(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0041873
(43) 공개일자 2019년04월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/483 (2006.01) *G01K 1/02* (2006.01)
G01K 7/16 (2006.01) *G01N 27/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/4836 (2013.01)
G01K 1/026 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0133649
(22) 출원일자 2017년10월13일
심사청구일자 2017년10월13일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
장문규
대전광역시 유성구 엑스포로 448, 504동 1302호(전민동, 엑스포아파트)
유태균
서울특별시 강동구 천호옛12길 27, 102동 1113호(성내동, 현대아파트)
(74) 대리인
김남혁

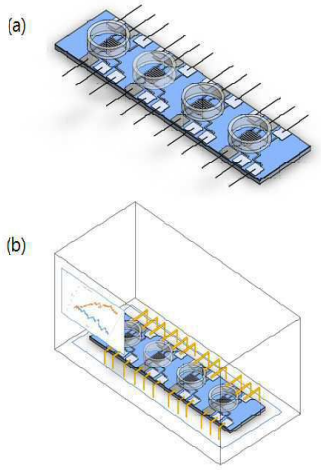
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **항암제 반응을 실시간 모니터링하는 바이오 센서 키트**

(57) 요 약

본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트는 사각 형상의 측정 기판, 상기 측정 기판의 상부에 위치하는 다수개의 온도 측정 회로, 상기 측정 기판의 상부에 위치하는 절연층, 상기 절연층의 상부에 위치하며 실험 대상이 되는 세포가 배양되는 공간 내에 형성되는 다수개의 임피던스 측정 회로를 포함하되, 상기 측정 기판 상에 상기 온도 측정 회로와 상기 임피던스 측정 회로 쌍을 적어도 2개 이상 포함하고, 상기 온도 측정 회로와 상기 임피던스 측정 회로는 각각 상기 기판에 평행한 요철 패턴을 형성하도록 제작되는 것을 특징으로 한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01K 7/16 (2013.01)
G01N 27/02 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 NRF-2015R1A4A1041631
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 기초연구실지원사업
연구과제명 3D 프린팅 방법을 이용한 실시간 모니터링이 가능한 휴먼온어칩 기술 개발
기 여 율 1/1
주관기관 한림대학교 산학협력단
연구기간 2017.03.01 ~ 2018.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

사각 형상의 측정 기판;

상기 측정 기판의 상부에 위치하는 다수개의 온도 측정 회로;

상기 측정 기판의 상부에 위치하는 절연층;

상기 절연층의 상부에 위치하며 실험 대상이 되는 세포가 배양되는 공간 내에 형성되는 다수개의 임피던스 측정 회로;를 포함하되,

상기 측정 기판 상에 상기 온도 측정 회로와 상기 임피던스 측정 회로 쌍을 적어도 2개 이상 포함하고, 상기 온도 측정 회로와 상기 임피던스 측정 회로는 각각 상기 기판에 평행한 요철 패턴을 형성하도록 제작되는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 2

사각 형상의 측정 기판;

상기 측정 기판의 상부에 위치하는 다수개의 온도 측정 회로;

상기 측정 기판의 상부에 위치하는 절연층;

상기 절연층의 상부에 위치파며 실험 대상이 되는 세포가 배양되는 공간 내에 형성되는 다수개의 임피던스 측정 회로;를 포함하되,

상기 온도 측정 회로는 상기 기판 상의 1쌍의 전극과 연결되고 상기 온도 측정 회로와 연결된 1쌍의 전극은 각각 저항 측정 장치의 양단에 연결되어 온도 측정 센서를 구성하고,

상기 임피던스 측정 회로는 적어도 2개 형성되고, 각 회로는 기판 상의 전극들과 연결되고, 하나의 임피던스 측정 회로로 연결되는 1쌍의 전극은 임피던스 측정 장치의 일 단에 전기적으로 연결되고 다른 1쌍의 전극은 상기 임피던스 측정 장치의 나머지 일 단에 전기적으로 연결되어, 상기 기판 상에 배양된 세포가 생성하는 임피던스 변화를 측정하는 임피던스 측정 센서를 구성하는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 온도 측정 센서는 TCR 방법을 이용한 온도 측정 시 온도 측정 센서와 연결되는 두 개의 전극을 하나의 저항체로 구성하고 세포의 배양 혹은 약물 반응에 따른 온도를 측정하는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 온도 측정 회로 및 상기 임피던스 측정 회로는

백금 및 이리듐을 사용하여 제작되고,

백금을 주 재료로 사용할 경우, 상기 백금과 상기 기판 사이에 크롬 및 타이타늄나이트라이드(TiN) 중 적어도 하나가 적층되도록 제작되고,

상기 기판에 형성된 다수개의 전극은 백금을 사용하여 제작되는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 5

제 2항에 있어서,

상기 측정 기판 상의 상기 온도 측정 회로와 상기 임피던스 측정 회로가 형성된 영역에 세포 배양이 가능한 배지 영역을 형성하고 상기 배지는 상기 측정 기판 상에 적어도 2개 이상 설치되는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 6

제 2항에 있어서,

상기 측정기판은

실리콘 나이트라이트(Si3N4)를 이용한 KOH 에칭에 의해 기판의 두께가 조절되는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 7

제 2항에 있어서,

상기 측정기판은

센서의 전체 면적이 수μm^2 내지 수cm^2 의 범위로 형성되는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 8

제 2항에 있어서,

상기 온도 측정 회로 및 상기 임피던스 측정 회로는

크롬 및 백금이 상기 측정 기판상에 차례로 증착되는 방식으로 제작되되, CVD, 스퍼터링, ALD, 졸-겔 법, 스핀 코팅 중 적어도 하나 이상의 방법으로 증착되는 것을 특징으로 하는, 실시간 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 9

제 2항에 있어서,

상기 측정 기판에 형성되는 다수개의 전극은 기판 외부의 장치들과 전기적 연결을 수행하도록 배선(wiring)되는 것을 특징으로 하는 실시간 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 10

제 2항에 있어서,

상기 측정 기판은

실리콘 멤브레인 및 설정된 두께 이하로 형성되는 유리막 중 적어도 하나의 재료로 구성되는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 11

제 2항에 있어서,

상기 온도 측정 회로 및 상기 임피던스 측정 회로는

온도 및 임피던스를 자체적으로 측정 할 수 있는 기능을 가진 리더기와 연결되고, 특정 세포의 약물별 반응 또는 다양한 종류의 세포에서의 반응을 측정 하는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트.

청구항 12

실리콘나이트라이드(Si3N4) 를 상기 측정 기판의 양측에 도포한 후 KOH 에칭방식으로 상기 기판을 구성하는 실리콘을 식각하여 두께를 감소시키는 단계;

상기 측정 기판에 세도우 마스크를 이용하여 온도 측정 회로의 패턴 형성 영역에 노광 및 현상하는 단계;

스퍼터링으로 상기 온도 측정 회로 패턴에 일치하도록 전도물질을 증착하는 단계;

절연막 생성 단계;

상기 절연막 상단에 임피던스 측정 회로의 패턴 형성 영역에 세도우 마스크를 이용하여 전도물질을 증착하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트의 제조방법.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 온도 측정 회로 패턴에 일치하도록 전도물질을 증착하는 단계 및 상기 임피던스 측정 회로의 패턴에 일치하도록 전도물질을 증착하는 단계는

크롬과 백금을 상기 측정 기판상에 차례로 증착하고,

상기 전도물질을 증착하는 방법은

CVD, 스퍼터링, ALD, 졸-겔 법, 스핀 코팅 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트의 제조방법.

청구항 14

제 12항에 있어서,

상기 측정 기판 상의 상기 온도 측정 회로와 상기 임피던스 측정 회로가 형성된 영역에 세포 배양이 가능한 배지 영역을 형성하는 단계; 및

상기 배지 영역을 외부와 차단하는 절연벽을 형성하는 단계를 더 포함하고,

상기 배지 영역은 상기 배지 영역은 상기 측정 기판 상에 적어도 2개 이상 설치되는 것을 특징으로 하는 고감도 바이오 센서 키트 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항암제 또는 다른 세포에 대한 여러 종류의 반응을 동시에 모니터링하는 바이오 센서에 관한 것이다. 본 발명에서는 다종의 암-약물 반응을 세포의 임피던스 및 온도 변화의 측정을 통해 모니터링하는 방법 및 다중 센서의 구성 및 제조방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 일반적으로 암환자에게는 여러가지 항암제 중 치료확률이 높다고 판단되는 특정 종류의 항암제가 우선적으로 투여되고 있다. 항암제를 투여한 암환자에게서 항암에 대한 효과 및 그에 상응하는 반응이 나타나지 않을 경우, 통상적으로 해당 환자에게는 다른 종류의 항암제를 투여하게 된다. 그러나 이러한 방법은 환자에게 항암제를 일정 기간 투여해야만 판단할 수 있으므로, 항암제가 환자에게 맞지 않을 경우 투여기간이 길어짐에 따라 환자에게 위험이 발생될 수 있다는 문제가 있다.

[0003] 한편, 일반적으로 세포의 배양상태 및 약물 반응을 모니터링 하기 위해 임피던스를 단독으로 모니터링 하는 방법이 연구되어 왔다. 이는 비파괴적인 방법으로 세포의 배양상태 및 약물반응을 모니터링 할 수 있으며, 현재 많은 관심을 받고 있다. 또한, 임피던스 모니터링은 세포의 배양에 따른 저항, 정전용량 및 인덕턴스(inductance)의 세가지 변수의 변화를 측정하는 방식으로 전기적인 측정 방식이다. 그러나, 복잡한 세포의 성장과정 및 약물반응을 전기적인 특성만으로 정밀하게 모니터링 하기에는 부족하다. 예를 들어, 임피던스의 변화를 수반하지 않는 발열/흡열 반응의 경우에는 관측을 하기가 어렵다. 따라서, 임피던스 및 온도의 변화(열반응)을 동시에 모니터링 할 수 있다면 세포의 특성연구에 훨씬 유리한 위치를 점할 수 있다.

[0004] 즉, 이와 같은 이유로 환자에게 발생될 수 있는 약물의 부작용을 방지하고, 보다 정확한 약물에 대한 모니터링

을 위해, 온도 및 임피던스를 동시에 측정하는 다중 센서가 요구되는 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 국제공개공보 WO 2015163617A1호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 전기적 특성 (임피던스), 열적 특성(온도변화)을 동시에 모니터링 함으로써, 단일 배양이 아닌 여러 개의 배지를 통해 암세포 및 세포의 배양 상태와 배양된 세포의 약물반응을 동시에 정밀하게 측정할 수 있는 임피던스/온도 측정이 가능한 다중 바이오 센서 키트를 제공하는데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트는 사각 형상의 측정 기판, 상기 측정 기판의 상부에 위치하는 다수개의 온도 측정 회로, 상기 측정 기판의 상부에 위치하는 절연층, 상기 절연층의 상부에 위치하며 실험 대상이 되는 세포가 배양되는 공간 내에 형성되는 다수개의 임피던스 측정 회로를 포함하되, 상기 측정 기판 상에 상기 온도 측정 회로와 상기 임피던스 측정 회로 쌍을 적어도 2개 이상 포함하고, 상기 온도 측정 회로와 상기 임피던스 측정 회로는 각각 상기 기판에 평행한 요철 패턴을 형성하도록 제작되는 것을 특징으로 한다.

[0008] 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트는 사각 형상의 측정 기판, 상기 측정 기판의 상부에 위치하는 다수개의 온도 측정 회로, 상기 측정 기판의 상부에 위치하는 절연층, 상기 절연층의 상부에 위치파며 실험 대상이 되는 세포가 배양되는 공간 내에 형성되는 다수개의 임피던스 측정 회로를 포함하되, 상기 온도 측정 회로는 상기 기판 상의 1쌍의 전극과 연결되고 상기 온도 측정 회로와 연결된 1쌍의 전극은 각각 저항 측정 장치의 양단에 연결되어 온도 측정 센서를 구성하고, 상기 임피던스 측정 회로는 적어도 2개 형성되고, 각 회로는 기판 상의 전극들과 연결되고, 하나의 임피던스 측정 회로로 연결되는 1쌍의 전극은 임피던스 측정 장치의 일 단에 전기적으로 연결되고 다른 1쌍의 전극은 상기 임피던스 측정 장치의 나머지 일 단에 전기적으로 연결되어, 상기 기판 상에 배양된 세포가 생성하는 임피던스 변화를 측정하는 임피던스 측정 센서를 구성할 수 있다.

[0009] 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트의 제조방법은 실리콘나이트라이드(Si3N4) 를 상기 측정 기판의 양측에 도포한 후 KOH 에칭방식으로 실리콘 기판을 식각하여 두께를 감소시키는 단계, 상기 측정 기판에 세도우 마스크를 이용하여 온도 측정 회로의 패턴 형성 영역에 노광 및 현상한 후 RIE(reactive ion etching) 장비로 건식 에칭을 수행하는 단계, 스퍼터링으로 상기 온도 측정 회로 패턴에 일치하도록 전도물질을 증착하는 단계, 절연막 생성 단계, 상기 절연막 상단에 임피던스 측정 회로의 패턴 형성 영역에 세도우 마스크를 이용하여 전도물질을 증착하는 단계, 스퍼터링으로 상기 임피던스 측정 회로의 패턴에 일치하도록 전도물질을 증작하는 단계를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0010] 본 발명의 온도 및 임피던스 통합 센서는 세포 상태의 전기적 및 열적 모니터링을 동시에 수행함으로써 세포에서 일어나는 즉각적인 반응뿐만 아니라, 오랜 기간 동안 진행되는 약물 반응을 효율적으로 모니터링 할 수 있는 효과를 제공한다.

[0011] 또한, 다양한 용액의 반응에 따른 온도 변화와 전기적 물성변화를 효율적으로 측정할 수 있는 효과를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도1은 본 발명의 실시예에 따른 바이오 센서 키트의 전체 구조를 도시한 도면이다.

도 2는 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트를 제작하는 공정의 절차에 대해 도시한 도면이다.

도 3은 본 발명의 실시 예에 따른 세포의 전기적 특성과 열적 특성을 동시 측정하기 위한 크롬/백금선의 구성을

도시한 도면이다.

도 4는 본 발명의 실시 예에 따른 세포의 열적 특성을 평가하기 위한 저항 측정 장치의 회로 구성을 설명하기 위한 도면이다.

도 5는 본 발명의 실시 예에 따른 세포의 전기적 특성(임피던스)을 측정하기 위한 측정장치의 회로 구성을 설명하기 위한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하에서, 첨부된 도면을 참고하여 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 본 발명을 설명하기에 앞서 관련된 공지기능 및 구성에 대한 구체적 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그에 대한 설명은 생략하기로 한다.

[0014] 아래 설명과 도면은 당업자가 설명되는 장치와 방법을 용이하게 실시할 수 있도록 특정 실시예를 예시한다. 다른 실시예는 구조적, 논리적으로 다른 변형을 포함할 수 있다. 개별 구성 요소와 기능은 명확히 요구되지 않는 한, 일반적으로 선택될 수 있으며, 과정의 순서는 변할 수 있다. 몇몇 실시예의 부분과 특징은 다른 실시예에 포함되거나 다른 실시예로 대체될 수 있다.

[0015] 한편 어떤 부분이 어떤 구성요소를 “포함”한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라, 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0017] 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트는 세포의 배양 및 배양된 세포의 약물 반응에 따른 임피던스 변화와 온도 변화를 동시에 모니터링 할 수 있는 특별한 패턴이 구성되어야 한다. 본 발명에서 사용되는 회로 배선 패턴은 여러 배지에서 임피던스 변화, 온도변화를 동시에 모니터링 하기 위하여 고안된 패턴이다. 상기 패턴을 형성하기 위하여서는 슬라이드 글라스 혹은, 실리콘, SOI, 바이오 박막 등의 다양한 박막을 기판으로 사용할 수 있다.

[0018] 본 발명에서는 온도센서의 민감도 및 반응속도의 개선을 위해 실리콘 에칭 공정을 사용하여, 멤브레인(membrane)형태로 얇게 만든 기판을 사용하였다. 또한, 패턴의 형성은 반도체 공정을 응용하면 매우 정밀하고 일관적으로 대량의 패턴을 형성할 수 있다. 자세한 공정 내용을 이후의 도면에 설명되어 있다. 패턴에 사용되는 금속은 크롬/백금 (Cr/Pt)의 적층 구조로 사용한다. 이때, 크롬은 기판과 백금의 안정적인 접착을 위한 층의 용도로 형성되며, 백금은 주요 바이오 센서로 동작하는 물질이다. 백금은 금속의 일함수가 매우 큰 물질로 산화가 거의 일어나지 않는 특성을 가지고 있어서 귀금속으로 구분되는 물질이다. 따라서, 이러한 안정적인 물질의 특성으로 인하여, 다양한 종류의 용액 및 세포와의 접촉시에도 물성의 변화가 일어나지 않아서 안정적인 센서 물질이다.

[0019] 또한, 백금은 온도의 변화에 따라서 저온에서 고온까지 선형적으로 저항이 변하는 특성을 가지고 있으며, 저항의 변화폭도 다른물질에 비하여 매우 큰 특성을 가진다. 따라서, 온도센서로 널리 사용되는 물질이다. 본 발명에서는 이러한 백금의 우수한 특성을 활용하여 임피던스 측정 및 저항변화를 통한 온도변화를 측정하는 기술을 구현하고자 한다.

[0020] 한편, 백금은 반도체 공정법의 하나인 스퍼터링 (Sputtering) 방법을 이용하여 매우 정교하고 재현성 있게 박막으로 증착이 가능하다. 따라서, 반도체 공정의 노광 및 스퍼터링 방법을 활용하면 다양한 형태의 백금 박막 패턴을 형성할 수 있어, 대량으로 생산하기에도 매우 유리한 기술적 용이성을 가지고 있다. 이러한 특성으로 여러 개의 패턴을 동시 증착하여 온도/임피던스 다중 키트를 제작하고 한번에 여러 개의 배지를 통해 세포의 약물 반응에 따른 임피던스 변화와 온도 변화를 동시에 보고자 한다.

[0021] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명에 따른 바람직한 실시 예를 상세히 설명한다.

[0022] 도 1은 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트의 전체 구조를 도시한 도면이다.

[0023] 먼저 도 1의 (a)을 참조하면, 본 발명의 실시 예에 따른 임피던스/온도 동시 측정을 위한 다중 바이오센서의 전체적인 구조가 도시되고 있으며, 특히 수 ㎛에서 수 ㎝까지의 크기를 갖는 바이오센서가 반도체 공정을 통해 생산되는 것이 가능하다. 또한 상기 바이오 센서 키트 내 약물을 투여할 수 있는 곳의 개수(센서부분)는 제한적이지 않으며 도면에 도시되는 것보다 더 많은 개수의 센서를 포함하도록 구성될 수 있다.

[0024] 도 1의 (a) 및 (b)는 기판위에 임피던스/온도 동시 측정 바이오센서의 형성이 완료된 상태를 도시하고 있다. 상기 기판은 세포의 배양 방법의 상황에 따라서 실리콘 나이트라이드가 양쪽으로 도포된 실리콘, 실리콘 멤브레인(Silicon membrane), 슬라이드글라스, 피브로인(Fibroin) 등의 다양한 재료가 사용될 수 있다. 그러나 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서는 온도센서의 민감도 및 반응속도 개선을 위해 실리콘 멤브레인(Silicon membrane) 구조를 사용하여 제작될 수 있다.

[0025] 본 발명의 실시 예에 따른 상기 바이오 센서에 형성된 패턴의 재료는 크롬/백금 박막으로 구성될 수 있다. 또는 상기 패턴은 이리듐 선으로 구성될 수도 있다. 여기서 패턴은 6개의 전기 접촉을 위한 패드를 포함하여 구성될 수 있다. 기판의 중심부에 형성되는 미세 패턴은 요철형태로 그려질 수 있으며, 각각 패드에 전기적으로 연결될 수 있다. 이 때 임피던스 센서를 구성하는 패턴은 각각 2개의 패드에 전기적으로 연결될 수 있고, 온도 센서를 구성하는 패턴은 나머지 2개의 패드와 전기적으로 연결될 수 있다. 그리고 상기 임피던스 센서를 구성하는 패턴 및 패드와 온도 센서를 구성하는 패턴 및 패드는 서로 전기적으로 절연되도록 형성되는 것이 바람직하다.

[0026] 상기 바이오 센서 상에는 세포 배양을 위한 절연벽(예, PDMS로 구성되는 벽 형태의 구조물)이 세워질 수 있다. 상기 절연벽은 세포 배양을 위한 배양액을 고정시키기 위해 세워질 수 있다. 상기 배양액이 바이오 센서 위 절연벽 내부의 공간에 놓여지면, 세포가 상기 바이오 센서 상에서 배양될 수 있다. 상기 배양액이 상기 바이오 센서 상에 놓여지고 시간이 지남에 따라, 센서 위 및 센서 사이의 빈 공간에 세포가 배양될 수 있게 된다. 다양한 실시 예에 따라 상기 절연벽은 덮개가 포함되도록 구성될 수도 있다.

[0027] 이렇게 배양된 세포의 생체 분자는 패턴에 흡착되어 미세한 전류 변화를 일으킬 수 있고, 그에 따라 임피던스 값을 측정할 수 있게 되는 것이다. 통상적으로 반도체 소자 기반의 바이오센서는 PH 변화에 따른 전류 변화를 감지할 수 있고 그 밖에도 다양한 방식으로 세포의 특성에 따른 임피던스 값의 변화를 측정할 수 있다.

[0028] 세포의 특성상, 정상세포와 암세포가 갖는 임피던스의 값이 다른 것으로 알려져 있다. 이에 따라 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트를 이용하면 동일 세포에 동시에 다양한 종류의 약물을 반응시킬 수 있고, 특정 암환자에게 가장 적합한 약물을 찾아낼 수 있게 된다.

[0029] 예컨대, 특정 암환자의 동일 세포 배양액을 다수개의 바이오 센서에 각각 배양하고 각 센서에 다른 종류의 약물을 반응시켜 각각의 임피던스 값을 조사하면, 시료 별 임피던스의 값의 증감 여부, 임피던스 값의 감소 속도 및 임피던스 값의 감소 추이 등의 정보를 얻을 수 있다.

[0030] 이와 같이 임피던스의 시간에 따른 변화 값을 측정하기 위해 상용화된 기존의 임피던스 분석기를 활용할 수도 있으며, 필요에 따라서는 임피던스 측정 기능을 가진 소형 칩을 추가로 활용할 수도 있다.

[0031] 또한 배양된 세포의 약물 반응에 따라서 센서부위의 온도 변화가 발생되면, 절연층 하단에 존재하는 온도센서로 상기 온도 변화를 측정할 수 있다. 온도 변화를 측정하기 위해서, 먼저는 온도 변화에 따른 백금선의 저항의 변화를 측정하게 된다. 그리고 이후 TCR (Temperature Coefficient of Resistance)을 활용한 기법을 이용하면 보다 정밀한 온도 측정이 가능하다. 상기 TCR은 온도가 1도 바뀔 때의 저항의 변화분으로 정의된다. 즉, TCR = $1/R_0*(dR/dT)$로 정의된다. 한편, 기준온도 T_0에서 저항값이 R_0라면 이후의 증가하는 온도에 따른 저항은 온도의 수이며, 이는 다음과 같이 표현된다.

[0032] $$R(T)=R0[1+TCR*(T-T0)] \quad \text{식(1)}$$

[0033] 위의 식(1)로부터, 물질의 TCR을 알고 있다면, 관심있는 온도 T에서의 저항값을 알 수 있게 된다. 이를 역으로 활용하면, 미지의 온도 T에서 측정된 저항값이 R(T)라면, 위의 식 (1)로부터 온도 T를 결정할 수 있다. 이러한 방법은 백금을 이용한 온도계를 제작할 때 사용하는 기법으로 널리 알려져 있는 방법이다.

[0035] 도 1의 (b)를 살펴보면, 만들어진 센서를 기초로 온도 및 임피던스를 자체적으로 측정할 수 있는 기능을 가진 리더기의 모습을 개략적으로 확인할 수 있다. 도 1의 (b)에서 도시되는 바와 같이, 본원 발명의 다양한 실시 예에 따른 다중 바이오 센서 키트는 각 센서와 연계되는 연산장치 및 표시부를 함께 구비할 수 있다. 이에 따라 각 센서는 별도의 전자장치(예, PC, 의료장비 등)와 연결되지 않고도 측정된 온도 및 임피던스에 기반하여 세포별 가장 적합한 약물을 검출하기 위한 그래프 등의 데이터를 표시할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 다양한 실시 예에 따른 상기 다중 바이오 센서 키트는 디스플레이부를 포함할 수 있으며, 디스플레이부에는 각 시료별 온도

변화, 임피던스 변화, 온도 및 임피던스 변화값을 조합하여 산출된 적합도 등을 표시할 수 있고, 수집된 값의 변동 추이를 그래프로 표시할 수 있다. 그리고 상기 바이오 센서 키드에는 수집된 값의 변동 추이(또는. 시간당 변동률) 및 약물 적합도 등을 계산하기 위한 소형 컴퓨터가 함께 구비될 수 있다.

[0037] 이하에서는 도 2를 참조하여 바이오 센서 키트의 제작 과정에 대하여 설명하기로 한다.

[0038] 도 2는 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트를 제작하는 공정의 절차에 대해 도시한 도면이다.

[0039] 본 발명의 실시 예에 따른 바이오 센서 키트를 제조하기 위해 먼저 도 2의 (A)에서와 같이 양쪽에 실리콘 나이트라이드(Si_3N_4)가 얇게 도포된 기판이 요구된다. 이 기판은 충분히 다른 물질로 바뀔 수 있다.

[0040] 이후 (B)에서 도시되는 바와 같이 준비된 기판 위에 PR(포토리지스터)용액을 떨어뜨려 스핀 코팅(spin coating)을 실시할 수 있다.

[0041] 상기 단계 이후 (C)에서 도시되는 바와 같이 기판은 셰도우 마스크(shadow mask)를 이용해 원하는 부위에 자외선으로 노광을 시켜주게 되고, 현상(develop)을 시켜 준 이후, RIE(Reactive Ion Etching) 장비로 실리콘 나이트라이드를 드라이 에칭(dry etch)을 시킬 수 있다.

[0042] 이후 (D)에서 도시되는 바와 같이 에칭 공정이 수행될 수 있다. (D)는 (C)단계를 수행한 기판의 영역 중 실리콘 나이트라이드가 제거된 부분에 KOH 에칭을 수행하고, 이를 통해 해당 부분의 실리콘을 식각해서 얇게 만드는 공정을 표현하고 있다.

[0043] 이와 같이 기판의 일부 영역에 실리콘이 얇게 제작되면, (E)에서 도시되는 바와 같이 (D)의 기판에 셰도우 마스크를 이용하여 스퍼터링(sputtering) 공정을 통해 백금선을 형성시킬 수 있다. 하지만, 이는 통상의 PR용액 및 노광장비를 활용한 lift-off 공정으로도 대치될 수 있다.

[0044] 일반적으로 패턴을 형성할 때, 패턴의 선폭이 수십 ㎛ 이상인 경우에는 도 2에서 설명하는 셰도우 마스크를 이용한 방법이 공정의 용이성으로 인해 주로 사용될 수 있다. 반면, 패턴 선폭이 수 ㎛이하의 미세한 패턴인 경우, PR용액 및 노광 장비를 이용하여 패턴이 주로 사용될 수 있다. 상기 PR 용액 및 노광장비를 이용한 패턴 형성법은 기판과 패턴이 작아지게 될 경에 더욱 유용할 수 있다.

[0045] 상기 열거한 공정을 통해 형성된 패턴은 온도센서로서 쓰일 수 있다.

[0046] 그 이후 (F)에 도시되는 바와 같이 절연층 형성을 위해 스핀 코팅 장비를 이용한 PDMS코팅 작업을 수행할 수 있다. 그리고 같은 방법으로 스퍼터링을 수행하여 크롬/백금 박막을 증착할 수 있다. 절연층 생성은 온도센서와 임피던스 센서와의 절연 및 층 구분을 위해 실시될 수 있다.

[0047] 상기 절연층은 이 분야에서 공지된 절열층 형성 소재를 사용하여 형성될 수 있으며, 특히, PDMS(polydimethylsiloxane)가 바람직하게 사용될 수 있다. 절연층 소재로 SiO_2도 사용될 수 있다. 절연층 상단에서 발생된 열이 절연층 하부 온도센서로 전달될 때, 열손실을 줄이기 위해서 절연층의 두께는 최대한 얇게 하는 것이 바람직하다. 그러나 절연의 기능을 수행해야 하므로 절연막의 두께는 1.4 ㎛~1.6 ㎛로 형성하는 것이 바람직하다.

[0048] 마지막으로 본 발명의 실시 예에 따른 제작방법은 (G)에서 도시되는 바와 같이 각 센서 부분에 절연벽(PDMS;polydimethylsiloxane로 구성됨)을 만들고, 전기적 측정을 위해 패드에 배선(Wiring)작업을 수행함으로 마무리될 수 있다. 이는 다른 방법으로 키트를 제작하더라도 납땜만 하면 한꺼번에 여러 패드에서 전기적 측정을 수행하도록 하는 방법을 제공할 수 있다

[0050] 이하에서는 도 3 내지 도 5를 참조하여 본 발명의 실시 예에 따른 바이오센서 키트에서 세포의 전기적 특성과 열적 특성을 동시에 측정하는 방법에 대하여 설명하기로 한다.

[0051] 도 3은 본 발명의 실시 예에 따른 세포의 전기적 특성과 열적 특성을 동시 측정하기 위한 크롬/백금선의 구성을 도시한 도면이다.

[0052] 도 4는 본 발명의 실시 예에 따른 세포의 열적 특성을 평가하기 위한 저항 측정 장치의 회로 구성을 설명하기 위한 도면이다.

[0053] 도 5는 본 발명의 실시 예에 따른 세포의 전기적 특성(임피던스)을 측정하기 위한 측정장치의 회로 구성을 설명하기 위한 도면이다.

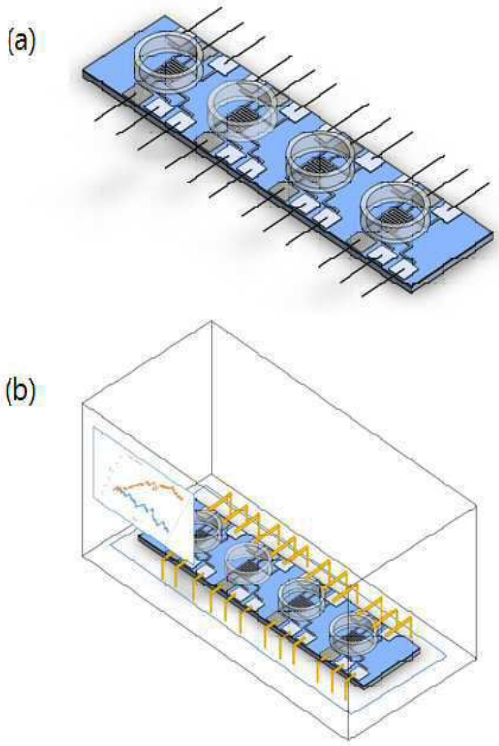
[0054] 센서의 특성은 도면 3에서 제시하는 구성도와 기판 및 도 4, 도 5 에서 설명하는 측정방법에 의하여 결정된다. 도 3에서 패턴은 요철형태로 특이하게 구성되어 있으며, 전극 1, 5 과 전극3, 6 에 연결되는 백금선 패턴은 일정한 간격으로 이격되도록 형성될 수 있다. 상기 이격된 간격은 세포의 배양 종류 및 배양 환경에 따라서 적절히 조절될 수 있다. 통상 상기 패턴별 간격은 1㎛ ~ 1㎜ 이내로 구성하지만, 특별한 경우에는 1㎛이하로 미세하게 줄일 수도 있다. 간격이 좁아질수록 바이오센서의 임피던스의 측정 정밀도는 높아지는 것으로 볼 수 있다.

[0055] 도 3에서 임피던스를 측정하는 경우에는 전극 1, 5을 함께 연결하고 전극 3, 6를 함께 연결하여 두개의 떨어진 크롬/백금선 사이에서 세포의 성장 혹은 약물 반응에 따른 임피던스의 변화를 측정하게 된다. 물론, 전극 1, 5 혹은 전극 3, 6를 각각 독립된 전극으로 구성하여, 1, 5전극간의 임피던스의 변화 혹은 3, 6 전극간의 임피던스의 변화를 측정하는 방법도 가능하다. 다만, 임피던스의 변화는 전술한 전극 1, 5을 함께 연결하고 전극 3, 6을 함께 연결하여 측정하는 방식이 측정 원리상 세포를 관찰하기에 더 유리할 수 있다. 또한, 전극 2, 4에 의해서는 전극 사이에서 발생되는 온도의 변화 즉, 크롬/백금선 자체의 저항의 변화가 측정될 수 있다.

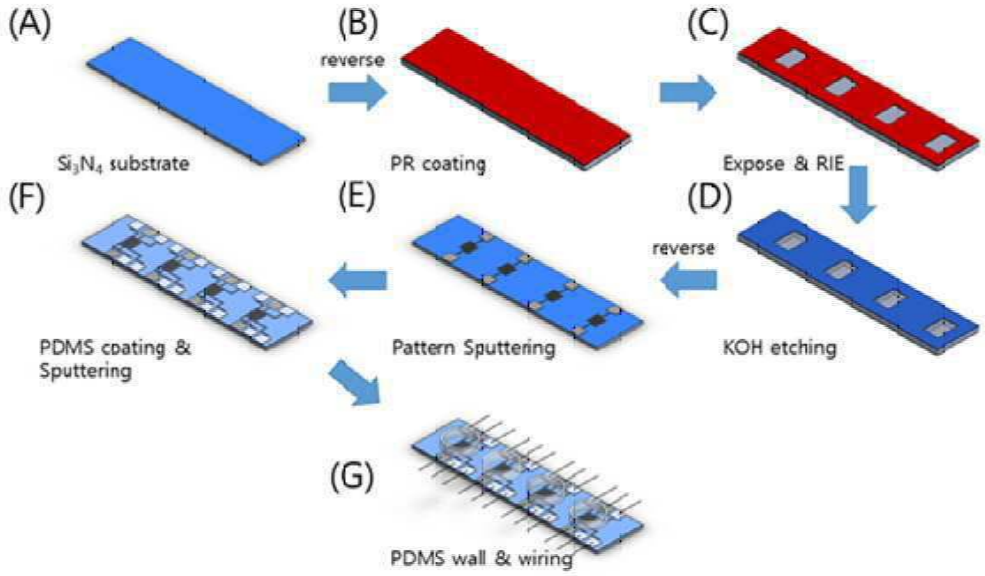
[0056] 이상과 같이 본 발명은 양호한 실시예에 근거하여 설명하였지만, 이러한 실시예는 이 발명을 제한하려는 것이 아니라 예시하려는 것으로, 본 발명이 속하는 기술분야의 숙련자라면 이 발명의 기술사상을 벗어남이 없이 위 실시예에 대한 다양한 변화나 변경 또는 조정이 가능함이 자명할 것이다. 그러므로, 이 발명의 보호범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 한정될 것이며, 위와 같은 변화 예나 변경 예 또는 조정예를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

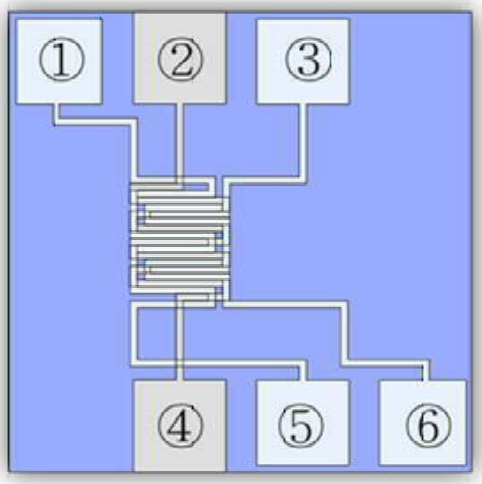
도면1



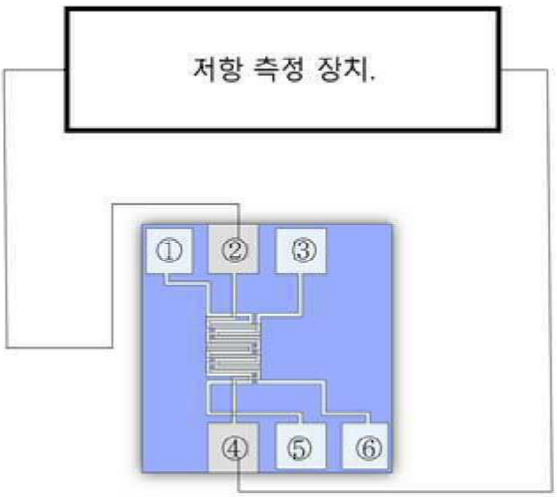
도면2


(A)
Si_3N_4 substrate
(B)
reverse
PR coating
(C)
Expose & RIE
(D)
reverse
KOH etching
(E)
Pattern Sputtering
(F)
PDMS coating & Sputtering
(G)
PDMS wall & wiring

도면3


①
②
③
④
⑤
⑥

도면4



도면5

