

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2019년 2월 14일 (14.02.2019) **WIPO | PCT**



(10) 국제공개번호  
**WO 2019/031700 A1**

(51) 국제특허분류:

**C01B 33/18** (2006.01) **G01N 30/00** (2006.01)  
**B01J 20/281** (2006.01) **G01N 30/02** (2006.01)  
**B01J 20/283** (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2018/006751

(22) 국제출원일: 2018년 6월 15일 (15.06.2018)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:  
10-2017-0101278 2017년 8월 9일 (09.08.2017) KR

(71) 출원인: 인하대학교 산학협력단 (INHA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) [KR/KR]; 22212 인천시 남구 인하로 100, Incheon (KR).

(72) 발명자: 정원조 (CHEONG, Won Jo); 22008 인천시 연수구 아트센터대로 203, A-511, Incheon (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구 테헤란로 147, 성지하이츠 2차 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,

EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

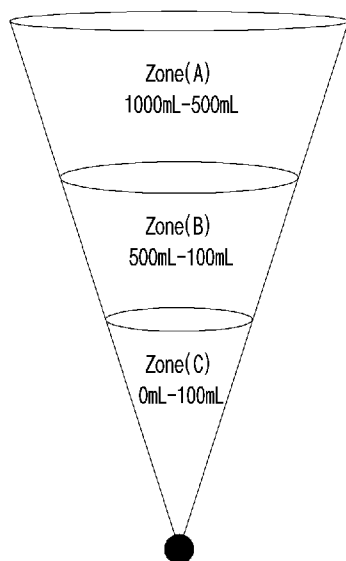
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: METHOD FOR PREPARING SILICA MONOLITH POWDER BY USING FRACTIONAL PRECIPITATION METHOD, AND SILICA POWDER PREPARED THEREBY

(54) 발명의 명칭: 분별침강법에 의한 실리카 모노리트 분말의 제조방법 및 이에 의해 제조되는 실리카 분말



(57) Abstract: The present invention relates to: a method for preparing a silica monolith powder by using a fractional precipitation method; and a silica monolith powder prepared thereby and, more specifically, provides a method for preparing a silica monolith powder, the method: dispersing, in a suitable solvent, a silica monolith powder prepared by a known method; forcefully stirring the same and then leaving the same alone so as to use a property in which the settling velocity of particles differs according to size, thereby dividing a settling tank into several sections; and performing collection and filtering in each of the sections, thereby preparing the silica monolith powder in a state of being separated into several groups by particle size or in a state in which the size distribution width of each group is reduced. Compared with a conventional method for preparing a silica monolith powder, the present invention has a reduced size distribution width and, particularly, ultra-micro particles having a size of 1  $\mu$ m or less are removed from the powder, of the main section of the lowest floor of a settling tank, having a recovery rate of 50% or more, thereby improving the chromatography separation efficiency of a stationary phase prepared by the derivatization thereof, and has an effect of improving overall preparation reproducibility since lumps, which have been incompletely treated during mechanical pulverization so as to become physically entangled, are disentangled by forceful stirring to be introduced during fractional precipitation.

**(57) 요약서:** 본 발명은 분별침강법에 의한 실리카 모노리트 분말의 제조방법 및 이에 따른 실리카 모노리트 분말에 관한 것으로, 더욱 자세하게는 공지된 방법대로 제조한 실리카 모노리트 분말을 적절한 용매에 분산시키고 강력하게 교반한 후 방치하여 입자들이 크기에 따라 침강속도가 다른 성질을 이용하여, 침강조를 몇 개의 구획으로 나누고, 각 구획별로 분취하여 거름으로써, 입자크기별로 몇 개 그룹으로 분리한 상태로 또한 각 그룹의 크기분포폭이 감소한 상태로 제조하는 것을 특징으로 하는 실리카 모노리트 분말의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 따르면, 종래의 실리카 모노리트 분말의 제조방법에 비하여 크기분포폭이 감소하고, 특히 회수율 50% 이상인 침강조 가장 바닥의 주 구획의 분말에 대해서는 크기 1 마이크로미터 이하의 극미세 입자가 제거 됨으로써, 이를 유도체화하여 만든 정지상의 크로마토그래피 분리효율이 향상되며, 분별침강 과정에서 도입되는 강력교반에 의하여 기계적 분쇄과정에서 불완전하게 처리되어 물리적으로 얽혀 있던 덩어리들이 풀어헤쳐지는 현상이 있어 전체적인 제조재현성이 개선되는 효과가 있다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 분별침강법에 의한 실리카 모노리트 분말의 제조방법 및 이에 의해 제조되는 실리카 분말

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 분별침강법에 의한 실리카 모노리트 분말의 제조방법 및 이에 의해 제조되는 실리카 모노리트 분말에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 일반적으로 액체크로마토그래피의 정지상 충전재로는 다공성 분말이 주로 사용되며, 그 재질로는 실리카( $\text{SiO}_2$ ), 알루미나( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), 지르코니아( $\text{ZrO}_2$ ) 분말 및 그 분말의 다공성 표면에 여러 리간드가 화학적으로 결합되거나 고분자 피막이 입혀진 것들이 사용되며, 여러 가지 형태의 블록 공중합 다공성 고분자 분말도 많이 사용되고 있다. 현재 가장 보편화된 충전재는 옥타데실(Octadecyl) 리간드가 다공성 실리카 분말에 결합된  $\text{C}_{18}$  정지상이 사용되고 있다. 그러나, 최근 액체크로마토그래피(liquid chromatography, LC)와 모세관 전기 크로마토그래피(capillary electrochromatography, CEC) 영역에서 모노리트(monolith)가 대단한 관심을 끌고 있다.
- [3] 모노리트란, 정지상이 하나의 거대한 3차원 다공성 그물구조인 것을 말한다. 모노리트형 컬럼은 정지상 자체가 프릿의 역할을 하기 때문에 프릿이 필요하지 않으며, 다공도(porosity)가 매우 크기 때문에, 높은 유속에서 압력이 적게 걸리고 물질전달 속도가 빠르기 때문에 빠른 유속을 사용할 때 기존의 충전식 컬럼에 비하여 컬럼 효율이 높으며, 기존의 충전식 컬럼에 비하여 제조경비가 절감되는 장점이 있다. 이러한 장점들 때문에 내경 2 ~ 5 mm, 길이 10 ~ 30 cm 크기의 모노리트형 컬럼이 이미 상업화하여 시판되고 있다.
- [4] 상기 모노리트는 특히 마이크로컬럼 크로마토그래피와 모세관 전기 크로마토그래피 분야에서 각광을 받고 있다. 상기 마이크로컬럼 크로마토그래피와 모세관 전기 크로마토그래피에서는 틸세부피(void volume)가 매우 작은 프릿을 사용하여야 하는데, 이러한 프릿을 만들거나 장착하는 일은 매우 어려울 뿐만 아니라 기포 형성 등의 많은 문제를 야기시키기 때문에 정지상 전체가 하나의 다공성 그물구조이면서 동시에 프릿 기능을 갖춘 모노리트에 대한 관심이 높아지고 있으며, 이에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그러나 모노리트형 컬럼의 재현성 등이 아직 완전하지 못하여 마이크로컬럼 또는 모세관 전기 크로마토그래피 컬럼의 상업화 단계는 다소 지연되고 있다.
- [5] 마이크로컬럼 또는 모세관 전기 크로마토그래피 컬럼용 모노리트는 무기고분자형과 유기고분자형 두 가지가 있으며, 일반적으로 모노머 혼합물과 중합촉매, 그리고 생성 고분자를 녹이지 않는 용매(porogen)를 섞어서 용액을 만들고 이를 관 안에 넣은 다음 온도를 올리는 등의 방법으로 중합을

진행시키고, 마지막으로 용매와 미반응 모노머를 씻어냄으로써 제작한다. 무기 고분자형 모노리트는 실리카 형이 주종을 이루고 있으며, 유기 고분자형은 스티렌-디비닐벤젠(styrene-divinylbenzene)계 공중합체, 메타크릴레이트(methacrylate)계 공중합체, 아크릴아미드(acrylamide)계 공중합체 등이 있다.

- [6] 상기 모노리트는 일차 제조한 후에 다시 리간드를 붙이는 변형(modification) 반응을 거쳐 다양하게 정지상을 만들 수 있다. 상기 리간드로는  $C_{18}$  리간드, 극성 리간드 또는 이온교환용 리간드, 키랄분리용 리간드 등이 있다. 특이한 모노리트로선 일단 실리카 모세관에 분말형 정지상을 충전시키고 나서 고리형 가열선으로 정지상 전체를 소결시켜 만드는 것도 있다.
- [7] 그러나 모노리트는 제조하는 과정에서 수축되는 경향이 있기 때문에 스테인레스 스틸관에 직접 컬럼을 만들지 못하고, 모노리트를 먼저 만든 다음에, 가열에 의하여 수축되는 테플론 관에 모노리트를 넣어 관을 수축시킴으로써 컬럼을 제조해야 하는 한계가 있다. 또한 모노리트 컬럼은 컬럼 일부(주로 입구)가 막히거나 파손되면 그 즉시 수명을 다하게 된다.
- [8] 나아가, 모노리트 생성 후 미반응물의 세척, 그리고 리간드 부가반응과 말단 봉쇄(endcapping)반응 및 추가 세척과정 등 일련의 과정이 비효율적이기 때문에 시간과 노력이 매우 많이 소모된다.
- [9] 이에, 본 발명자들은 종래의 실리카를 사용한 액체크로마토그래피 정지상 보다 분리능이 뛰어나며, 종래 모노리트 컬럼의 문제를 해결하기 위한 연구를 수행하던 중, 실리카 모노리트를 만드는 원재료들의 혼합비율을 정밀하게 조절하고 몇 단계로 이루어진 가열반응 공정을 적절히 결합하여 모노리트를 제조하고, 모노리트를 분말화 시킨 후, 용매 세척과 체 치기 공정 없이, 단순한 강열처리 공정만으로 적당한 크기의 실리카 모노리트 분말을 제조하는 방법을 개발하였고 그 관련내용이 등록되었다. 그러나 이에 따라 제조한 분말에는 크기 1 마이크로 이하의 극미세 입자가 상당 부분 포함되어 있는 문제가 있다.

[10]

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [11] 본 발명의 목적은 분리효율이 향상된 실리카 모노리트 분말의 제조방법을 제공하는 데 있다.
- [12] 본 발명의 다른 목적은 용매 세척과 체 치기 공정 없이, 단순한 강열처리 공정만으로 제조된 적당한 크기의 실리카 모노리트 분말에 있어서, 1 마이크로 이하의 극미세 입자가 제거된 실리카 모노리트 분말을 제공하는 방법에 있다.
- [13] 본 발명의 또다른 목적은 상기 방법으로 제조된 실리카 모노리트 분말을 제공하는 데 있다.

[14]

## 과제 해결 수단

- [15] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 1 마이크로 이하의 극미세 입자가 부분적으로 존재하는 실리카 모노리트 분말을 용매에 분산하고 교반한 후 망치하여 입자들을 침강시키는 단계 (단계 1);
- [16] 입자들의 크기에 따라 침강조를 2 이상의 구획으로 나누고, 상위 구획부터 펌프로 흡입하여 구획 별로 분취하는 단계 (단계 2);
- [17] 를 포함하는 것을 특징으로 하는, 1 마이크로 이하의 극미세 입자가 제거된 실리카 모노리트 분말의 제조 방법을 제공한다.
- [18] 또한, 본 발명은 상기 실리카 모노리트 분말의 제조방법에 의하여 제조되는 실리카 모노리트 분말을 제공한다.

[19]

## 발명의 효과

- [20] 본 발명에 따르면, 종래의 실리카 모노리트 분말의 제조방법에 비하여 크기분포폭이 감소하고, 특히 회수율 50% 이상인 침강조 가장 바닥의 주 구획의 분말에 대해서는 크기 1 마이크로 이하의 극미세 입자가 제거 됨으로써, 이를 유도체화하여 만든 정지상의 크로마토그래피 분리효율이 향상되며, 분별침강 과정에서 도입되는 강력교반에 의하여 기계적 분쇄과정에서 불완전하게 처리되어 물리적으로 얽혀있던 덩어리들이 풀어헤쳐지는 현상이 있어, 입자크기 분포는 감소하면서 전체적인 제조제현성이 개선되는 효과가 있다.

[21]

## 도면의 간단한 설명

- [22] 도 1은 실시예 1에서 사용한 한 분별침강 장치 및 그 구획을 보여주는 그림이고,
- [23] 도 2는 도 1의 구획 C (가장 바닥) 실리카 모노리트 분말 입자의 광학현미경 사진이고,
- [24] 도 3은 도 1의 구획 B 실리카 모노리트 분말 입자의 광학현미경 사진이고,
- [25] 도 4는 도 1의 구획 C 실리카 모노리트 분말의 SEM 사진이고,
- [26] 도 5는 실시예 1의 분별침강 전의 모노리트 분말 (원 심볼), 분별침강 후 가장 바닥 구획의 분말 (네모 심볼), 그리고 실시예 2에서 C18 리간드 유도체화를 하고 난 분말 (별 심볼)의 크기 분포를 비교한 그림이고,
- [27] 도 6은 실시예 2에서 C18 리간드 유도체화 전 (원 심볼)과 후 (별 심볼)의 분말 내 동공크기 분포를 비교한 그림이고,
- [28] 도 7은 실시예 2에서 제조한 C18 정지상으로 충전한 300 mm (A) 및 150 mm (B) 컬럼으로 얻은 크로마토그램이고,
- [29] 도 8은 실시예 2에서 제조한 C18 정지상으로 충전한 300 mm (A) 및 150 mm (B) 컬럼으로 얻은 van Deemter 관계 도형이고,
- [30] 도 9는 실시예 4에서 제조한 혼합 리간드 정지상으로 충전한 300 mm 컬럼으로 얻은 펩티드 시료에 대한 크로마토그램이다.

[31]

## 발명의 실시를 위한 형태

[32] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[33]

[34] 본 발명은, 1 마이크로론 이하의 극미세 입자가 부분적으로 존재하는 실리카 모노리트 분말을 용매에 분산하고 교반한 후 방치하여 입자들을 침강시키는 단계 (단계 1);

[35] 입자들의 크기에 따라 침강조를 2 이상의 구획으로 나누고, 상위 구획부터 펌프로 흡입하여 구획 별로 분취하는 단계 (단계 2);

[36] 를 포함하는 것을 특징으로 하는, 1 마이크로론 이하의 극미세 입자가 제거된 실리카 모노리트 분말의 제조 방법을 제공한다.

[37]

[38] 이하, 본 발명을 단계별로 상세히 설명한다.

[39]

[40] 본 발명에 따른 실리카 모노리트 분말의 제조 방법에 사용되는, 1 마이크로론 이하의 극미세 입자가 부분적으로 존재하는 실리카 모노리트 분말은 공지된 방법에 의하여 제조된 실리카 모노리트 분말이며, 구체적으로는 부드러운 실리카 모노리트를 생성하고 건조 및 강열한 후, 부드럽게 대략적으로 분쇄되어 형성된다. 그 실제예는 실시예 1 에 포함되어 있다.

[41]

[42] 상기 강열하는 단계는 잔여의 유기물질을 연소시킴으로써 제거하며 동시에 모노리트 구조를 강화하는 단계로 상기 분말화된 실리카는 400 ~ 800 °C 에서 12 ~ 72 시간 강열처리되며, 상기 가열 온도가 400 °C 미만인 경우 유기물을 제거하는데 충분하지 않을 수 있으며, 800 °C 를 초과하는 경우 실리카 모노리트 구조가 변형될 수 있는 문제가 있다. 또한, 가열 시간이 12 시간 미만인 경우 유기물 제거에 충분하지 않을 수 있으며 72 시간을 초과하여 처리하여도 우수한 효과가 없어 바람직하지 않다.

[43]

[44] 본 발명에 따른 실리카 모노리트 분말의 제조 방법은 공지된 방법에 의해 제조된 실리카 모노리트를 용매에 분산하고 100 rpm 이상으로 1-24 시간 강력 교반한 후 0.5-6 시간 방치하여 입자들을 침강시키는 단계를 포함한다.

[45]

[46] 상기 단계에서의 분말의 분산에 사용되는 용매는 환경에 위해가 되는 것을 제외한 어떤 용매도 사용할 수 있으며, 물을 사용하는 것이 가장 바람직하다.

[47]

[48] 상기 단계에서의 교반 속도는 100 rpm 이상으로 강력하게 교반하는 것이 바람직하고, 교반시간은 0.5-24 시간이 적절한데, 0.5 시간 이내로 할 경우,

덩어리진 분말들의 해체가 미진할 수 있고, 24시간을 초과할 경우 에너지 및 시간의 낭비가 있을 수 있다.

[49]

[50] 상기 단계에서의 침강 시간은 0.5-6 시간이 적절한데, 0.5 시간 이내로 할 경우 주 회수구획인 바닥구획의 회수율이 너무 낮을 수 있고, 6 시간을 초과할 경우, 주 회수구획인 바닥구획에서 극미세입자 (1  $\mu\text{m}$  이하 크기)의 제거가 미진할 수 있다.

[51]

[52] 본 발명에 따른 실리카 모노리트 분말의 제조 방법은 상기 단계에서의 침강된 입자들은 입자들의 크기에 따라 침강속도가 다른 성질을 이용하여, 침강조를 2 이상의 구획으로 나누고, 각 구획별로 분취하여 거르는 단계를 포함한다. 상기 구획의 수는 2-5 개인 것이 바람직하며, 각 구획별로 분취하여 거름으로써, 입자크기별로 몇 개 그룹으로 분리한 상태로 또한 각 그룹의 크기분포폭이 감소한 상태로 제조할 수 있다.

[53]

[54] 또한, 상기 단계에서 2 이상의 구획으로 나뉘어진 침강조의 구획은, 위의 구획부터 신속하게 펌프로 흡입하여 구획 별로 모으고 각각 거르는 것이 바람직하다.

[55]

[56] 본 발명에 따른 실리카 모노리트 분말의 제조 방법은 상기 단계에서 걸러진 실리카 모노리트 분말을 건조하는 단계를 포함할 수 있다.

[57]

[58] 상기 단계에서는 분말에 흡착된 수분을 건조하기 위하여 섭씨 70-200 도의 온도로 3-24 시간 건조하는데, 일반 크로마토그래피 용 컬럼의 제조에 사용할 수 있는 주산물은 바닥구획에서 50% 수율 이상으로 얻어지도록 한다. 기타 구획의 분말도 신속분석 (fast analysis) 용 짧은 컬럼 제조의 목적으로 사용할 수 있다.

[59]

[60] 상기 단계에서의 과정으로 얻은 실리카 모노리트 분말은 종래의 실리카 모노리트 분말의 제조방법에 비하여 크기분포 폭이 감소하고, 특히 회수율 50% 이상인 침강조 가장 바닥의 주 구획의 분말에 대해서는 크기 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 제거 됨으로써, 이를 유도체화하여 만든 정지상의 크로마토그래피 분리효율이 향상되며, 분별침강 과정에서 도입되는 강력교반에 의하여 기계적 분쇄과정에서 불완전하게 처리되어 물리적으로 얹혀있던 덩어리들이 풀어헤쳐지는 현상이 있어 전체적인 제조재현성이 개선되는 효과가 있다.

[61]

[62] 본 발명의 제조 방법에 따른 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 제거된 실리카 모노리트 분말은, 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 99% 이상 제거된 것이며,

바람직하게는 99.5% 이상, 보다 바람직하게는 99.9% 이상 제거된 실리카 모노리트 분말일 수 있다.

[63]

[64] 또한, 본 발명은 상기 제조방법에 따라 제조된 실리카 모노리트 분말을 제공한다.

[65]

[66] 본 발명에 따른 실리카 모노리트 분말은 종래의 실리카 모노리트 분말에 비하여 크기분포 폭이 감소하고, 특히 회수율 50% 이상인 침강조 가장 바닥의 주구획의 분말에 대해서는 크기 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 제거 됨으로써, 이를 유도체화하여 만든 정지상의 크로마토그래피 분리효율이 향상되는 효과가 있다.

[67]

[68] 나아가, 본 발명은 상기 실리카 모노리트 분말을 포함하는 액체크로마토그래피용 정지상을 제공한다.

[69]

[70] 상기 정지상은 본 발명에 따른 실리카 모노리트 분말에 리간드를 부착시켜 제조할 수 있으며, 상기 리간드의 부착방법은 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 클로로디메틸옥타데실실란(chlorodimethylotadecylsilane) 또는 트리메톡시옥타데실실란(trimethoxytadecylane)을 이용하여 리간드를 부착하고 추가로 말단을 봉쇄하는 과정을 거쳐 잔류하는 실란올 그룹을 비활성화하여 정지상을 제조할 있다. 혹은 상기 실리카 모노리트 분말에 중합 개시제를 부착시키고 스티렌을 중합하여 부착시키는 방법으로 정지상을 제조할 수 있다.

[71]

[72] 상기 방법으로 제조된 정지상을 내벽에 유리가 코팅된 스테인레스 스틸관에 충전하여 액체크로마토그래피용 컬럼을 제조할 수 있다. 상기 충전 방법은 특별히 한정되지 않으며, 예를 들어 14,000 psi에서 5분, 10,000 psi에서 10분, 8,000 psi에서 30분간 진동을 가하는 슬러리 충전법을 사용하여 제조될 수 있다.

[73]

[74] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의하여 제한되는 것은 아니다.

[75]

[76] <제조예 1> 실리카 모노리트 분말의 제조 1

[77] 600.0 mL TMOS, 180.0 g PEG 및 180.0 g 요소를 1.80 L의 0.01N 초산 수용액에 분산시킨 후, 0 에서 120 분간 교반하였다. 이후 상기 혼합용액을 테플론 용기에 담아 오토클레이브에 장착하고 40 에서 60시간, 이어 120 에서 60시간 동안 중합반응시켰다. 테플론 용기를 꺼내어 고여 있는 물은 기울어 따르기로 제거하고, 70 오븐에서 48 시간 건조하고 막자 및 사발로 부드럽게 분쇄한 후

전기로에서 550 로 72 시간 강열하였다. 최종적으로 240-245 g 정도의 실리카 모노리트 분말이 얻어졌다.

[78]

[79] <실시예 1> 상기 제조예 1에서 제조된 실리카 모노리트 분말을 분별침강법을 거쳐 세 구획으로 분리하는 단계

[80] 제조예 1에서 얻은 실리카 모노리트 분말 50 g을 취하여 1.0 L의 물에 분산시키고 3 시간 동안 격렬하게 저어준 후 1.0 L 용량의 Imhoff 침강 원추용기에 넣어 45분간 정적인 상태를 유지했다. 도 1과 같이 위에서부터 A,B,C 3 구획으로 나누었는데, A 구획은 눈금으로 500-1000 mL, B 구획은 100-500 mL, 그리고 바닥의 C 구획은 0-100 mL 영역에 해당한다. 흡입펌프를 이용해서 위에서부터 순차적으로 각 구획을 분리하여 모으고, 각 구획 별로 거르고 진공 오븐에서 70 °C로 밤새도록 건조하였다. 도 2에 구획 C 분말의 광학 현미경 사진, 도 3에 구획 B 분말의 광학 현미경 사진, 그리고 도 4에 C 구획 분말의 전자현미경 사진을 실었다. 구획 C 분말의 평균입자 크기가 구획 B의 평균입자 크기보다 큰 것을 뚜렷이 알 수 있고, 입자모양이 다양한 모노리트 분말인 것을 분명히 알 수 있다.

[81]

[82] <실시예 2> 실리카 모노리트 분말을 포함하는 액체크로마토그래피 컬럼의 제조

[83] 상기 실시예 1에서 제조된 C 구획 실리카 모노리트 분말 2 g을 진공 오븐에서 120 °C로 5 시간 건조하여 수분을 완전하게 제거하였고, 이것을 30.0 mL의 무수톨루엔에 분산시키고 40 분간 교반하였다. 다음 클로로디메틸옥타데실실란(trimethoxyoctadecylsilane) 0.6 g을 3.0 mL의 무수톨루엔에 녹인 용액을 110 에서 방울방울 떨어뜨린 후, 교반하면서 30 시간 동안 반응시켰다. 온도를 60 °C로 내리고 헥사메틸디실라잔(hexamethyldisilazane) 530 uL와 트리메틸클로로실란 177 uL를 20.0 mL 무수톨루엔에 녹인 용액을 방울방울 떨어뜨리고, 교반하면서 12 시간 동안 반응시켰다. 온도를 다시 110 °C로 올리고 10시간 동안 더 반응시키고 거른 다음 톨루엔, 프로판올, 아세톤의 순서로 세척하여 정지상용 분말을 제조하였다.

[84]

[85] 상기 모노리트 분말을 메탄올 용액에 분산 시키고, 이 분산액을 내벽에 유리가 코팅된 내경 1.0 mm의 스테인레스 스틸관에 충전하였다. 컬럼의 길이는 300 mm와 150 mm의 두 가지로 하였고, 300 mm 컬럼의 충전에는 18,000 psi에서 5분, 15,000 psi에서 10분 및 9,000 psi의 압력에서 30분간 진동을 가하는 슬러리 충전법을 사용하였고, 150 mm 컬럼의 충전에는 15,000 psi에서 5분, 12,000 psi에서 10분 및 9,000 psi의 압력에서 30분간 진동을 가하는 슬러리 충전법을 이용하여 마이크로컬럼을 제작하였다.

[86]

## [87] &lt;제조예 2&gt; 실리카 모노리트 분말의 제조2

[88] 600.0 mL TMOS, 200.0 g PEG 및 200.0 g 요소를 2.00 L의 0.01N 초산 수용액에 분산시킨 후, 0 에서 120 분간 교반하였다. 이후 상기 혼합용액을 테플론 용기에 담아 오토클레이브에 장착하고 45 에서 50시간, 이어 130 에서 60시간 동안 중합반응시켰다. 테플론 용기를 꺼내어 고여 있는 물은 기울어 따르기로 제거하고, 70 오븐에서 48 시간 건조하고 막자 및 사발로 부드럽게 분쇄한 후 전기로에서 200 로 10 시간, 300 로 10시간, 500 로 48 시간 강열하였다. 최종적으로 240-245 g 정도의 실리카 모노리트 분말이 얻어졌다. 이 분말의 부피기반 평균 크기는 2.22 마이크론이었다.

[89]

[90] <실시예 3> 상기 제조예 2에서 제조된 실리카 모노리트 분말을 2 단계 분별침강법으로 극미세 분말을 제거하고 나머지 분말을 모우는 단계

[91] 제조예 2에서 얻은 실리카 모노리트 분말 250 g을 취하여 8.0 L의 물에 분산시키고 12.0 L 용량의 비이커에 넣어 30분 동안 격렬하게 저어준 후, 45분간 정적인 상태를 유지했고, 그 다음 즉시 상등액 2.0 L를 신속하게 제거하였다. 다시 남은 분산액을 30분 동안 격렬하게 저어주고 45분간 정적인 상태를 유지했고, 그 다음 즉시 상등액 2.00L를 제거하였다. 다음 바닥의 4.0 L를 거르고, 110 °C 오븐에서 밤새도록 건조하여 165 g의 분말을 회수하였다. 이 분말의 부피기반 평균 크기는 2.56 마이크론이었다.

[92]

[93] <실시예 4> 실리카 모노리트 분말을 포함하는 프로테오믹 시료 분석용 액체크로마토그래피 컬럼의 제조

[94] 실시예 3에 의해 제조된 실리카 모노리트 분말 2.00 g을 진공 오븐에서 120 °C로 5 시간 건조하여 수분을 완전하게 제거하였고, 이것을 30.0 mL의 무수톨루엔에 분산시키고 30 분간 교반하였다. 다음 1.00 mL의 옥타데실이소시아네이트(octadecylisocyanate)와 0.30 mL의 1[3(트리메톡시)프로필]우레아(1[3(trimethoxy)propyl]urea)를 10.0 mL의 무수톨루엔에 녹인 용액을 110 에서 방울방울 떨어뜨린 후, 교반하면서 24 시간 동안 반응시켰다. 반응이 종결된 후 리간드가 부착된 실리카 모노리트 분말을 다시 톨루엔에 분산시켜 밤새도록 리플렉스 상태에서 격렬하게 교반하여 세척하고 거른 후, 상온에서 2-프로판올과 아세톤으로 순차적으로 세척하였다. 마지막으로 진공오븐 55 °C로 밤새도록 건조하였다.

[95] 상기에서 제조된 정지상을 충전하는 방법은 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 충전하여 마이크로컬럼을 제작하였다.

[96]

[97] <실험예 1> 실리카 모노리트 분말 형태관찰

[98] 상기 실시예 1에서 제조된 구획 C의 실리카 모노리트 분말의 형태를 알아보기 위하여 광학현미경을 이용하여 관찰하고, 그 결과를 도 2에 나타내었다. 또 구획

B의 분말의 형태는 도 3에 나타내었다. 구획 C 분말의 SEM 사진은 도 4에 나타내었다.

- [99] 도 2,3 에 따르면, 구획 C의 평균 입자크기가 구획 B의 평균 입자크기보다 짧은 것을 알 수 있다. 또 도 4에 따르면 전형적인 삼차원 모노리트 구조의 특성을 가진 다양한 모양의 소규모 모노리트 입자들로 구성된 것을 알 수 있다. 평균입자 크기는  $3.4 \mu\text{m}$ 이었다. 도 5는 실시예 1의 분별침강 전의 모노리트 분말 (원 심볼), 분별침강 후 가장 바닥 구획의 분말 (네모 심볼), 그리고 실시예 2에서 C18 리간드 유도체화를 하고 난 분말 (별 심볼)의 크기 분포를 비교한 그림이며, 분별침강에 의하여  $1 \mu\text{m}$  이하의 미세입자가 제거되고 입자크기 분포 폭이 감소했음을 알 수 있다. C18 리간드 유도체화 한 후 입자의 평균크기는  $3.9 \mu\text{m}$ 이었다.

[100]

[101] <실험예 2> 실리카 모노리트 분말의 동공크기 측정

- [102] 상기 실시예 1에서 제조된 구획 C 실리카 모노리트 분말의 동공크기를 측정하기 위하여 하기와 같이 BET/BJH 질소흡착 실험을 수행하였다.

- [103] BET/BJH 질소흡착 실험은 시료를  $120^\circ\text{C}$ 에서 10시간 가열하여 흡착수분을 제거한 다음 BEL-Japan 사의 BELSORP-Max 장비를 이용하여  $77^\circ\text{K}$ 에서 측정하였고, 얻어진 BJH 미분 동공 분포 ( $dV/d\log D$ )도표에서 최대 분포치를 주는 D 값을 평균 동공크기로 하였다.

- [104] 상기 실험 결과에 따르면, 실리카 모노리트 입자 내부의 동공크기는 평균  $295 \text{ \AA}$ 임을 확인하였다. 상기 측정은 C18 리간드가 유도체화한 뒤에도 수행하였고, 이 동공크기는 평균  $232 \text{ \AA}$ 임을 확인하였다. 도 6은 C18 리간드 유도체화 전 (원 심볼)과 후 (별 심볼)의 분말 내 동공크기 분포를 비교한 그림으로서, C18 리간드의 도입에 따라 동공의 크기가 다소 감소하는 것을 볼 수 있다.

[105]

[106] <실험예 3> 마이크로 컬럼의 성능확인

- [107] 상기 실시예 2에서 제조된 마이크로 컬럼 ( $300 \text{ mm}$  및  $150 \text{ mm}$  길이 두 가지)의 성능을 알아보기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하고, 그 결과를 도 7에 나타내었다.

- [108] 액체크로마토그래피를 이용하여 페놀, 2-니트로아닐린, 아세트페논, 벤젠 및 톨루엔의 혼합용액을 시료로 하고, 아세트니트릴과 물이 60/40 부피%로 혼합된 용액(0.1% TFA 함유)을 이동상으로 하여,  $25 \mu\text{l}$ /분의 유속으로 이동시켜 분리효율을 측정하였다. 도 7은 실시예 2에서 제조한 C18 정지상으로 충전한  $300 \text{ mm}$  (A) 및  $150 \text{ mm}$  (B) 컬럼으로 얻은 크로마토그램을 보여주고 있다. 도 7에 따르면, 각 혼합물은 잘 분리된 것을 확인할 수 있으며, 각 용질에 대하여 측정된 이론단수(N)는  $5.54(t_R/W_{1/2})^2$  의하여 계산되었으며,  $t_R$ 은 물질의 머무름시간이고,  $W_{1/2}$ 는 크로마토그램에서 피크 높이가 1/2인 지점의 피크 너비이다. 그 결과 이론단수가  $300 \text{ mm}$  컬럼에 대하여 4만 6천~4만 8천,  $150 \text{ mm}$  컬럼에 대하여 2만

8천~3만 1천에 이르는 결과를 얻을 수 있어, 컬럼의 성능이 매우 좋은 것을 알 수 있다.

[109] 단높이는 컬럼길이를 이론단수로 나눈 값이다. 단높이 대 이동상 유속의 관계를 나타낸 것을 van Deemter 관계 도형이라 한다.

[110] 도 8은 실시예 2에서 제조한 C18 정지상으로 충전한 300 mm (A) 및 150 mm (B) 컬럼으로 얻은 van Deemter 관계 도형이다. 도 8에 따르면 150 mm 컬럼에 대하여 전 이동상 유속범위 (3-100 uL/min)에서 단높이가 9 um 보다 낮은 것을 알 수 있는데, 이것은 이론단수가 16,700 이상이라는 것을 의미한다. 이동상 유속 100 uL/min에서 모든 용질들이 3분 이내에 용출되었고, 이로서 이 정지상은 신속분석 (fast analysis) 용도로도 적합하다는 것을 알 수 있다.

[111]

[112] <실험예 4> 마이크로 컬럼의 성능확인2

[113] 상기 실시예 4에서 제조한 프로테옴 시료용 마이크로 컬럼의 성능을 알아보기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하고, 그 결과를 도 9에 나타내었다.

[114] 액체크로마토그래피를 이용하여 Ser-Thr-Tyr, Val-Ala-Pro-Gly, 안지오텐신 I(angiotensin I), 이소토신 (isotocin) 및 브래디키닌(bradykinin)으로 이루어진 펩티드 혼합용액을 시료로 하고, 아세트니트릴과 pH 6.8인 10 mM 암모늄포메이트 (ammonium formate) 수용액이 60/40 부피%로 혼합된 용액을 이동상으로 하여, 25  $\mu$ L/분의 유속으로 이동시켜 분리효율을 측정하였다. 도 9에 따르면, 각 혼합물은 잘 분리된 것을 확인할 수 있으며, 각 용질에 대하여 측정된 이론단수(N)은  $5.54(t_R/W_{1/2})^2$  의하여 계산되었으며,  $t_R$ 은 물질의 머무름시간이고,  $W_{1/2}$ 는 크로마토그램에서 피크 높이가 1/2인 지점의 피크 너비이다. 그 결과 이론단수가 300 mm 컬럼에 대하여 3만 9천~4만 5천 (평균 42,500)에 이르는 결과를 얻을 수 있어, 컬럼의 성능이 매우 좋은 것을 알 수 있다.

[115]

[116] [부호의 설명]

[117] 1: 페놀

[118] 2: 2-니트로아닐린

[119] 3: 아세트페논

[120] 4: 벤젠

[121] 5: 톨루엔

[122] 6: Ser-Thr-Tyr

[123] 7: Val-Ala-Pro-Gly

[124] 8: 안지오텐신 I

[125] 9: 이소토신

[126] 10: 브래디키닌

[127]

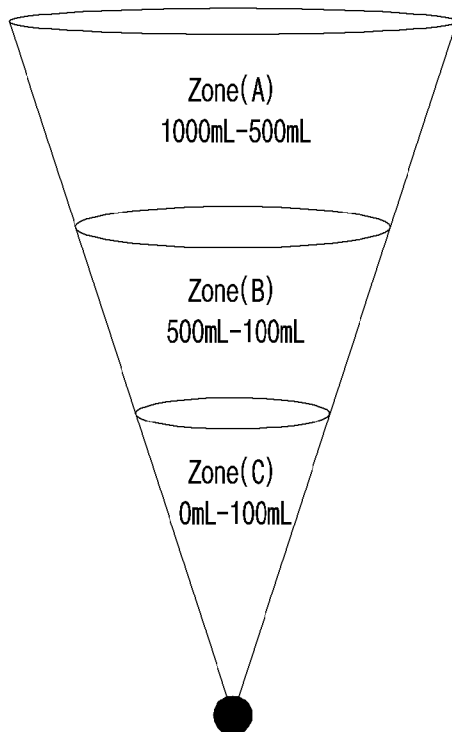
[128]

## 청구범위

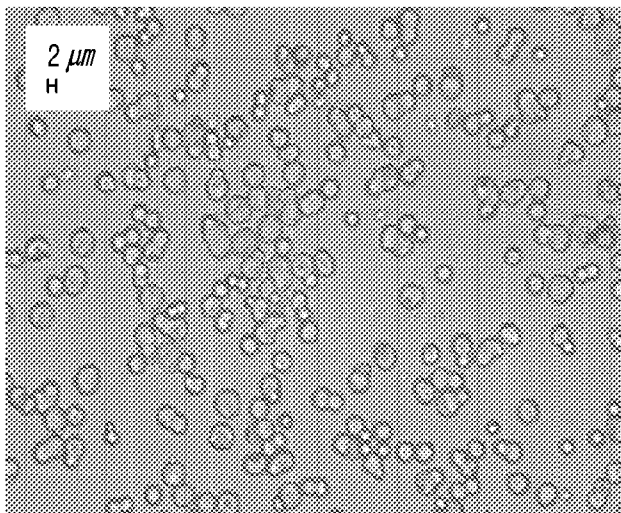
- [청구항 1] 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 부분적으로 존재하는 실리카 모노리트 분말을 용매에 분산하고 교반한 후 방치하여 입자들을 침강시키는 단계 (단계 1);  
입자들의 크기에 따라 침강조를 2 이상의 구획으로 나누고, 상위 구획부터 펌프로 흡입하여 구획 별로 분취하는 단계 (단계 2);  
를 포함하는 것을 특징으로 하는, 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 제거된 실리카 모노리트 분말의 제조 방법.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서,  
상기 단계 1 은 실리카 모노리트를 용매에 분산하고 100 rpm 이상으로 1-24 시간 강력 교반한 후 0.5-6 시간 방치하는 것인, 실리카 모노리트 분말의 제조방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 부분적으로 존재하는 실리카 모노리트 분말이 하기의 방법으로 제조되는 것인 실리카 모노리트 분말의 제조 방법:  
a) 실리카 모노리트를 제조하는 단계 (단계 a);  
b) 상기 단계 a 에서 제조된 실리카 모노리트를 분말화하는 단계 (단계 b);  
및  
c) 상기 단계 b 에서 제조된 실리카 모노리트를 강열하는 단계 (단계 c).
- [청구항 4] 제 1항에 있어서,  
1 마이크론 이하의 극미세 입자가 99% 이상 제거된 실리카 모노리트 분말의 제조 방법.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서,  
상기 분취한 실리카 모노리트 분말을 섭씨 70-200 도의 온도로 3-24 시간 건조하는 것인 실리카 모노리트 분말의 제조방법.
- [청구항 6] 제 1항에 있어서,  
상기 분리된 구획 중에서 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 제거된 구획으로부터, 50% 수율 이상으로 얻는 것인 실리카 모노리트 분말의 제조방법.
- [청구항 7] 제 6항에 있어서,  
일반 크로마토그래피 용 컬럼의 제조에 사용할 수 있는 주산물은 바닥구획에서 50% 수율 이상으로 얻는 것을 특징으로 하는 것인, 실리카 모노리트 분말의 제조방법.
- [청구항 8] 제 1항의 제조방법에 따라 제조된 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 제거된 실리카 모노리트 분말.
- [청구항 9] 제 1항의 제조방법에 따라, 분별침강조 상층부 구획에서 회수된 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 포함된 실리카 모노리트 분말.

- [청구항 10] 제 8항에 있어서,  
상기 1 마이크론 이하의 극미세 입자가 제거된 실리카 모노리트 분말은 1  
마이크론 이하의 극미세 입자가 99% 이상 제거된 것인 실리카 모노리트  
분말.
- [청구항 11] 제 8항 또는 제 9항에 따른 실리카 모노리트 분말을 포함하는  
액체크로마토그래피용 정지상.

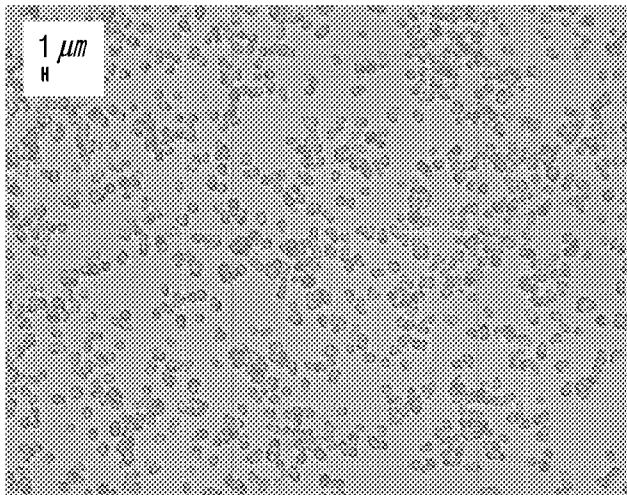
[도1]



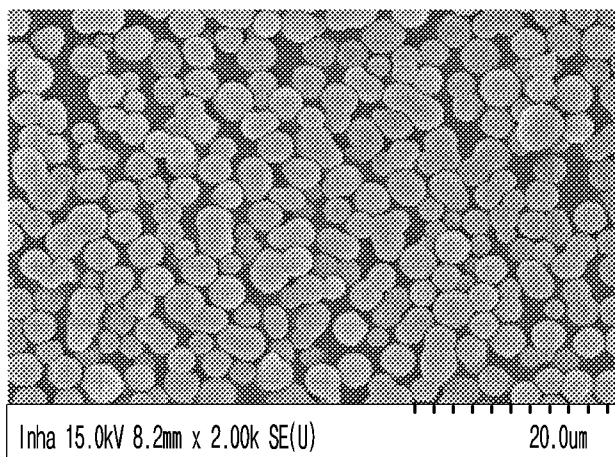
[도2]



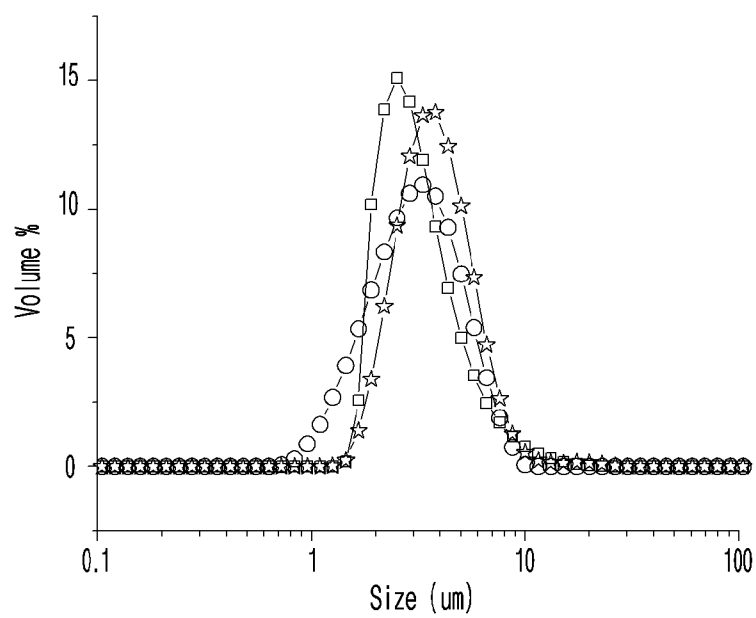
[도3]



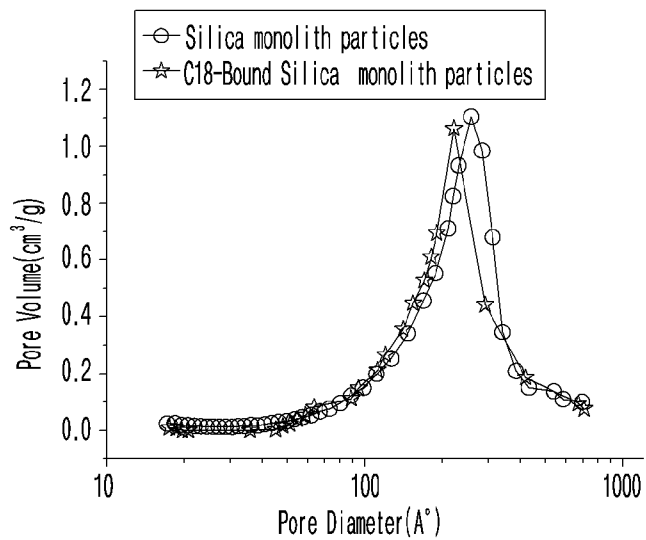
[도4]



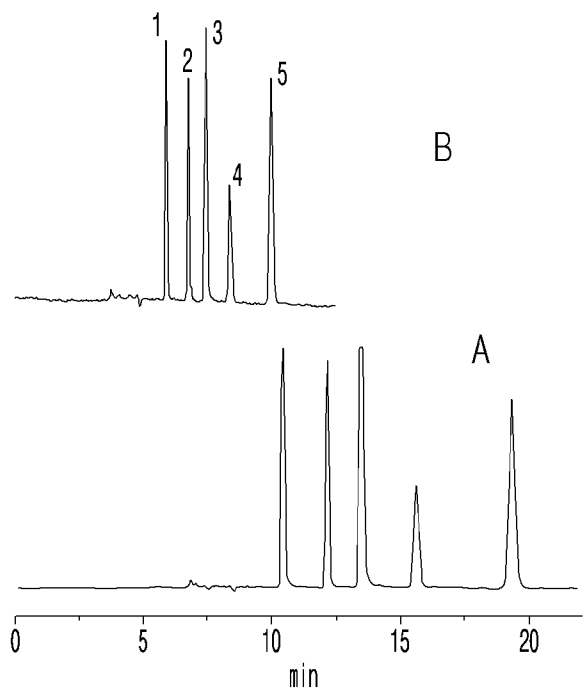
[도5]



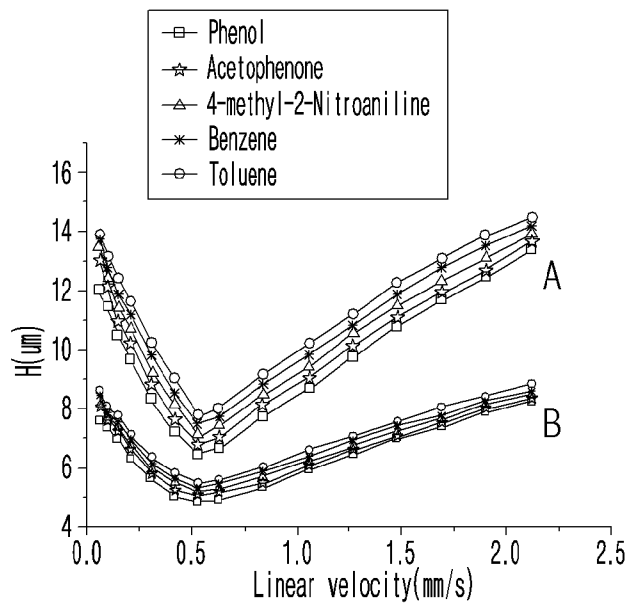
[도6]



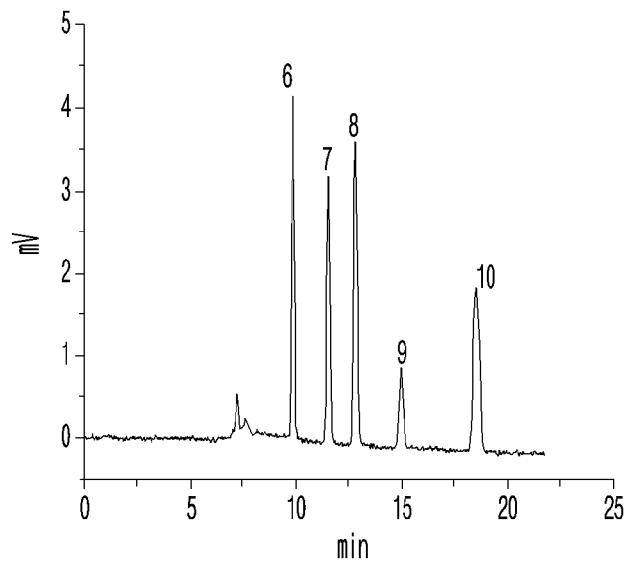
[도7]



[도8]



[도9]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/006751

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*C01B 33/18(2006.01)i, B01J 20/281(2006.01)i, B01J 20/283(2006.01)i, G01N 30/00(2006.01)i, G01N 30/02(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C01B 33/18; B01J 20/283; B01J 45/00; B41M 5/00; C01B 33/141; C01B 33/187; B01J 20/281; G01N 30/00; G01N 30/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) &amp; Keywords: silica monolith, sedimentation, separation, upper layer part, micron

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | KR 10-2016-0038983 A (INHA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 08 April 2016<br>See abstract; paragraphs [0023]-[0099]; claim 11.                                                                                                                                           | 1-11                  |
| Y         | AIL, Ashraf et al., "Preparation of C18 Bound Silica Monolith Particles as HPLC Stationary Phase of Improved Separation Efficiency: Effect of Sedimentation on Separation Efficiency", 118th Korean Chemical Society Conference and General Meeting, 22 August 2016<br>See abstract. | 1-11                  |
| A         | KR 10-2012-0036636 A (INHA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 18 April 2012<br>See the entire document.                                                                                                                                                                    | 1-11                  |
| A         | KR 10-2007-0112940 A (INHA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 28 November 2007<br>See the entire document.                                                                                                                                                                 | 1-11                  |
| A         | JP 2006-076841 A (MITSUBISHI PAPER MILLS LTD.) 23 March 2006<br>See the entire document.                                                                                                                                                                                             | 1-11                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br><b>02 OCTOBER 2018 (02.10.2018)</b>                                                                                                                                                                                                            | Date of mailing of the international search report<br><b>02 OCTOBER 2018 (02.10.2018)</b> |
| Name and mailing address of the ISA/KR<br> Korean Intellectual Property Office<br>Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,<br>Daejeon, 35208, Republic of Korea<br>Facsimile No. +82-42-481-8578 | Authorized officer<br><br>Telephone No.                                                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/006751

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                       |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No. |
| PX                                                    | AIL, Ashraf et al., "Sedimentation Assisted Preparation of Ground Particles of Silica Monolith and Their C18 Modification Resulting in a Chromatographic Phase of Improved Separation Efficiency", Journal of Chromatography A, 24 November 2017, vol. 1525, pages 79-86<br>See the entire document. | 1-11                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2018/006751**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member                                    | Publication<br>date                    |
|-------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| KR 10-2016-0038983 A                      | 08/04/2016          | NONE                                                       |                                        |
| KR 10-2012-0036636 A                      | 18/04/2012          | KR 10-1214940 B1<br>WO 2012-047075 A2<br>WO 2012-047075 A3 | 24/12/2012<br>12/04/2012<br>23/08/2012 |
| KR 10-2007-0112940 A                      | 28/11/2007          | KR 10-0836187 B1                                           | 09/06/2008                             |
| JP 2006-076841 A                          | 23/03/2006          | NONE                                                       |                                        |

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**

**C01B 33/18(2006.01)i, B01J 20/281(2006.01)i, B01J 20/283(2006.01)i, G01N 30/00(2006.01)i, G01N 30/02(2006.01)i**

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C01B 33/18; B01J 20/283; B01J 45/00; B41M 5/00; C01B 33/141; C01B 33/187; B01J 20/281; G01N 30/00; G01N 30/02

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 실리카 모노리트, 침강, 구획, 상층부, 마이크론

**C. 관련 문헌**

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                       | 관련 청구항 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Y     | KR 10-2016-0038983 A (인하대학교 산학협력단) 2016.04.08<br>요약; 단락 [0023]-[0099]; 청구항 11 참조.                                                                                                                                                | 1-11   |
| Y     | AIL, ASHRAF 등, `Preparation of C18 bound silica monolith particles as HPLC stationary phase of improved separation efficiency: Effect of sedimentation on separation efficiency`, 대한화학회 제118회 학술발표회 및 총회, 2016. 08. 22<br>초록 참조. | 1-11   |
| A     | KR 10-2012-0036636 A (인하대학교 산학협력단) 2012.04.18<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                                                       | 1-11   |
| A     | KR 10-2007-0112940 A (인하대학교 산학협력단) 2007.11.28<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                                                       | 1-11   |
| A     | JP 2006-076841 A (MITSUBISHI PAPER MILLS LTD) 2006.03.23<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                                            | 1-11   |

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 10월 02일 (02.10.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 10월 02일 (02.10.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청  
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,  
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

남의호

전화번호 +82-42-481-5580



| C(계속). 관련 문헌 |                                                                                                                                                                                                                                                                                |        |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 카테고리*        | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                                                                     | 관련 청구항 |
| PX           | <p>AIL, ASHRAF 등, `Sedimentation assisted preparation of ground particles of silica monolith and their C18 modification resulting in a chromatographic phase of improved separation efficiency`, Journal of Chromatography A, 2017. 11. 24, 1525권, 페이지 79-86<br/>전체 문헌 참조.</p> | 1-11   |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌                                                     | 공개일                                    |
|-----------------------|------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| KR 10-2016-0038983 A  | 2016/04/08 | 없음                                                         |                                        |
| KR 10-2012-0036636 A  | 2012/04/18 | KR 10-1214940 B1<br>WO 2012-047075 A2<br>WO 2012-047075 A3 | 2012/12/24<br>2012/04/12<br>2012/08/23 |
| KR 10-2007-0112940 A  | 2007/11/28 | KR 10-0836187 B1                                           | 2008/06/09                             |
| JP 2006-076841 A      | 2006/03/23 | 없음                                                         |                                        |