(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0053089
(43) 공개일자 2021년05월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C01G 49/02 (2006.01) *B01J 2/00* (2018.01)
B01J 2/02 (2015.01) *B22F 9/24* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C01G 49/02 (2013.01)
B01J 2/003 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0138945
(22) 출원일자 2019년11월01일
심사청구일자 2021년04월13일

(71) 출원인
서강대학교산학협력단
서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)
(72) 발명자
정봉근
경기도 과천시 관문로 143 래미안에코팰리스 1110동 1004호
크리스티안 다니엘 알버그
서울특별시 서대문구 이화여대5길 12, 901호
최지욱
서울특별시 마포구 백범로 35 서강대학교 RA관 405호
(74) 대리인
윤대웅, 공병욱

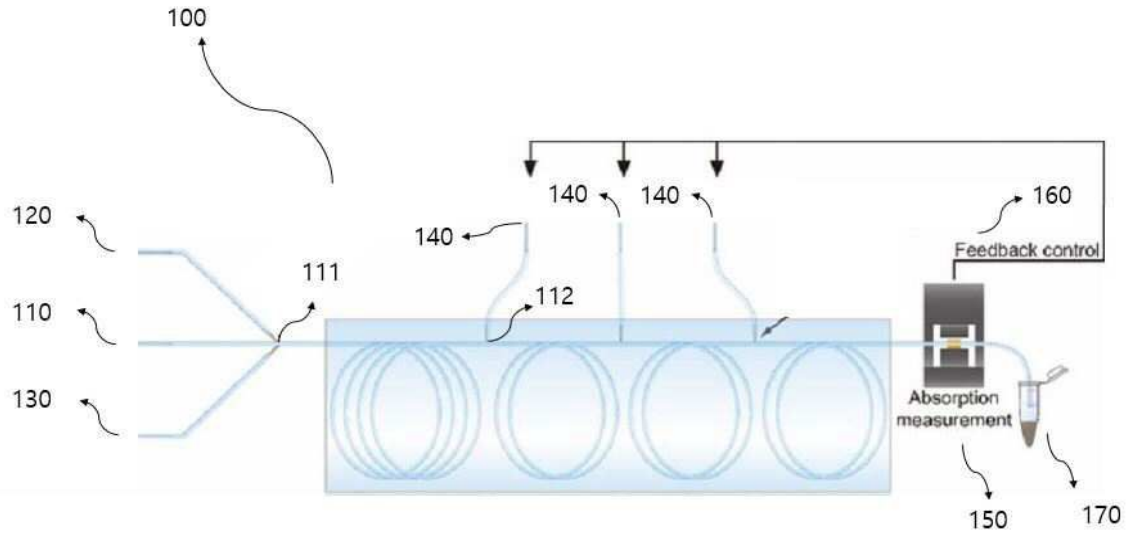
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명의 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템은 미세관 형태의 튜브로 산화철/금 코어쉘 나노입자를 합성하고, 센서와 피드백 컨트롤 시스템을 통해 나노입자 합성 재료의 양을 조절할 수 있다. 본 발명의 액적 기반 미세유체 시스템을 통해 균일한 성능을 가진 산화철/금 코어쉘 나노입자를 합성하여 우수한 품질의 나노입자를 얻을 수 있으며, 합성 과정 중에 합성 조건을 스크리닝하고 나노입자 합성 재료의 양을 조절함으로써 용이하게 나노입자의 합성 조건을 최적화할 수 있다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
B01J 2/02 (2013.01)
B22F 9/24 (2013.01)
B22F 2301/255 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2019R1A2C2008863
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 중견연구지원사업
연구과제명 다기능성 나노입자 및 3차원 마이크로칩 시스템을 이용한 신경재생 연구
기 여 율 40/100
과제수행기관명 서강대학교
연구기간 2019.03.01 ~ 2020.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2017R1C1B3012221
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 신진연구지원사업
연구과제명 나노복합체와 3차원 브레인칩의 개발 및 유효성 평가
기 여 율 30/100
과제수행기관명 서강대학교
연구기간 2019.03.01 ~ 2020.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2017H1D3A1A02013996
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 해외우수신진연구자유치사업(KRF)
연구과제명 광열 암치료를 위한 액적 미세유체칩에서 자성나노입자의 합성기술 개발
기 여 율 30/100
과제수행기관명 서강대학교
연구기간 2019.01.01 ~ 2019.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

유상물질(oil phase)이 흐르도록 형성된 타이곤 튜브;

염화철 용액이 흐르고 상기 염화철 용액이 상기 유상물질과 합류하도록 상기 타이곤 튜브와 연결되는 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브;

암모니아 용액이 흐르고 상기 암모니아 용액이 상기 유상물질과 합류하도록 상기 타이곤 튜브와 연결되는 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브;

염화금 용액이 흐르고 상기 타이곤 튜브에 연결되는 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브;

상기 타이곤 튜브의 하류 쪽에 형성된 투과도 측정 장치; 및

상기 투과도 측정 장치 및 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브에 연결되어 상기 염화금 용액의 공급량을 조절하는 피드백 컨드롤 장치를 포함하며,

상기 염화철 용액 및 상기 암모니아 용액은 각각 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브 및 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브에서 상기 타이곤 튜브로 유입되면서 상기 유상물질과 반응하여 액적 형태의 산화철 나노입자를 형성하고,

상기 형성된 산화철 나노입자는 상기 타이곤 튜브를 따라 이동하고 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브로부터 공급되는 염화금 용액과 반응하여 산화철-금 코어쉘 나노입자를 생성하는 것인, 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브 및 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브는 각각 상기 타이곤 튜브에 30 내지 80도의 각도로 연결되는 것인, 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브는 상기 타이곤 튜브에 직각으로 연결되는 것인, 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브는 상기 타이곤 튜브에 10 내지 100 cm 간격으로 연결되는 것인, 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 타이곤 튜브는 총 길이 1 m 내지 5 m, 내경 0.3 mm 내지 2.0 mm 및 외경 0.8 mm 내지 5.0 mm인 것인, 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 실리카 미세관 튜브는 총 길이 2 cm 내지 50 cm, 내경 0.01 mm 내지 1.0 mm 및 외경 0.1 mm 내지 2.0 mm인 것인, 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항의 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템을 이용한 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조 방법에 있어서,

상기 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템에 유상물질, 염화철 용액 및 암모니아 용액을 주입하여 액적 형태의 산화철 나노입자를 생성하는 단계; 및

상기 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템에 염화금 용액을 주입하여 산화철-금 코어쉘 나노입자를 생성하는 단계를 포함하는 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 산화철-금 코어쉘 나노입자를 생성하는 단계는 상기 염화금 용액을 상기 유상물질, 염화철 용액 및 암모니아 용액의 흐름 상에 유입시킴으로써 수행되는 것인, 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조 방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 상기 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조 방법은 생성된 산화철-금 코어쉘 나노입자의 투과도를 분석하고 상기 염화금 용액의 공급량을 조절하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템 및 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 코어-쉘 나노 입자와 같은 다기능성 나노 물질은 상이한 고유 특성을 작은 크기 및 큰 표면적과 조합하기 때문에 차세대 나노 약물로서의 가능성을 가지고 있다. 하지만, 합성의 제어와 합성 조건 스크리닝 및 최적화의 어려움으로 인해 다양한 응용분야에서 한계점이 존재한다.

[0004] 기존의 방법으로 나노입자 합성 시 나노입자의 분포도가 높고 재현성이 낮은 문제점이 있었다. 나노입자의 높은 분포도는 합성 시 나노입자가 서로 뭉치는 현상으로 인해 발생하므로 안정적으로 나노입자를 합성하기 위해 미세관 액적 반응기를 사용하여 이를 보완하였다. 또한 합성의 제어와 합성 조건 스크리닝 및 최적화의 어려움으로 인해 한계점이 존재하는데, 나노입자 합성과정에서 합성 결과를 분석하고 피드백 컨트롤을 통해 물질의 양을 제어하는 시스템을 구축하여 실시간으로 합성 조건을 스크리닝하고 최적화를 진행하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명자들은 뭉치는 현상없이 안정적으로 산화철/금 코어쉘 나노입자를 제조하기 위해 노력하였다. 그 결과,

미세관 형태의 튜브를 이용하여 액적 형태의 산화철 나노입자를 제조하고, 연속적으로 염화금 용액과 반응시켜 산화철/금 코어쉘 나노입자를 합성하고, 센서와 피드백 컨트롤 시스템을 통해 산화철/금 코어쉘 나노입자 제조에 사용되는 물질의 양을 조절함으로써 상기 나노입자를 최적화된 조건에서 제조할 수 있음을 규명함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템을 제공하는 데 있다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템을 이용한 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템(100)에 관한 것이다:

[0011] 유상물질(oil phase)(M)이 흐르도록 형성된 타이곤 튜브(110);

[0012] 염화철 용액(F)이 흐르고 상기 염화철 용액이 상기 유상물질과 합류하도록 상기 타이곤 튜브와 연결되는 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(120);

[0013] 암모니아 용액(N)이 흐르고 상기 암모니아 용액이 상기 유상물질과 합류하도록 상기 타이곤 튜브와 연결되는 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(130);

[0014] 염화금 용액(A)이 흐르고 상기 타이곤 튜브에 연결되는 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140);

[0015] 상기 타이곤 튜브의 하류 쪽에 형성된 투과도 측정 장치(150); 및

[0016] 상기 투과도 측정 장치 및 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브에 연결되어 상기 염화금 용액의 공급량을 조절하는 피드백 컨드롤 장치(160).

[0017] 상기 염화철 용액(F) 및 상기 암모니아 용액(N)은 각각 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(120) 및 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(130)에서 상기 타이곤 튜브(110)로 유입되면서 상기 유상물질(M)과 반응하여 액적 형태의 산화철 나노입자(D)를 형성하고,

[0018] 상기 형성된 산화철 나노입자(D)는 상기 타이곤 튜브(110)를 따라 이동하고 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)로부터 공급되는 염화금 용액(A)과 반응하여 산화철-금 코어쉘 나노입자(C)를 생성한다.

[0019] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 타이곤 튜브(110)는 일 말단에 유상물질(M)을 타이곤 튜브 내로 주입할 수 있는 주사기를 포함할 수 있다.

[0020] 상기 타이곤 튜브(110)는 총 길이 1 m 내지 5 m, 내경 0.3 mm 내지 2.0 mm 및 외경 0.8 mm 내지 5.0 mm 일 수 있고, 예를 들어, 총 길이 2 m, 내경 0.51 mm 및 외경 1.52 mm 일 수 있다.

[0021] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 유상물질(M)은 오일에 계면활성제를 혼합하여 제조한 물질일 수 있고, 예를 들어, 미네랄 오일에 계면활성제 EM90을 1.75 부피%, Triton X-100을 0.075 부피% 첨가하여 제조한 것일 수 있다.

[0022] 상기 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(120)는 상기 타이곤 튜브(110)에 30 내지 80도, 30 내지 70도, 30 내지 60도, 30 내지 50도, 40 내지 80도, 40 내지 70도, 40 내지 60도 또는 40 내지 50도의 각도로 연결될 수 있고, 예를 들어, 45도의 각도로 연결될 수 있다.

[0023] 상기 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(120)는 일 말단에 염화철 용액(F)을 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(120) 내로 주입할 수 있는 주사기를 포함할 수 있다.

[0024] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 염화철 용액(F)은 $FeCl_3 6H_2O$ 및 $FeCl_2 6H_2O$를 물에 용해하여 제조한 용액일 수 있다.

[0025] 상기 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(130)는 상기 타이곤 튜브(110)에 30 내지 80도, 30 내지 70도, 30 내지 60도, 30 내지 50도, 40 내지 80도, 40 내지 70도, 40 내지 60도 또는 40 내지 50도의 각도로 연결될

수 있고, 예를 들어, 45도의 각도로 연결될 수 있다.

[0026] 상기 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(130)는 일 말단에 암모니아 용액(N)을 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(130) 내로 주입할 수 있는 주사기를 포함할 수 있다.

[0027] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 암모니아 용액(N)은 NH_4OH를 물에 용해하여 제조한 용액일 수 있다.

[0028] 상기 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(120) 및 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(130)는 상기 타이곤 튜브(110)에 연결되어 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(120)로부터 유입되는 염화철 용액(F) 및 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(130)로부터 유입되는 암모니아 용액(N)이 타이곤 튜브(110)로부터 공급되는 유상물질(M)과 만나는 제1 접합 영역(111)을 형성한다.

[0029] 상기 염화철 용액(F) 및 암모니아 용액(N)은 각각 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(120) 및 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(130)에서 타이곤 튜브(110)로 유입되어 접합 영역(111)에서 유상물질(M)과 반응하여 액적 형태의 산화철 나노입자(D)를 형성한다.

[0030] 상기 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템(100)은 상기 제1 접합 영역(111) 하류의 타이곤 튜브(110)를 침지할 수 있는 열 발생 장치를 포함하는 수조를 포함할 수 있다. 상기 수조는 상온 이상의 온도를 유지함으로써 나노입자 합성 시 나노입자가 균일하게 생산되도록 하며, 합성시간을 단축시킬 수 있다.

[0031] 상기 수조의 수온은 20 내지 90℃, 20 내지 80℃, 20 내지 75℃, 30 내지 90℃, 30 내지 80℃, 30 내지 75℃, 40 내지 90℃, 40 내지 80℃, 40 내지 75℃, 50 내지 90℃, 50 내지 80℃, 50 내지 75℃, 60 내지 90℃, 60 내지 80℃ 또는 60 내지 75℃일 수 있고, 예를 들어, 70℃ 일 수 있다.

[0032] 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)는 상기 타이곤 튜브(110)에 직각으로 연결된다.

[0033] 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)는 일 말단에 염화금 용액(A)을 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140) 내로 주입할 수 있는 주사기를 포함할 수 있다.

[0034] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 염화금 용액(A)은 $HAuCl_4$를 물에 용해하여 제조한 용액일 수 있다.

[0035] 상기 타이곤 튜브(110)에는 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)가 1 내지 10개, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 내지 4개, 2 내지 10개, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 2 내지 5개 또는 2 내지 4개가 이격되어 연결될 수 있고, 예를 들어, 3개가 이격되어 연결될 수 있다.

[0036] 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)는 상기 타이곤 튜브(110)에 시작부로부터 50 내지 150 cm, 50 내지 130 cm, 50 내지 110 cm, 70 내지 150 cm, 70 내지 130 cm, 70 내지 110 cm, 90 내지 150 cm, 90 내지 130 cm 또는 90 내지 110 cm 떨어진 부분부터 연결되는 것일 수 있고, 예를 들어, 100 cm 떨어진 부분부터 연결되는 것일 수 있다.

[0037] 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)는 상기 타이곤 튜브(110)에 10 내지 100 cm, 10 내지 90 cm, 10 내지 80 cm, 10 내지 70 cm, 10 내지 60 cm, 20 내지 100 cm, 20 내지 90 cm, 20 내지 80 cm, 20 내지 70 cm, 20 내지 60 cm, 30 내지 100 cm, 30 내지 90 cm, 30 내지 80 cm, 30 내지 70 cm, 30 내지 60 cm, 40 내지 100 cm, 40 내지 90 cm, 40 내지 80 cm, 40 내지 70 cm 또는 40 내지 60 cm의 간격으로 연결될 수 있고, 예를 들어, 50 cm의 간격으로 연결될 수 있다.

[0038] 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)는 상기 타이곤 튜브(110)에 연결되어 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)로부터 유입되는 염화금 용액(A)과 상기 타이곤 튜브(110)를 따라 이동하는 산화철 나노입자(D)가 만나는 제2 접합 영역(112)을 형성한다.

[0039] 상기 형성된 산화철 나노입자(D)는 상기 타이곤 튜브(110)를 따라 이동하고 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)로부터 공급되는 염화금 용액(A)과 상기 제2 접합 영역(112)에서 반응하여 산화철-금 코어쉘 나노입자(C)를 형성한다.

[0040] 상기 형성된 산화철-금 코어쉘 나노입자(C)는 상기 타이곤 튜브(110)을 따라 이동하면서 하류 쪽에 형성된 투과도 측정 장치(150)를 지나 산화철-금 코어쉘 나노입자 포집 튜브(170)에 포집된다.

[0041] 상기 실리카 미세관 튜브는 총 길이 2 cm 내지 50 cm, 내경 0.01 mm 내지 1.0 mm 및 외경 0.1 mm 내지 2.0 mm 일 수 있고, 총 길이 5 cm, 내경 0.1 mm 및 외경 0.36 mm 일 수 있다.

[0042] 상기 투과도 측정 장치(150)는 상기 타이곤 튜브(110)을 따라 이동하는 산화철-금 코어쉘 나노입자(C)의 투과도를 측정하는데 사용되고, 투과도 측정 결과에 따라 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)에 연결된 상기 염화금 용액의 공급량을 조절하는 피드백 컨드롤 장치(160)를 통해 상기 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브(140)로부터 공급되는 염화금 용액(A)의 양을 조절함으로써 산화철-금 코어쉘 나노입자(C)의 합성 조건을 최적화 할 수 있다.

[0044] 본 발명의 일 양태는 상기 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템(100)을 이용한 산화철-금 코어쉘 나노입자(C) 제조 방법에 관한 것으로 상기 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템(100)에 유상물질(M), 염화철 용액(F) 및 암모니아 용액(N)을 주입하여 액적 형태의 산화철 나노입자(D)를 생성하는 단계; 및 상기 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템(100)에 염화금 용액(A)을 주입하여 산화철-금 코어쉘 나노입자(C)를 생성하는 단계를 포함한다.

[0045] 상기 산화철-금 코어쉘 나노입자(C)를 생성하는 단계는 상기 염화금 용액(A)을 상기 유상물질(M), 염화철 용액(F) 및 암모니아 용액(N)의 흐름 상에 유입시킴으로써 수행할 수 있다.

[0046] 상기 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조 방법은 생성된 산화철-금 코어쉘 나노입자(C)의 투과도를 분석하고 상기 염화금 용액(A)의 공급량을 조절하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0047] 본 발명의 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조 방법은 상술한 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템(100)을 이용하여 산화철-금 코어쉘 나노입자(C)를 제조하는 것으로 이 둘 사이의 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

발명의 효과

[0049] 본 발명의 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템은 미세관 형태의 튜브로 산화철/금 코어쉘 나노입자를 합성하고, 센서와 피드백 컨트롤 시스템을 통해 나노입자 합성 재료의 양을 조절할 수 있다. 본 발명의 액적 기반 미세유체 시스템을 통해 균일한 성능을 가진 산화철/금 코어쉘 나노입자를 합성하여 우수한 품질의 나노입자를 얻을 수 있으며, 합성 과정 중에 합성 조건을 스크리닝하고 나노입자 합성 재료의 양을 조절함으로써 용이하게 나노입자의 합성 조건을 최적화할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0051] 도 1a 및 1b는 본 발명의 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템에 대한 모식도이다.

도 1b는 본 발명의 미세 액적 기반 미세유체칩을 통해 생성된 3차원 종양세포 스페로이드에 대한 모식도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템에 대한 이미지이다.

도 3a는 본 발명의 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템에서 생성된 액적 형태의 산화철-금 코어쉘 나노입자를 촬영한 이미지이다.

도 3b는 본 발명의 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템에서 미네랄 오일 유속에 따른 미세 액적 크기를 분석한 결과이다.

도 4a는 본 발명의 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템에서 타이곤 튜브 하류 쪽에 형성된 투과도 측정 장치에 대한 이미지이다.

도 4b는 도 4a의 투과도 측정 장치에 대한 내부 구조를 나타낸 도면이다.

도 5는 산화철-금 코어쉘 나노입자의 합성 조건 최적화를 위한 알고리즘 개략도이다.

도 6은 도 5의 알고리즘을 이용한 산화철-금 코어쉘 나노입자의 투과도 최적화에 대한 그래프이다.

도 7a는 염화금 용액 유량(5 μl/min)에 따른 산화철-금 코어쉘 나노입자의 TEM 이미지를 나타낸다.

도 7b는 염화금 용액 유량(10 μl/min)에 따른 산화철-금 코어쉘 나노입자의 TEM 이미지를 나타낸다.

도 7c는 염화금 용액 유량(20 μl/min)에 따른 산화철-금 코어쉘 나노입자의 TEM 이미지를 나타낸다.

도 8a는 최적화된 산화철-금 코어쉘 나노입자의 크기 분포도를 나타낸다.

도 8b는 산화철-금 코어쉘 나노입자에서 산화철 코어의 직경을 나타낸다.

도 8c는 산화철-금 코어쉘 나노입자에서 금 쉘의 두께를 나타낸다.

도 8d는 산화철-금 코어쉘 나노입자의 총 직경을 나타낸다.

도 9a는 염화금 용액 유량에 따른 산화철-금 코어쉘 나노입자에서의 금 쉘 두께를 나타낸 그래프이다.

도 9b는 염화금 용액 유량에 따른 산화철-금 코어쉘 나노입자의 흡광도를 나타낸 그래프이다.

도 9c는 산화철-금 코어쉘 나노입자의 표면전하를 나타낸 그래프이다.

도 9d는 산화철-금 코어쉘 나노입자의 성분분석표이다.

도 10a는 산화철-금 코어쉘 나노입자의 광열효과를 분석한 그래프이다.

도 10b는 산화철-금 코어쉘 나노입자의 라만분광 그래프이다.

도 10c는 산화철-금 코어쉘 나노입자의 MRI 팬텀 이미지이다.

도 10d는 산화철-금 코어쉘 나노입자의 MRI 신호 분석 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0054] **실시예**

[0055] **실시예 1. 미세 액적 기반 미세유체 시스템의 제조**

[0056] 액적 기반의 미세유체 시스템을 이용하여 산화철/금 코어쉘 나노입자 성능의 균일성을 높이는 기술을 개발하였다. 미세관 액적 반응기는 2 m 길이의 타이곤 튜브(내경: 0.51 mm, 외경: 1.52 mm)로부터 제작되었고, 관의 시작부로부터 15 cm 떨어진 부분에 1 mL 주사기 바늘을 관통시켜 구멍을 만든 후 2개의 5 cm 길이 실리카 미세관 튜브(내경 0.1 mm, 외경: 0.36 mm)를 삽입하였다. 이때 2개의 실리카 미세관 튜브는 각각 타이곤 튜브 중간에 45도 각도가 되도록 배열시키며, 비어있는 구멍은 소량의 접착제를 이용하여 밀봉하였다. 관의 시작부로부터 100 cm 떨어진 부분부터 50 cm간격으로 3개의 5 cm 길이 실리카 미세관 튜브(내경 0.1 mm, 외경: 0.36 mm)를 추가적으로 삽입하였으며, 여기에서의 실리카 미세관 튜브는 타이곤 튜브에 대하여 90도 각도가 되도록 배치하였다. 관의 말단 부분에 530 nm Blue LED와 센서로 구성된 측정기를 연결하여 나노입자의 합성상태를 스크리닝하였다. 접합부 이후의 나머지 튜브 채널은 열 발생 장치가 상부에 위치한 수조 안에 담겨 있으며, 샘플 수집을 위해 끝부분을 물이 담겨진 바이알(vial)에 연결시켰다(도 1).

[0058] **실시예 2. 산화철/금 코어쉘 나노입자 합성**

[0059] 산화철/금 코어쉘 나노입자 합성을 위해 네 가지 용액이 사용되었다. 첫 번째 용액은 미네랄 오일 기반에 계면활성제인 EM90를 1.75 vol%, Triton X-100을 0.075 vol%만큼 첨가한 것으로 나노입자를 포함한 액적을 형성하고 운반하는데 사용하였다. 두 번째 용액은 염화철($FeCl_3 6H_2O$ 0.06 M, $FeCl_2 6H_2O$ 0.03 M)을 물에 녹여 제조하였고, 세 번째 용액은 암모니아(NH_4OH 4M)를 물에 녹여 만들었으며, 이들은 산화철 나노입자를 합성하기 위해 사용하였다. 네 번째 용액은 염화금($HAuCl_4$ 0.03M)을 물에 녹여 만들었고, 산화철/금 코어쉘 나노입자를 합성하기 위해 사용하였다.

[0061] **실시예 3. 미세 액적 크기 분석**

[0062] 형광현미경을 사용하여 미세관 액적 반응기에서 생성되는 액적의 크기를 분석하였다. 액적을 통한 나노입자 합성 시 사용된 계면활성제를 제거하기 위해 증류수를 사용하였다. 최종적으로 수집된 산화철/금 코어쉘 나노입자의 크기와 분포를 분석하기 위하여 TEM 현미경을 사용하였다.

[0063] 본격적인 실험으로 Syringe Pump를 이용해 타이곤 튜브에는 미네랄 오일을, 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브에는 염화철 용액을, 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브에는 암모니아 용액을 주입하였고, 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브에는 염화금 용액을 주입하였다(도 1a).

[0064] 먼저 염화금 용액의 유량에 따라 변화하는 액적의 부피를 분석하였다. 미네랄 오일과 염화철 용액, 암모니아 용액의 유량을 10 μl/min으로 고정시킨 후, 염화금 용액의 유량을 5 μl/min 부터 25 μl/min 까지 변화시켜 가며 액적의 부피를 분석하였다. 이때 염화금 용액의 유량이 증가함에 따라 생성되는 액적의 부피가 약 1.2배에서 2.4배까지 증가하는 것을 알 수 있었다(도 3b).

[0066] **실시예 4. 산화철/금 코어쉘 나노입자 합성조건 최적화**

[0067] 관의 말단부분에 측정기를 도입하여 실시간 합성조건 최적화 실험을 진행하였다. 미네랄 오일과 염화철 용액, 암모니아 용액의 유량을 10 μl/min 으로 고정시킨 후, 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브에서 염화금 용액의 유량의 초기 값을 각각 5 μl/min, 15 μl/min, 24 μl/min, 간격을 각각 2 μl/min, 3 μl/min, 4 μl/min으로 설정하였다. 유체를 피드백 컨트롤 할 때, 초기값과 초기 간격 값을 입력 값으로 하며, 예를 들어, 초기 값 5 μl /min, 간격 2 μl /min으로 설정 되었을 때, 첫 단계의 유량은 5 μl /min, 두 번째 단계 유량은 7 μl /min가 된다. Blue LED를 통하여 530 nm 영역대의 광선을 나노입자가 액적 형태로 담긴 튜브에 조사하고, 반대쪽에 부착된 센서를 통해 투과도를 측정하였다. 투과도를 통해 나노입자의 흡광도를 얻을 수 있고, 이를 통해 나노입자의 성능을 확인할 수 있다. 나노입자의 합성 조건을 최적화하는 방법은 피드백 컨트롤을 통해 나노입자의 투과도가 최저(=흡광도가 최고)가 되는 지점의 유량을 찾는 것이라고 할 수 있다.

[0068] 상기 유량 조건에서 시작하여 각각 5, 6, 8 회의 피드백을 거쳐 실리카 미세관 튜브에서의 유량을 각각 9.5, 9.8, 9.7 μl/min로 조절하였으며, 염화금 용액의 유량이 ±0.5 μl/min에서 최적화 되는 것을 확인하였다.

[0069] 이를 통해 액적 기반의 미세유체 피드백 컨트롤 시스템이 산화철/금 코어쉘 나노입자의 합성조건을 실시간으로 최적화 할 수 있는 것을 확인하였다.

[0070] 구체적으로 피드백 컨트롤 시스템을 이용한 실시간 나노입자 합성조건 최적화는 다음과 같은 단계를 갖는다:

[0071] (a) 임의의 초기 염화금 용액 유량과 단계를 설정하여 나노입자의 합성을 시작하는 단계(예를 들어, 5 μl/min, 2 μl/min);

[0072] (b) 초기 단계(5 μl/min)와 다음 단계(7 μl/min)의 나노입자 투과도를 비교하여 더 낮은 투과도를 갖는 값으로 방향성을 설정하는 단계;

[0073] (c) 곡선함수를 통해 다음 단계의 유량(8 μl/min)을 도출하는 단계;

[0074] (d) 단계 (b) 및 (c)를 반복적으로 시행하는 단계; 및

[0075] (e) 초기 단계와 다음 단계의 차이 값이 0.1 μl/min보다 작으면 피드백 컨트롤을 종료하는 단계.

[0076] 산화철/금 코어쉘 나노입자의 크기 분포도를 비교하기 위해 최적화된 조건으로 합성시킨 나노입자를 TEM 현미경을 통해 관찰 후 분석하였다. 이때 산화철 코어의 직경은 5.8 ± 1.4 nm, 금 쉘의 두께는 3.5 ± 0.6 nm, 총 직경은 13.1 ± 2.5 nm인 것으로 나타났다. 또한, 염화금의 유량에 따른 금 쉘의 두께를 분석하였을 때, 염화금 용액의 유량이 증가함에 따라 3.6 ± 0.8 nm부터 6.9 ± 1.1 nm까지 선형적으로 증가하는 것을 확인하였다(도 9a).

[0078] **실시예 5. 산화철/금 코어쉘 나노입자 특성 분석**

[0079] 합성된 산화철/금 코어쉘 나노입자의 특성을 다음과 같이 분석하였다. UV-vis 기기를 통해 나노입자의 흡광도를

측정하였을 때, 염화금 용액의 유량이 증가함에 따라 나노입자의 흡광도 또한 증가하는 것을 확인하였다. Zeta-potential 측정기기를 통해 나노입자의 표면 전하를 측정하였을 때, 산화철 나노입자가 약 +20 mV의 전하를 나타낸 반면 산화철/금 코어쉘 나노입자는 약 -10 내지 20 mV의 전하를 나타냈다(도 9c). EDS 분석을 통해 산화철/금 코어쉘 나노입자의 성분을 분석한 결과, O 원소 53.8%, Fe 원소 14.0%, Au 원소 32.2%의 원자구성 비율이 나타났다(도 9d).

[0080] 630 nm의 레이저를 통해 합성된 나노입자의 광열효과를 분석하였을 때, 나노입자의 농도가 10, 25, 50, 100, 200 μg/mL으로 증가함에 따라 광열효과가 증가하는 것을 확인하였다(도 10a). 나노입자의 라만 산란 증가효과를 분석하기 위해 라만 분광기와 4-ATP 물질을 사용하였다. 4-ATP의 peak값이 392.4, 1080.5, 1585.7 cm^{-1}에서 나타난 반면에 나노입자가 흡착된 4-ATP의 peak값은 465.6, 1086.4, 1592.8 cm^{-1}로 shift되어 합성된 나노입자가 라만 산란 증가효과에 이용될 수 있음을 확인하였다(도 10b). MRI phantom 이미지를 통해 합성된 나노입자의 자성 특성을 분석하였을 때, 나노입자의 농도가 10, 25, 50, 100, 200 μg/mL으로 증가함에 따라 MRI 신호가 증가하는 것을 확인하였다(도 10d). 이를 통해 합성된 산화철/금 코어쉘 나노입자가 PTT, SERS, MRI 등의 다양한 응용분야에 활용될 수 있는 것을 입증하였다.

부호의 설명

[0082] 100: 산화철-금 코어쉘 나노입자 제조용 액적 기반 미세유체 시스템

110: 타이곤 튜브 111: 제1 접합 영역

112: 제2 접합 영역 120: 염화철 용액 공급용 실리카 미세관 튜브

130: 암모니아 용액 공급용 실리카 미세관 튜브

140: 염화금 용액 공급용 실리카 미세관 튜브

150: 투과도 측정 장치 160: 피드백 컨드롤 장치

170: 산화철-금 코어쉘 나노입자 포집 튜브

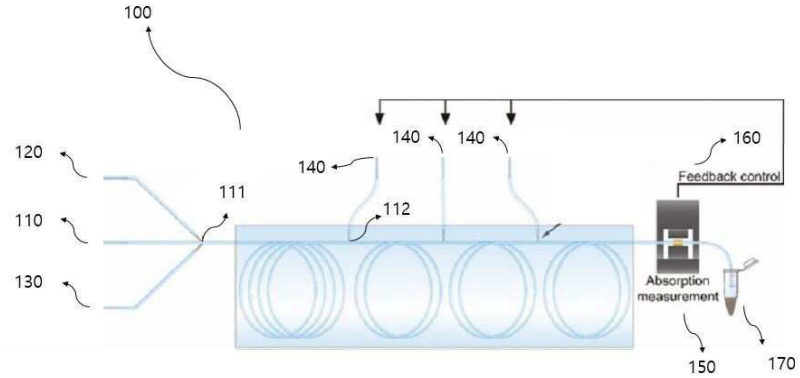
M: 유상물질 F: 염화철 용액

N: 암모니아 용액 D: 산화철 나노입자

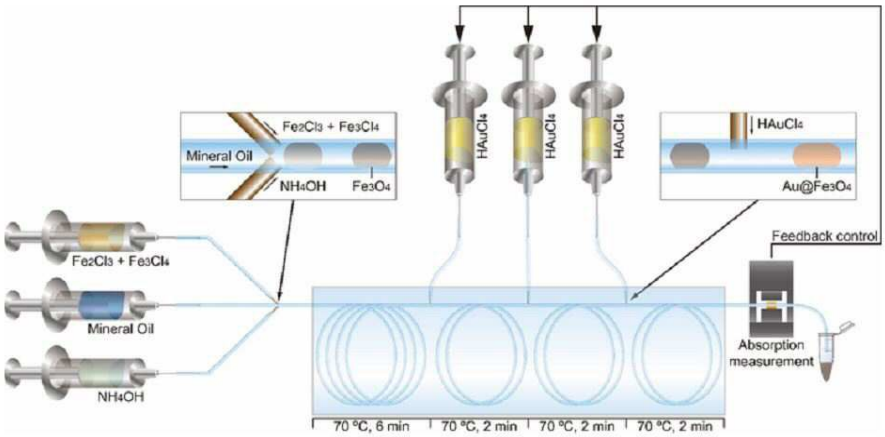
A: 염화금 용액 C: 산화철-금 코어쉘 나노입자

도면

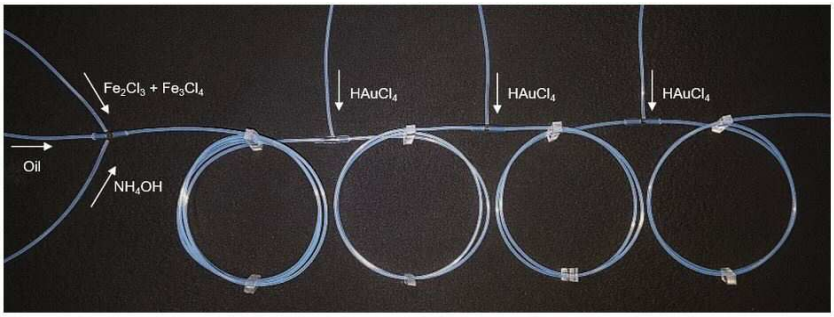
도면1a



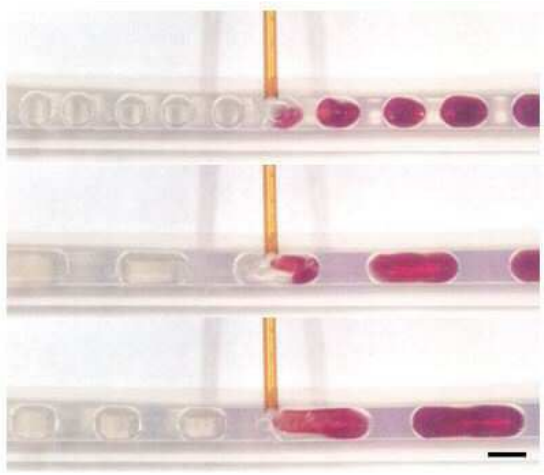
도면1b



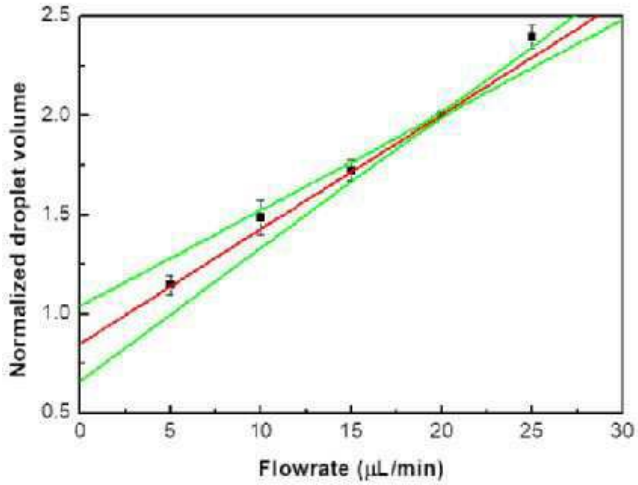
도면2



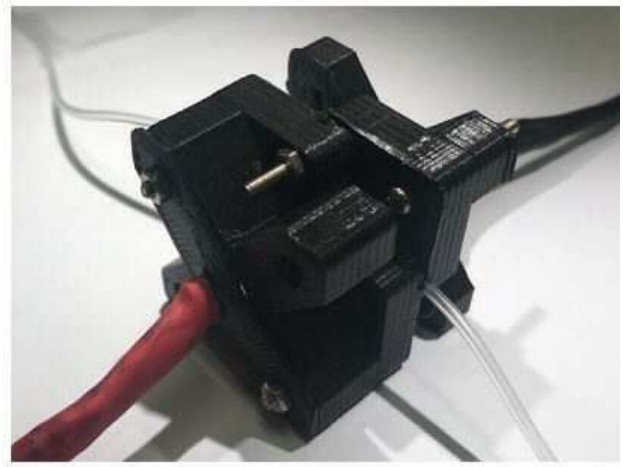
도면3a



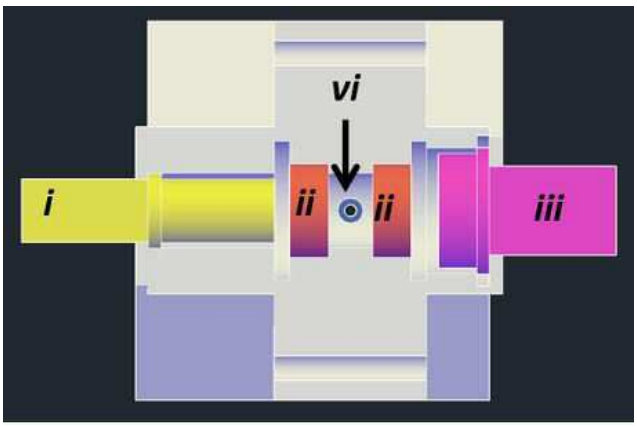
도면3b



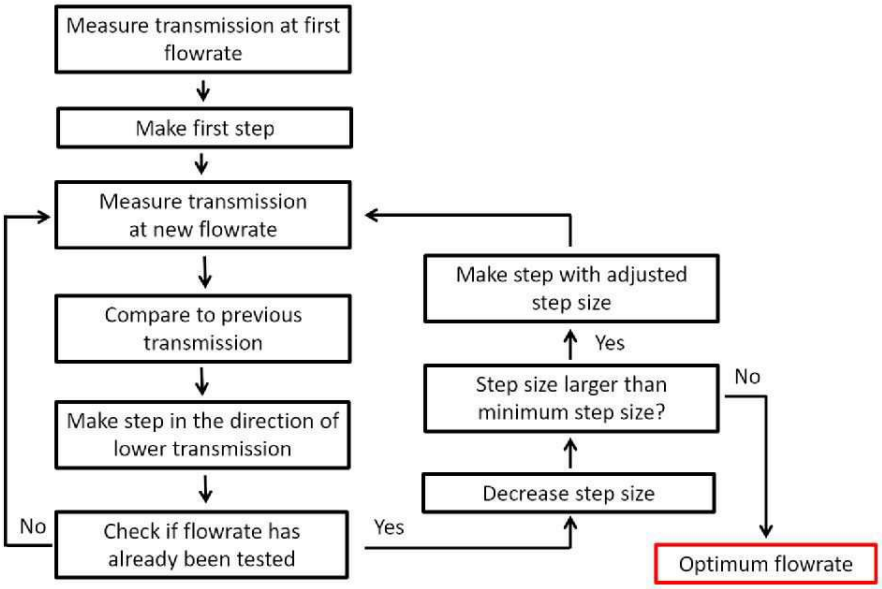
도면4a



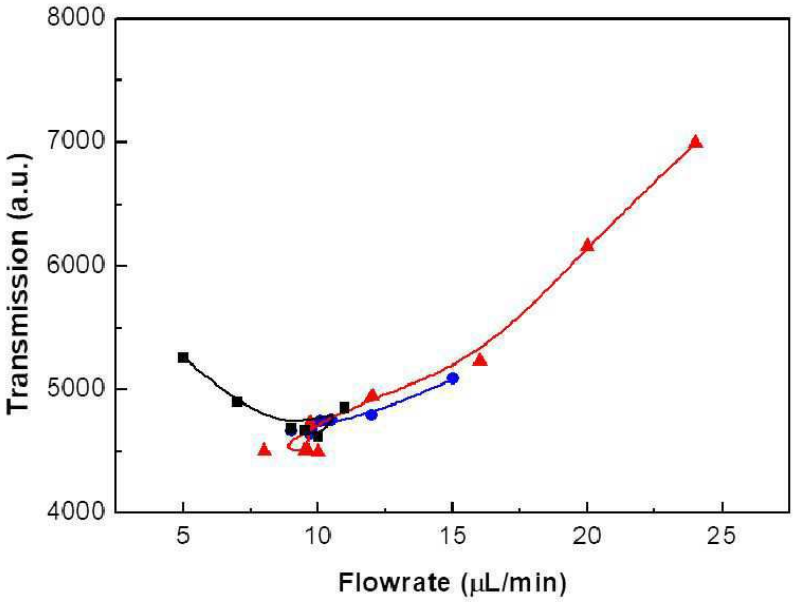
도면4b



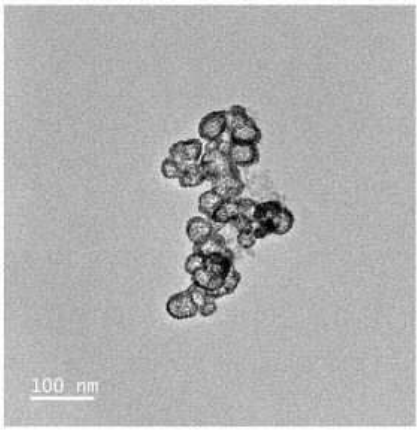
도면5


Measure transmission at first flowrate
Make first step
Measure transmission at new flowrate
Compare to previous transmission
Make step in the direction of lower transmission
Check if flowrate has already been tested
No
Yes
Make step with adjusted step size
Yes
Step size larger than minimum step size?
No
Decrease step size
Optimum flowrate

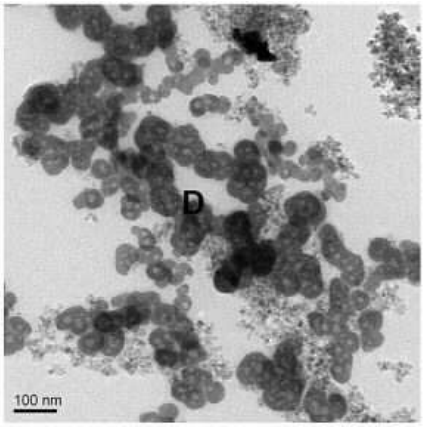
도면6


8000
7000
6000
5000
4000
Transmission (a.u.)
5
10
15
20
25
Flowrate (μL/min)

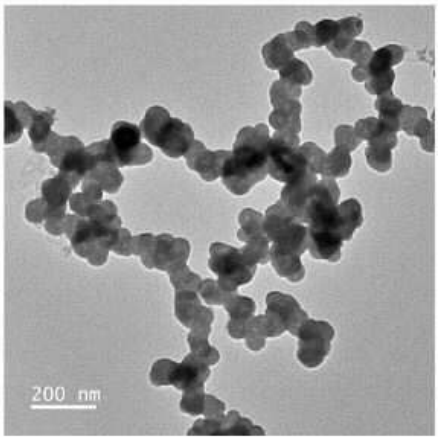
도면7a



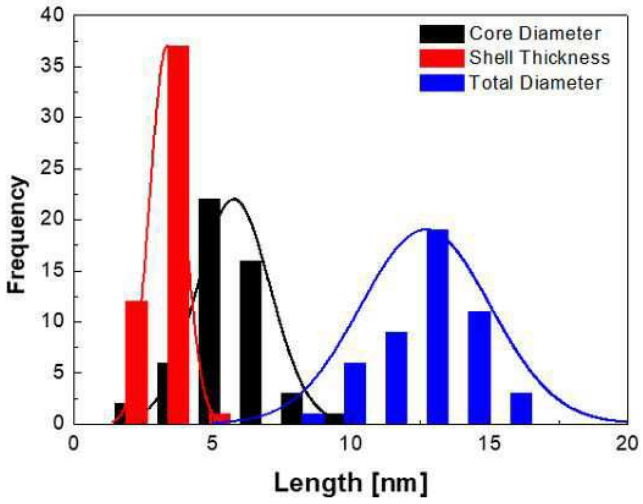
도면7b



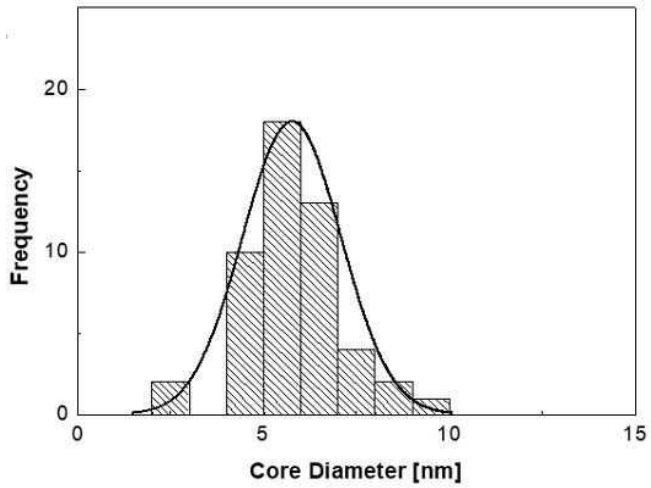
도면7c



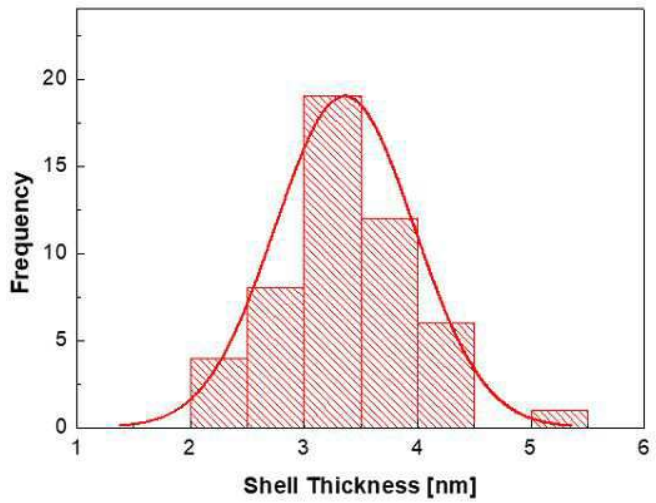
도면8a



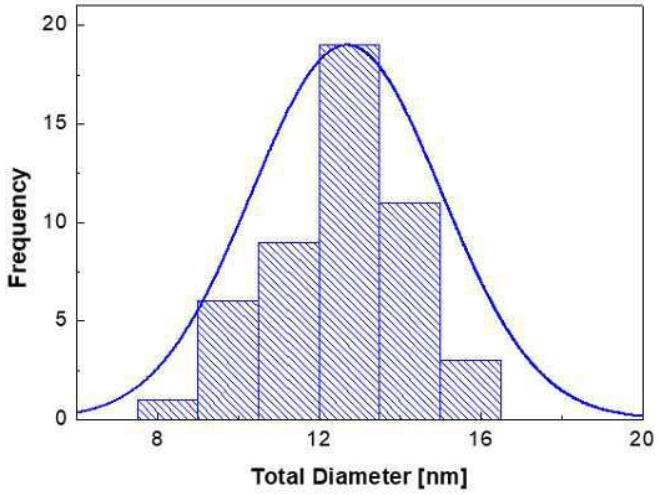
도면8b



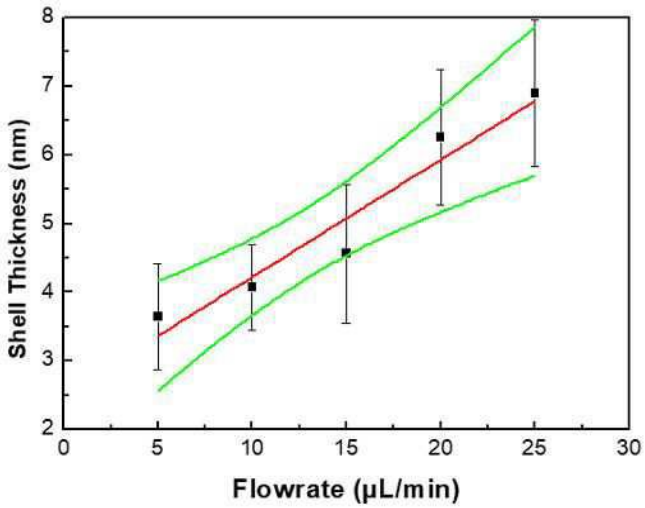
도면8c



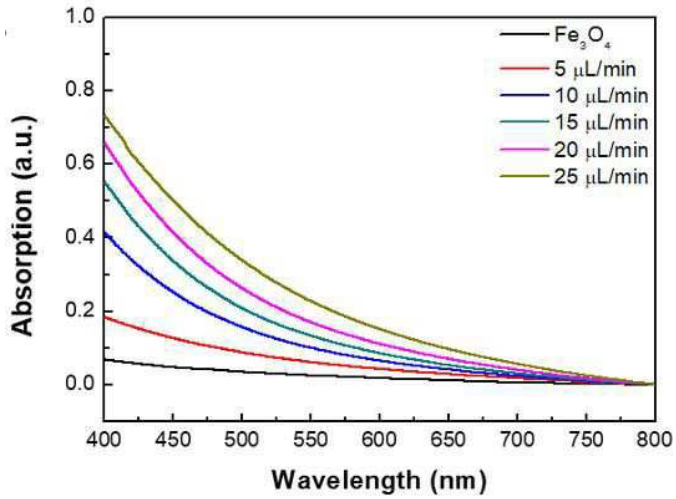
도면8d



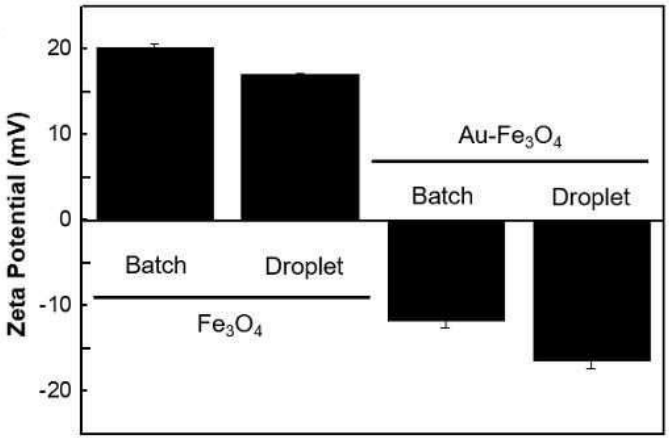
도면9a



도면9b



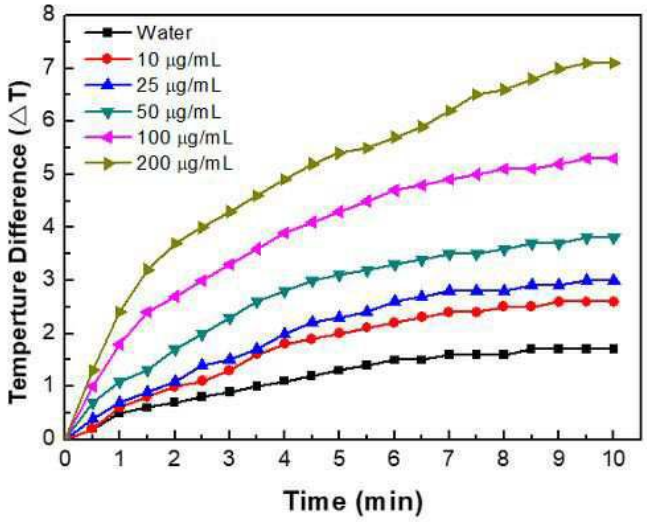
도면9c



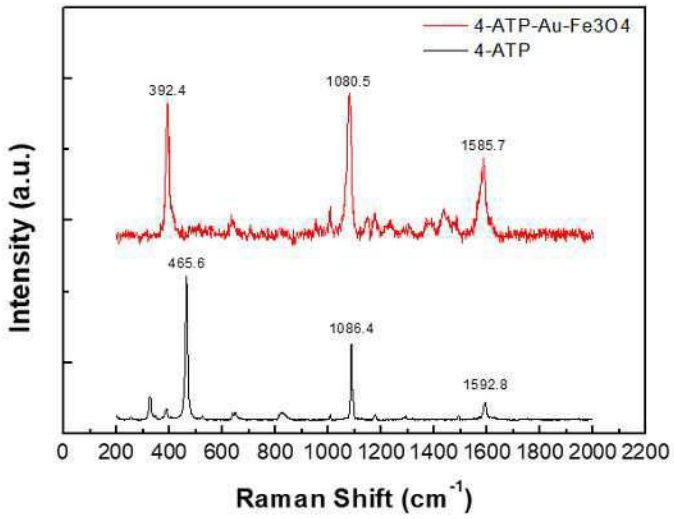
도면9d

Element	Atomic %
O	53.8
Fe	14.0
Au	32.2
Total	100

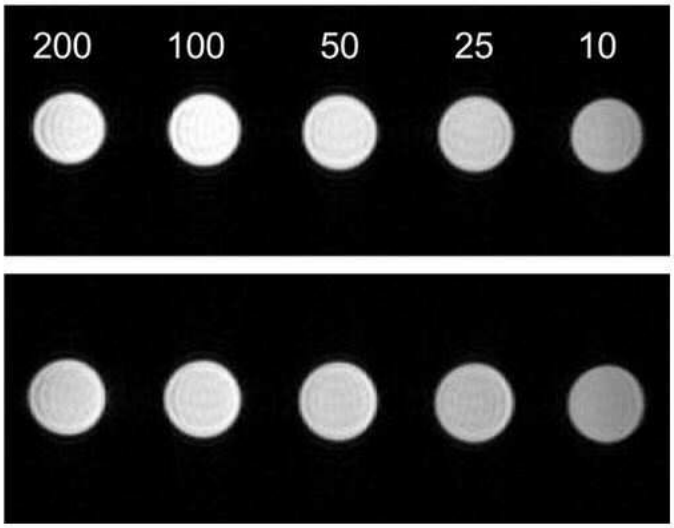
도면10a



도면10b



도면10c



도면10d

