의 비를 변화시키거나 가해지는 HCl 농도를 변화시킴으로써 좀 더 쉽게 조절할 수 있었다.

[0011] 본 발명은

[0012] 가) 비이온성 계면활성제, 비극성 유기용매, 극성용매 및 과량의 소수성 유기물질 용액을 혼합하여 마이크로에멀전을 제조하는 공정;

[0013] 나) 제조된 마이크로에멀전에서, 실리카 전구체와 알칼리 촉매를 가하여 실리카 전구체를 가수분해 및 축합시켜 소수성 유기물질이 도핑된 실리카 나노입자를 제조하는 공정; 및

[0014] 다) 소수성 유기물질이 도핑된 실리카 나노입자에 과량의 소수성 유기물질 용액과 알칼리 촉매를 가하고, APTS (3-Aminopropyltriethoxysilane)를 가하여 교반하여 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자를 제조하는 공정;을 포함하는 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법에 관한 것이다.

[0015] 또한, 본 발명은 상기 비이온성 계면활성제가 Brij35, 트리톤 X-100 및 노닐페닐 펜타에틸렌글라이콜 중 선택된 1종 이상임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법에 관한 것이다.

[0016] 또한, 본 발명은 상기 소수성 유기물질이 플루오레시임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법에 관한 것이다.

[0017] 또한, 본 발명은 상기 알칼리 촉매가 암모니아 수용액임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법에 관한 것이다.

[0018] 또한, 본 발명은 상기 실리카 전구체가 테트라에틸옥소실리케이트, 테트라메틸옥소실리케이트 또는 테트라프로필옥소실리케이트인 것을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법에 관한 것이다.

[0019] 또한, 본 발명은 상기 가) 공정에 보조계면활성제를 더 가해주는 것을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법에 관한 것이다.

[0020] 또한, 본 발명은 상기 극성용매가 물 또는 산 수용액임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자 제조방법에 관한 것이다.

[0021] 또한, 본 발명은 상기 방법으로 제조되는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자에 관한 것이다.

[0022] 또한, 본 발명은 상기 소수성 유기물질의 일부는 입자의 내부 핵 부분에 함입되어 있고, 다른 일부는 표면에 공유결합되어 있음을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자에 관한 것이다.

[0023] 또한, 본 발명은 상기 소수성 유기물질이 플루오레시임을 특징으로 하는, 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자에 관한 것이다.

발명의 효과

[0024] 본 발명의 방법에 의하여 제조되는 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자는 입자 내부와 표면에 다량의 소수성 유기물질이 안정적으로 함입되어 있음을 형광성 유기물질인 플루오레신 함유 이중층 실리카 나노입자로부터 확인할 수 있었다.

[0025] 또한, 본 발명의 방법에 의하여 제조되는 소수성 유기물질을 함유하는 이중층 실리카 나노입자는 형태가 거의

구형이며, 직경 분포가 좁아 매우 균일한 크기의 구형 실리카 나노입자를 형성하였다.

[0026] 또한, 본 발명의 방법에 의하면 제조시 혼합되는 극성용매인 물이나 산 용액의 농도 또는 부가량을 달리 하는 경우 입자 크기를 조절할 수 있었다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 의한 형광성 이중층 실리카 나노입자 (fluorescent double layered silica nanoparticles; "FL-DLSN") 합성에 관한 모식도이다.

도 2의 (a)는 실리카 나노입자의 투과전자현미경 (TEM) 사진이고, 도 2의 (b) 내지 (d)는 물의 양을 달리하여 합성한 실리카 나노입자의 주사전자현미경 (SEM) 사진이다: (a) 0.34 ml, (b) 0.5 ml, (c) 0.75 ml 및 (d) 1.75 ml의 물을 사용하여 합성하였다.

도 3은 각기 다른 농도의 HCl 수용액 (0.34 ml)을 가하여 합성한 실리카 나노입자의 SEM (a와 d) 및 TEM (b와 c)이미지이다: (a) 0.015 M HCl, (b) 0.1 M HCl, (c) 0.5 M HCl 및 (d) 7 M HCl.

도 4의 (a)는 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 TEM 사진이고; (b)는 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 직경 분포를 나타내는 그래프이며; (c)는 에탄올에서 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 여기 (방출파장: 522 nm) 및 방출 (여기파장: 490 nm) 스펙트럼이다. (c)의 내부 사진은 물에 분산된 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 형광 사진이다.

도 5는 에탄올에서 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN; 실선, 100배 희석함) 및 형광성 실리카 나노입자 (FL-SN; 점선 및 이점선, 에탄올로 세 번 세척함)의 방출 스펙트럼 (ex=490 nm); (i) 실선: 에탄올로 10회 세척한 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN); (ii) 점선: 에탄올로 3회 세척한 플루오레신이 도핑된 실리카 나노입자 (fluorescein doped silica nanoparticles; "FL-SN"); (iii) 이점선: 에탄올로 10회 세척한 플루오레신이 도핑된 실리카 나노입자 (FL-SN). 각 입자는 아세톤으로 세척하고 1회 원심분리한 후 에탄올로 세척하고 원심분리하였다.

도 6의 (a-c)는 0.05 ml TEOS (0.224 mmol) 및 APTS (0.21 mmol)를 사용하여 합성한 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 TEM 사진이다. 사용된 APTS 수용액 양은 각각 0.1 ml (i), 0.03 ml (ii) 및 0.01 ml (iii). 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 평균 직경은 60.5 ± 6.96 nm (i), 72.88 ± 9.49 nm (ii) 및 81.78 ± 9.83 nm (iii); (d)는 사용한 APTS 양에 따른 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 방출 스펙트럼을 나타낸다 (ex=490 nm).

도 7의 (a)는 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) (실선, 100배 희석함) 및 표면에만 안료가 접합된 이중층 실리카 나노입자 (Double Layered Silica Nanoparticle; "DLSN") (점선, 희석하지 않음; 이점선, 10배 희석함)의 방출 스펙트럼. (b)는 표면에만 안료가 접합된 이중층 실리카 나노입자 (DLSN)의 SEM 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 아래에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명의 구성을 좀더 자세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 실시예의 기재에만 한정되는 것이 아님은 본 발명이 속한 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다.

[0029] 요약

[0030] 폴리옥시에틸렌글라이콜 도데실 에테르 (Polyoxyethylene glycol dodecyl ether; $(C_2H_4O)_{23}C_{12}H_{25}OH$, 이하 "Brij35"와 혼용함, Acros Organics), TEOS (tetraethylorthosilicate, 99%, Sigma-Aldrich), APTS 3-(aminopropyl)triethoxysilane, 98%, Sigma-Aldrich), 플루오레신 (fluorescein) (free acid, $C_{12}H_{20}O_5$, Sigma-Aldrich), 수산화암모늄 (NH_4OH , 28-30 wt% ammonia, Sigma-Aldrich), 사이클로헥산 (cyclohexane, C_6H_{12} , 99%, Sigma-Aldrich), 1-헥사놀 ($C_6H_{13}OH$, 98%, Sigma-Aldrich), 염산 (HCl), 질산 (HNO_3), 아세톤 및 에틸알코올은 구입한 대로 사용하였다. 모든 저장용액은 각 반응에 앞서 바로 제조하였다. 사용 전 모든 유리용기는 Aqua Regia (3:1 부피비 HCl과 HNO_3)로 세척하였고, 초순수 (Nanopure water)로 충분히 행구었다.

[0031] **역마이크로에멀전 내에서 실리카 나노입자 합성 및 크기 조절**

[0032] Brij35 (2.0 g)를 사이클로헥산 (7.7 ml) 및 1-헥사놀 (1.6 ml)과 초음파 처리로 30분 동안 혼합하여 혼합액이 맑은 용액이 되도록 하였다. 그 다음 초순수 (0.34 ml)를 가하고 반응 혼합액을 10분간 초음파 처리하였다. 물을 가하면 반응 혼합액에 약간의 백색 고체가 생성되는데, 이 고체는 초음파 처리로 완전히 재용해되었다. TEOS (0.05 ml)를 가하며 교반하고 반응 혼합액을 실온에서 30분 동안 더 교반하였다. TEOS의 가수분해 및 축합을 위해 교반하면서 NH_4OH (0.1 ml)를 서서히 가하고, 실온에서 12시간 동안 반응 혼합액을 교반하였다. 반응 후, 역마이크로에멀전은 아세톤 (20 ml)을 가하여 불안정화시키고, 2,000 rpm으로 5분간 원심분리하였다. 합성된 실리카 나노입자는 에틸알코올 (각 1 ml)로 3~10회 세척하였다. 실리카 나노입자 크기를 조절하기 위해 물의 양을 변화시키거나 (0.5, 0.75 및 1.75 ml), 물 대신 HCl 수용액 0.34 ml의 농도 (0.015, 0.1, 0.5 및 7 M)를 변화시켰다.

[0033] **형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 합성**

[0034] 형광성 실리카 나노입자 (fluorescent silica nanoparticles; FL-SN)를 합성하기 위해 TEOS 가수분해 및 축합에 앞서 플루오레신 수용액 (0.4 ml, 1×10^{-2} M)을 역마이크로에멀전에 가하였다. 합성 후 역마이크로에멀전은 아세톤 (20 ml)을 가하여 불안정화시켰다. 합성된 형광성 실리카 나노입자는 에탄올로 10회 세척하였고, 2,000rpm으로 5분간 원심분리하였다. 형광성 실리카 나노입자는 에탄올로 3~10회 세척하여 정제하였다.

[0035] 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)를 합성하기 위해 APTS (0.05 ml)를 반응 배지 {미리 합성된 형광성 실리카 나노입자 (FL-SN), 과량의 플루오레신 및 NH_4OH 가 들어 있는 역마이크로에멀전}에 가하고, 12시간 동안 교반하였다. 역마이크로에멀전은 아세톤 (20 ml)을 가하여 깨뜨렸다. 형광 이중층 실리카 나노입자는 에탄올로 10회 반복 세척한 후 원심분리하였다. APTS의 양 변화에 의한 이중층 실리카 나노입자 형성을 비교하기 위해 0.2 ml, (0.84 mmol), 0.1 ml (0.42 mmol), 0.03 ml (0.0126 mmol), 0.01 ml (0.042 mmol), 0.005 ml (0.021 mmol)로 APTS 양을 조절하여 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)를 합성하였다. 표면에만 안료가 접합된 이중층 실리카 나노입자 (DLSN)를 합성하기 위해서 TEOS (0.05 ml, 0.224 mmol)과 APTS (0.05 ml, 0.21 mmol)을 NH_4OH 가 들어 있는 역마이크로에멀전에 순차적으로 가수분해하고 응축시키는 과정에서 플루오레신을 가하지 않았다. 각각의 실리카 응축과정에서 12시간씩 교반시켜 이중층 실리카 나노입자를 먼저 합성하였으며 그 이후 플루오레신 수용액 (0.4 ml, 1×10^{-2} M)을 역마이크로에멀전에 가하여 12시간 교반하였다. 역마이크로에멀전은 아세톤 (20 ml)을 가하여 깨뜨렸다. 표면에만 안료가 접합된 이중층 실리카 나노입자는 에탄올로 10회 반복 세척한 후 원심분리하였다.

[0036] **특성규명**

[0037] 결과물 나노입자들은 Hitachi S-4800 주사전자현미경과 JEOL JEM-2010 Luminography(Fuji FDL-5000) Ultramicrotome(CRX) 투과전자현미경 (transmission electron microscope; TEM)을 이용하여 촬영하였다. 투과 전자현미경 촬영용 시료는 13,500 rpm으로 5분간 원심분리를 2회 하여 나노입자 혼합액을 농축하고, 100 μl 초순수에 재현탁하고, 포름바 (Formvar)로 코팅한 구리 격자 상에 용액 10 μl 를 고정시키고 방출 및 여기 스펙트럼을 형광 분석기 (LS-55BPerkin Elmer)로 기록하였다.

[0038] **결과 1: 비이온성 Brij35 계면활성제를 이용한 역마이셀 내에서 실리카 나노입자의 합성 및 크기 조절**

[0039] 비이온성 Brij35 계면활성제와 사이클로헥산 (오일), n-헥사놀 및 물을 혼합하여 역마이크로에멀전법으로 실리카 나노입자를 합성하였다. TEOS와 NH_4OH 는 역마이크로에멀전에 순차적으로 가하여 역마이셀 내에서 졸-겔 공정을 통하여 TEOS의 가수분해와 축합으로 실리카 나노입자가 생성되었다. 합성 후 역마이셀 시스템은 아세톤을 가하여 불안정화시킨 다음 합성된 실리카 나노입자는 에탄올과 물을 이용하여 세척하였다.

[0040] 도 2a는 실리카 나노입자의 투과전자현미경 (TEM) 사진이며, 이 입자는 2.0g의 Brij35, 사이클로헥산 7.7 ml, n-헥사놀 1.6 ml 및 물 0.34 ml를 혼합하여 합성되었다. 이 사진은 Brij35를 이용한 역마이셀법이 구형 실리카 나노입자 형성에 효과적이며, 실리카 나노입자의 크기 분포도 매우 좁음을 보여준다 (평균 직경은 $78.66 \pm$

5.27 nm). 실리카 나노입자 합성에서 물방울은 오일상 내에서 Brij35에 의해 안정화되어 효과적인 나노크기 반응기로서 기능을 수행할 수 있었다.

[0041] 나노입자 제조를 위한 역마이크로에멀전 방법은 여러 가지 구성 변수를 다양화함으로써 크기 조절에 유리하다는 장점으로 널리 알려져 있다. Brij35를 이용한 본 발명의 역마이크로에멀전 방법으로 합성한 실리카 나노입자의 크기에 물 농도가 어떻게 영향을 미치는지를 알아보기 위해 다른 요소의 변화 없이 물의 양만을 달리 하여 나노입자를 합성하였다. 도 2 b~d는 물의 양을 변화시켰을 때 실리카 나노입자의 주사전자현미경 (SEM) 사진이다 (도 2b는 물 0.5 ml, 도 2c는 물 0.75 ml). 실리카 나노입자 평균 직경은 각각 60.42 ± 3.07 nm (도 2b), 50.42 ± 4.11 nm (도 2c)였다. 이와 같은 결과는 실리카 나노입자 크기가 사용된 물에 의해 현저히 변화하며, 특히 물 농도가 증가함에 따라 (Brij35 계면활성제에 대한 물의 비율이 증가함에 따라) 입자 크기가 작아짐을 보여준다. 한편, Brij35의 양을 변화시킴으로써 계면활성제에 대한 물의 비율을 변화시켜도 입자 크기를 감소시킬 수 있다. 그러나, 물의 양이 너무 많으면 (1.75 ml, 도 2d), 실리카 나노입자의 모양이 규칙적인 구형을 띠지 않았다. 이와 같이 계면활성제에 대한 물의 비율이 너무 높은 반응 환경에서는 역마이크로에멀전은 구형의 크기 분포가 좁은 실리카 나노입자 생성에 효과적이지 않은 것으로 보인다.

[0042] 흥미롭게도, 본 발명자들은 합성과정 중 HCl을 가함으로써 실리카 나노입자 크기를 조절할 수 있었다. 도 3a는 물 대신 0.34 ml의 0.015 M HCl 수용액을 가하여 합성된 실리카 나노입자를 보여준다. 실리카 나노입자 평균 직경은 88.46 ± 8.81 nm이며, 이는 0.34 ml의 물을 가하여 형성된 실리카 나노입자 (도 2a)보다 컸다. HCl 농도를 낮추자 (0.34 ml의 0.1 M 및 0.5 M HCl 수용액 사용), 훨씬 작은 크기의 실리카 나노입자가 성공적으로 합성되었다 (도 3b, 3c). 합성된 실리카 나노입자의 평균 직경은 각각 45.61 ± 3.15 nm 및 10.95 ± 1.85 nm였으며, 가해진 HCl의 양이 증가할수록 크기가 감소함을 볼 수 있었다. 실리카 나노입자의 크기는 단지 가하는 HCl 농도를 증가시킴으로써 쉽게 조절할 수 있었다.

[0043] 본 발명자들은 Brij35와 같은 비이온성 계면활성제가 오일과 물 혼합물에서 마이크로에멀전의 생성과 안정화에 효과적이며, 크기 분포가 좁은 실리카 나노입자 합성에 유용하다고 판단한다. Brij35와 같은 비이온성 계면활성제 내의 친수성 PEO기는 역마이크로에멀전 내의 물방울에 좀더 강하게 결합할 수 있고 실리카 전구체 축합에 안정적인 주형을 생성할 수 있다. 실리카 나노입자의 성장에서, 초기 실리카 핵이 생성되고, 그 후 핵 표면 상에 실리카 전구체 즉, 가수분해된 TEOS의 축합이 일어났다. 물의 양 변화를 통한 실리카 나노입자 크기 조절은 역마이크로에멀전의 수상 (water phase) 내의 실리카 핵자 형성 때문이다. 물 농도가 증가하면 축합률 감소로 인해 물방울 내의 반응종들은 좀 더 많은 실리카 핵자를 생성할 수 있다. 더 많은 수의 핵자에 가수분해된 TEOS가 축합되면 좀더 작은 실리카 나노입자가 형성될 수 있는 것이다. Brij 외의 다른 계면활성제를 이용한 역마이크로에멀전 실리카 나노입자 합성에서도 비슷한 실험결과가 얻어졌다. 염산(HCl)은 마이크로에멀전 시스템의 역마이크로에멀전의 구조에 영향을 미칠 수 있지만, 그것은 또한 실리카 나노입자의 성장을 위한 반응 속도의 변화가 최종 실리카 나노입자의 크기에 매우 영향을 미칠 것으로 생각된다. TEOS의 가수분해를 위해, 암모니아수로부터의 만들어진 OH^- 이온이 촉매작용에 필요하다. OH^- 이온의 감소는 TEOS의 가수분해의 속도의 감소를 야기한다. 많은 농도의 염산은 중화반응에 의하여 반응 인자인 OH^- 의 수를 감소시키고, 결국 실리카 나노입자의 성장 속도를 줄여 마침내 작은 실리카 나노입자를 생성한다. 하지만, 실리카 나노입자의 크기조절은 오직 염산의 수를 암모니아수보다 적게 사용했을 때에 관찰되었다. 실리카 나노입자의 합성을 가장 높은 농도의 염산을 사용했을 때 (7 M), 구형 나노입자의 형성을 위한 크기 조절은 잘 이루어지지 않음을 알 수 있다 (도 3d). 기존에 알려진 바로는 이러한 반응 상태에서, 실리카 나노입자의 성장은 고르지 않은 형태와 크기를 보이며 산촉매된 졸-겔 공정에 의한 생성물은 선형 또는 무작위적인 가지가 있는 실리콘 폴리머가 될 수 있음이 알려져 있다.

[0044] 결과 2: 형광성 실리카 나노입자 합성: 플루오레신 이중층 도핑

[0045] 형광성 실리카 나노입자 제조는 기본적으로 이미 보고된바 있는 역마이크로에멀전 방법을 따랐지만, 변형하여 실시하였다. Brij35, 보조 계면활성제로 n-헥사놀, 유기용매로 사이클로헥산, 물 및 과량의 플루오레신 수용액을 혼합하여 마이크로에멀전을 제조하였다. 마이크로에멀전에서, TEOS는 촉매인 NH_4OH 를 가하여 가수분해시키고, 축합되어 단일층으로 플루오레신이 도핑된 실리카 나노입자 (Fluorescein doped silica nanoparticles; FL-SN)가 제조되었다. 12시간 동안 실온에서 교반한 다음 마이크로에멀전 시스템은 아세톤을 가하여 깨뜨렸고, 형광성 단일층 실리카 실리카 나노입자 (FL-SN; 발명의 상세한 설명 중 "플루오레신이 도핑된 실리카 나노입자"와 혼용함)는 에탄올 세척을 반복하고 원심분리하여 정제하였다. 그렇지만, 형성된 실리카 나노입자를 정제하기 전 (마이크로에

멸전 시스템을 깨뜨리지 않고 과량의 플루오레신과 NH_4OH 를 제거하지 않고) 반응 혼합액에 APTS를 가하면, APTS는 가수분해되어 FL-SN 표면에 축합되었다. 이러한 부가 공정으로 인해 실리카 2차층이 형성되었고, 최종적으로 형광성 이중층 실리카 나노입자 (fluorescent double-layered silica nanoparticles; FL-DLSN)를 얻을 수 있었다. 합성된 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)는 물에 잘 용해되며, 에탄올에서 원심분리로 잘 분리되었다. 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN; 도 4a) 및 형광성 단일층 실리카 나노입자는 크기가 상대적으로 균일하고 (단일분산성) 형태적으로 구형임을 보여준다.

[0046] 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 평균 직경은 79.38 ± 9.23 nm였다 (도 4b). 특히, 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)는 수용액 내에서 밝은 발광을 나타내었다 (도 4c 내의 작은 사진). 도 4c는 에탄올 내의 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 여기 및 방출 스펙트럼이다. 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 밝고 강한 발광은 유기 플루오레신 안료가 이중층 실리카 기질 내로 잘 도핑되었거나 또는 입자 표면에 접합 (conjugate)되었음을 나타낸다.

[0047] 도 5는 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN; 실선, 10회 세척함)와 플루오레신 도핑된 실리카 나노입자 (FL-SN; 점선, 8회 세척함; $-\cdots-$, 3회 세척함)의 에탄올 내 방출 스펙트럼을 비교한 것이다. 양 나노입자 모두 발광하며, 이는 유기 플루오레신 안료가 TEOS 축합으로 실리카 기질 내에 존재함을 의미한다. 비록 유기 플루오레신 안료가 다소 소수성이기는 하지만, 이 안료 분자는 실리카 나노입자 합성시 친수성 실리카 기질 내로 함입될 수 있는데, 이는 반응 환경 내 플루오레신의 높은 농도 효과에 기인한다 (10^{-2} M). 실리카 나노입자 합성에 1000배 희석된 안료 수용액 (10^{-5} M 플루오레신 용액)을 사용했을 때는 정제과정에서 에탄올로 3회 세척 후 형광성 단일층 실리카 나노입자 (FL-SN) 수용액 상에서 발광을 거의 관찰할 수 없었다. 이는 실리카 나노입자 내로 플루오레신 도핑이 용이하지 않고, 실리카 기질 내로 효과적인 도핑을 위해서는 안료 농도가 높아야 함을 말해준다.

[0048] 더 중요한 것은 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 발광이 플루오레신 도핑된 실리카 나노입자 (FL-SN)보다 1,000배 정도 높다는 점이다. 이는 우리가 본 발명에서 제시하는 발명기술로 유기물을 도핑시키며 합성된 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)가 기존의 보고된 방식으로 유기물을 도핑시킨 형광성 단일층 실리카 나노입자 (FL-SN)보다 훨씬 강한 형광을 발현함을 말해준다. 이러한 결과는 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)가 형광성 단일층 실리카 나노입자 (FL-SN)보다 플루오레신 안료 도핑율이 훨씬 더 높기 때문인 것으로 사료된다. 역마이셀 방법으로 유기 안료 도핑된 실리카 나노입자 합성에서 유기물의 소수성뿐만 아니라 또다른 중요한 문제 한 가지는 수용성 환경 내에서 실리카 나노입자로부터 안료 분자가 누출되는 것이다. 본 발명자들이 실험한 결과, 반복 세척과정 중 형광성 단일층 실리카 나노입자 (FL-SN)에서 유기형광물질인 플루오레신이 훨씬 많이 누출되는 것을 관찰하였다 (도 5). 그러나, 본 발명의 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)는 에탄올로 10회 세척한 이후에도 매우 높은 발광을 나타내며 이는 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 내에 도핑된 플루오레신 안료는 종래의 형광성 단일층 실리카 나노입자 (FL-SN) 내의 플루오레신보다 훨씬 더 효과적으로 보호됨을 말해준다. 본 발명의 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 중심-외각 구조는 유기 안료를 더 잘 보호해 주는 것으로 보인다.

[0049] 어떻게 APTS가 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 구조적, 물리적 특성에 영향을 미치는지를 알아보기 위해 본 발명자들은 APTS의 양을 조절하여 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)를 합성하였으며, 각 나노입자의 방출 스펙트라를 조사하고 사용된 APTS의 양에 따른 각 입자의 전자현미경 사진을 촬영하였다. 각기 다른 양의 APTS를 사용하여 합성한 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)는 모두 구형의 형태를 나타내었지만, 평균 직경은 사용한 APTS의 양과 직접적 관련성을 보이지 않는 것으로 확인되었다. (도 6a-c). 많은 양의 APTS가 완전히 축합되면 보다 큰 입자가 형성될 것으로 예측할 수 있으나, 실제 실험결과는 흥미롭게도 APTS의 양과 입자 크기 사이에 직접적인 상관관계는 관찰되지 않았다. 합성된 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 발광 강도 또한 APTS 증가량과 직접적으로 비례하지는 않았다 (도 6d). 가장 밝은 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 합성을 위해 APTS의 양을 최적화하기 위해 본 발명자들은 APTS와 TEOS를 거의 1:1 비율로 사용하여 합성한 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)가 가장 강한 방출 스펙트라를 보이는 것을 발견하였다 (0.05 mL의 TEOS (0.224 mmol)와 0.05 mL의 APTS (0.21 mmol)를 사용함). 왜 APTS와 TEOS가 거의 같은 비율일 때 가장 밝은 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)를 형성하는지에 대해서는 완전히 입증되지는 않았지만, 이러한 반응 조건 하에서 최적화된 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 강한 발광은 다양한 분야에 적용할 가능성을 보여준다.

[0050] 플루오레신 안료 분자는 카르복시기 (carboxylate group)를 포함하며, 이는 아민기와 접합하여 아마이드 결합을

형성할 수 있다. 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 표면에는 비결합 상태의 자유로운 아민기가 있어 APTS와 축합에 의해 아마이드 결합 형성이 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 표면에서 일어날 수 있다. 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 합성 중 플루오레신 안료는 처음에는 TEOS 유래 실리카 기질 및 APTS로부터 유래한 실리카 기질 양쪽으로 도핑된다. 이와 더불어, 마이크로에멀전에 존재하는 도핑되지 않은 과량의 플루오레신은 입자 표면의 아민기에 접합할 수 있으며 표면에 접합된 플루오레신도 발광할 수 있다. 실리카 나노입자 상의 플루오레신 안료 접합이 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 발광에 어떻게 영향을 미치는지를 연구하기 위해, 플루오레신 도핑 없이 TEOS와 APTS의 순차적 축합으로 구형의 이중층 실리카 나노입자를 제조하였다. 제조된 실리카 나노입자는 표면에만 안료가 접합된 나노입자를 제조하기 위해 플루오레신과 반응시켰다. 이 입자를 본 발명의 명세서에서는 편의상 "표면에만 안료가 접합된 이중층 실리카 나노입자" (Double-Layered Silica Nanoparticles; DLSN)로 표시하기로 한다. 도 7은 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN; 실선)와 표면에만 안료가 접합된 이중층 실리카 나노입자 (DLSN; 점선)의 방출 스펙트라를 비교한 자료인데, 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 발광강도가 너무 세어 비교를 위해 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 용액을 100배 희석한 결과이며, 100배 희석한 것도 희석하지 않은 표면에만 안료가 접합된 이중층 실리카 나노입자 (DLSN)에 비해 훨씬 강한 발광을 나타내었다. 이와 같은 결과는 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)가 표면에만 안료가 접합된 이중층 실리카 나노입자 (DLSN)보다 훨씬 강한 형광을 방출하며, 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 플루오레신 안료의 대부분이 입자 내에 존재할 가능성을 말해준다. 간단한 계산으로도 약 10^4 플루오레신이 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 내에 도핑되거나 입자 상에 작용기화 (functionalize)되어 있으며, 하나의 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 발광은 하나의 플루오레신 분자의 발광강도보다 약 30배는 강한 것을 발견하였다.

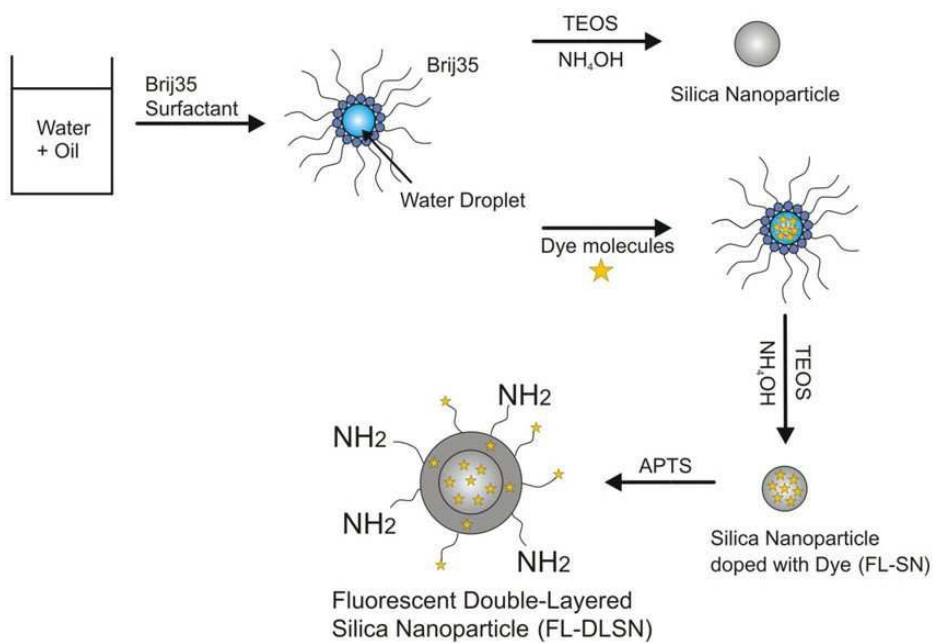
[0051] 비록 본 발명자들의 실험 결과, 플루오레신은 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 표면에서 비교적 잘 접합하지 않는 것으로 보여졌지만, 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN) 표면의 아민 작용기는 여전히 다른 유용한 분자들과 기능화 될 수 있도록 이용 가능한 것으로 여겨진다. 이는 DNA 칩 또는 단백질 칩과 같은 바이오센싱 기술에서 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)의 응용 가능성 면에서 매우 중요하다. 왜냐하면, 요구되는 생체분자는 형광 표지물질로서 형광 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)에 기능화되어야 하기 때문이다. 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)를 이용하여 제조될 수 있는 바이오칩의 탐지 한계는 보통의 분자상 형광원 (molecular fluorophore)을 이용하여 제조된 경우와 비교하여 현저히 낮을 것으로 예측된다.

[0052] 결론적으로, 본 발명자들은 소수성 유기 물질을 실리카 기질 내로 도핑하여 안정적인 실리카 나노입자를 제조하는 간단하고도 새로운 합성방법을 개발하였다. 역마이크로에멀전법을 응용하여 먼저 입자 크기 분포가 좁은 실리카 나노입자를 제조하였는데, 이때 Brij35와 같은 비이온성 계면활성제를 사용하여 안정적인 역마이크로에멀전 W/O 반응 환경을 만들었으며, 이는 실리카 나노입자 형성에 주형이 될 수 있다. 실리카 나노입자의 크기는 물과 비이온성 계면활성제의 비율을 변화시키거나 HCl을 가함으로써 조절할 수 있다.

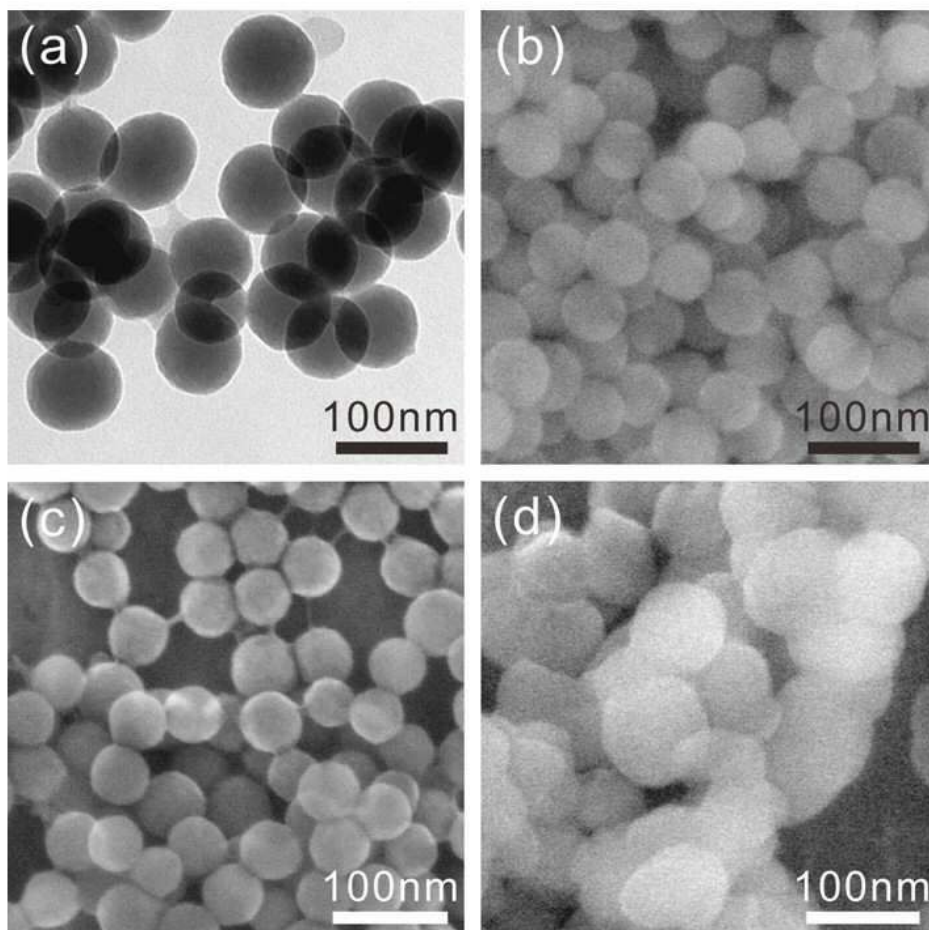
[0053] 본 발명자들은 비친수성 유기물질 존재 하에 TEOS 및 APTS 축합을 반복함으로써 수용성 형광성 이중층 실리카 나노입자 (FL-DLSN)를 성공적으로 합성하였다. 본 발명의 방법에 의해 제조된 수용성 이중층 실리카 나노입자는 거의 구형에 가깝고 크기에서 단일분산성을 나타내었으며, 이는 이 입자의 응용가능성이 높음을 말해준다. 더욱 중요한 것은 유기 안료의 높은 도핑률과 실리카 기질로부터 안료의 누출에 대한 보호상태의 개선으로 인해 합성된 형광성 이중층 실리카 나노입자가 강한 발광을 나타낸다는 것이다. 본 발명의 구체적인 실시예에서는 유기물질이 실리카 나노입자 내부에 도핑되었는지를 용이하게 확인하기 위해 형광을 나타내는 플루오레신 안료를 사용하였으나, 실제로는 다양한 비친수성 유기물질을 도 1의 모식도와 같이 이중층 실리카 나노입자에 도핑할 수 있으며, 이를 바이오센싱을 비롯한 다양한 분야에 응용할 수 있음은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명함을 분명히 밝힌다.

도면

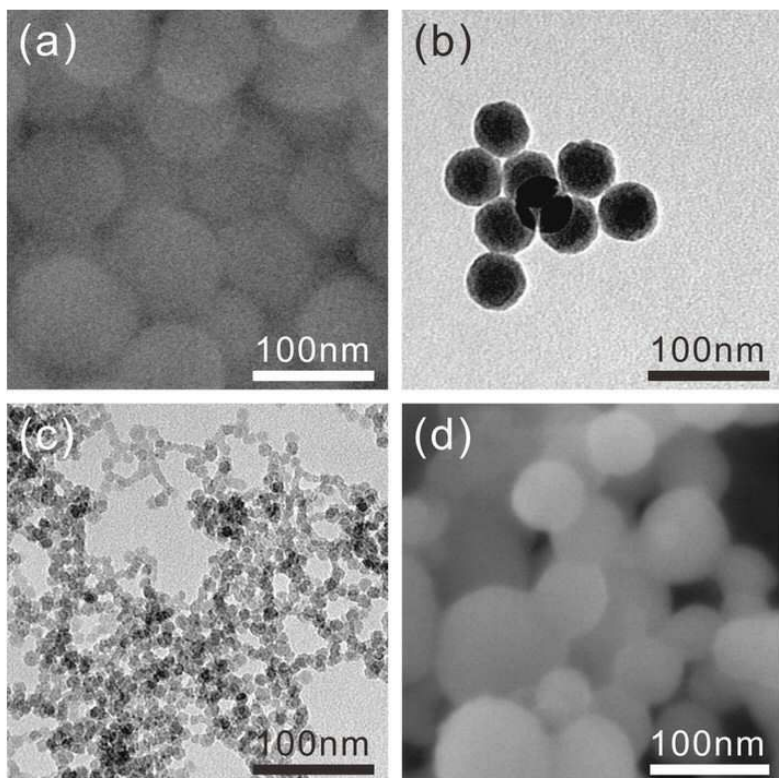
도면1



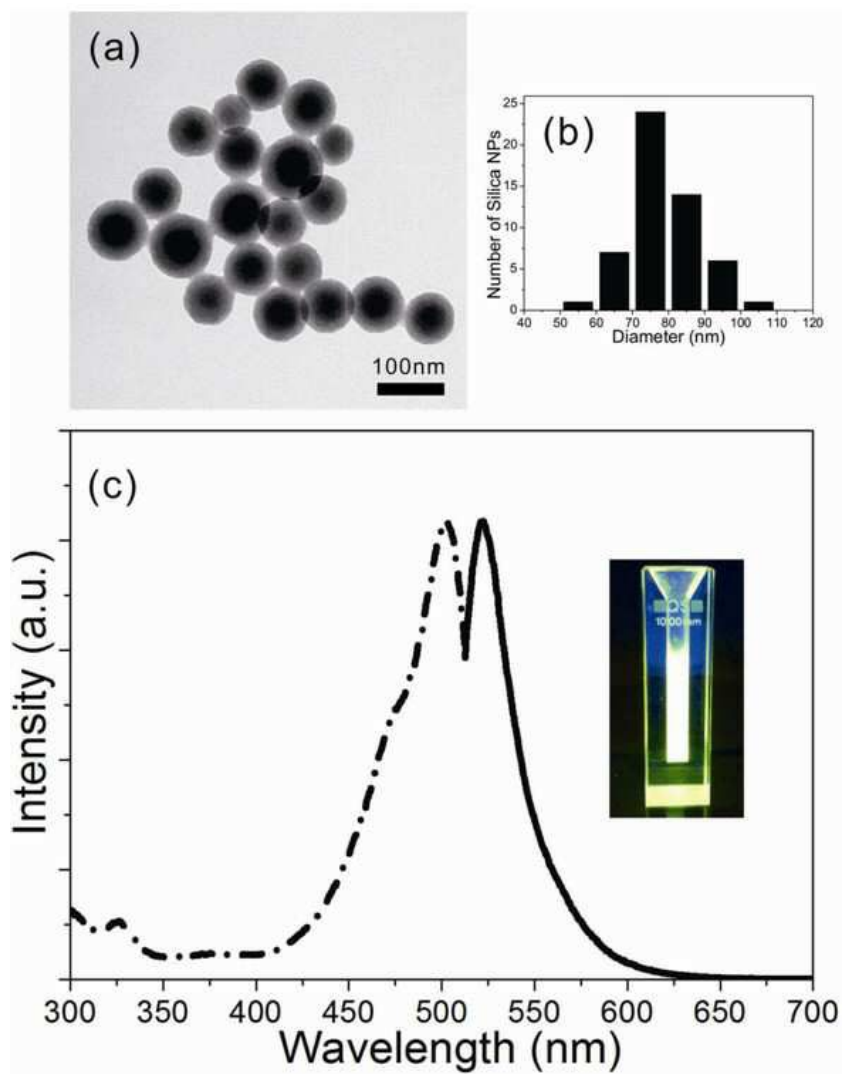
도면2



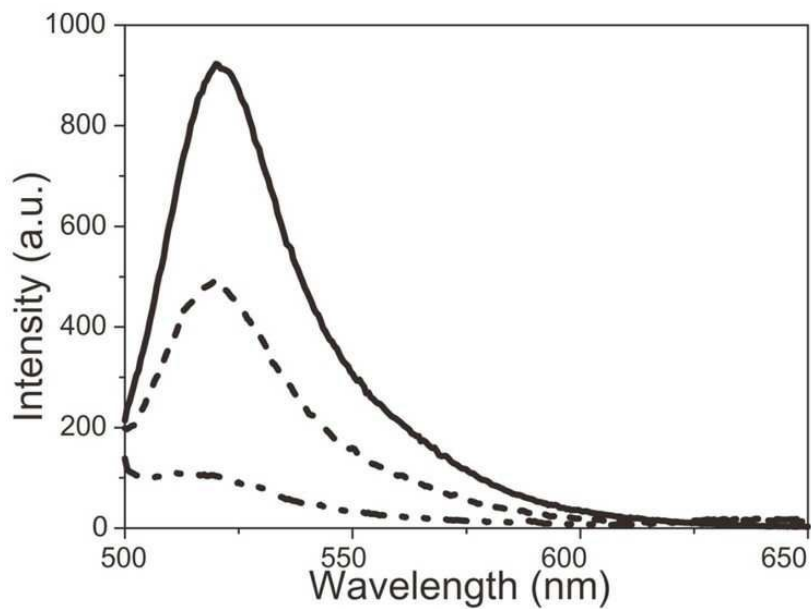
도면3



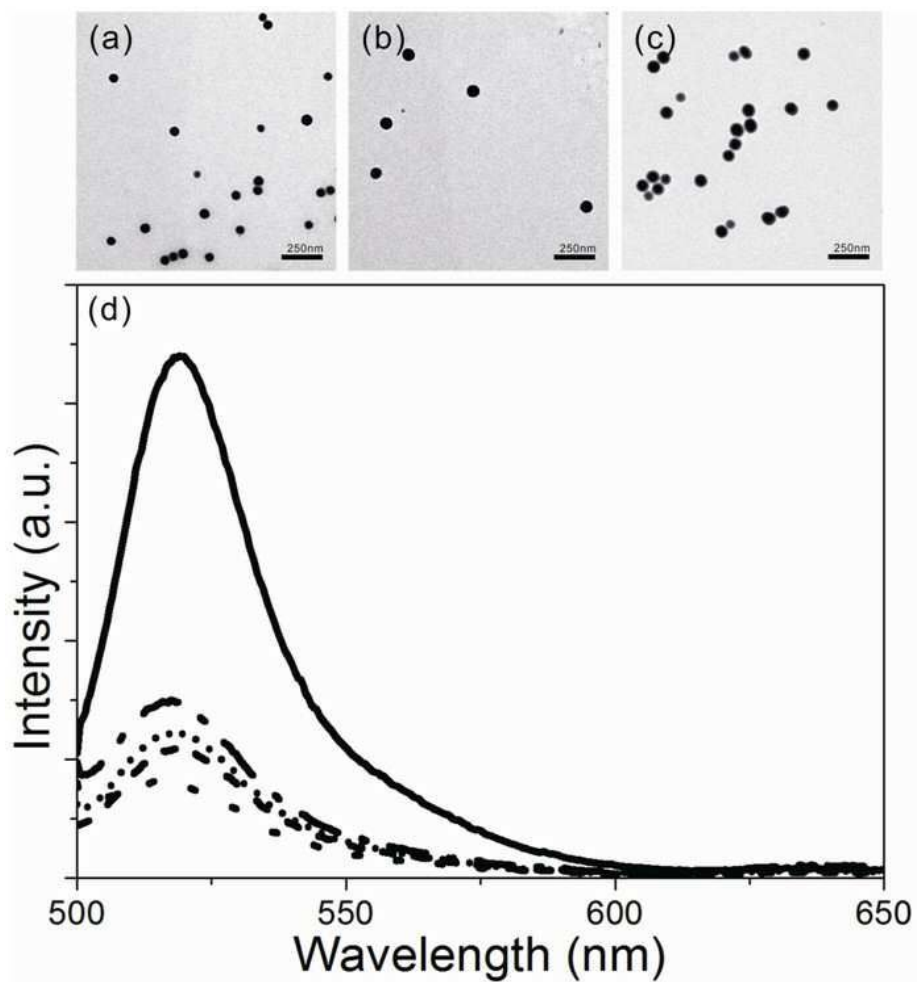
도면4



도면5



도면6



도면7

