



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월31일

(11) 등록번호 10-2747514

(24) 등록일자 2024년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

B01L 3/00 (2023.01)

(52) CPC특허분류

B01L 3/502761 (2013.01)

B01L 2200/0652 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7019572

(22) 출원일자(국제) 2019년05월03일

심사청구일자 2022년03월07일

(85) 번역문제출일자 2021년06월24일

(65) 공개번호 10-2021-0110307

(43) 공개일자 2021년09월07일

(86) 국제출원번호 PCT/TR2019/050295

(87) 국제공개번호 WO 2020/139218

국제공개일자 2020년07월02일

(30) 우선권주장

PCT/TR2018/050932 2018년12월28일

튀르키예(TR)

(56) 선행기술조사문헌

JP2001527220 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 오정아

(73) 특허권자

마이크로 바이오시스템러 일렉트로닉 사나이 베터자레트 에이.에스.

터키 06530 앙카라 오피스 10 뚝루피나르 불바드
넘버:280/비 오드튀 테크노켄트 메트 엘레슈케스

(72) 발명자

오즈카야르 구르한

터키 찬카야/앙카라 우미트 마흐. 2436 소크. 아이시기 아파트먼트 누마라:18/3

일드름 엔더

터키 에티메스구트/앙카라 에리아만 마흐. 사프카 데브리미 차드. 336 소각 누마라:3/17

줄루 오즈게

터키 찬카야/앙카라 알라카앗리 마흐. 3381 소각 페르게 수 시테시 누마라:17 에이4-4

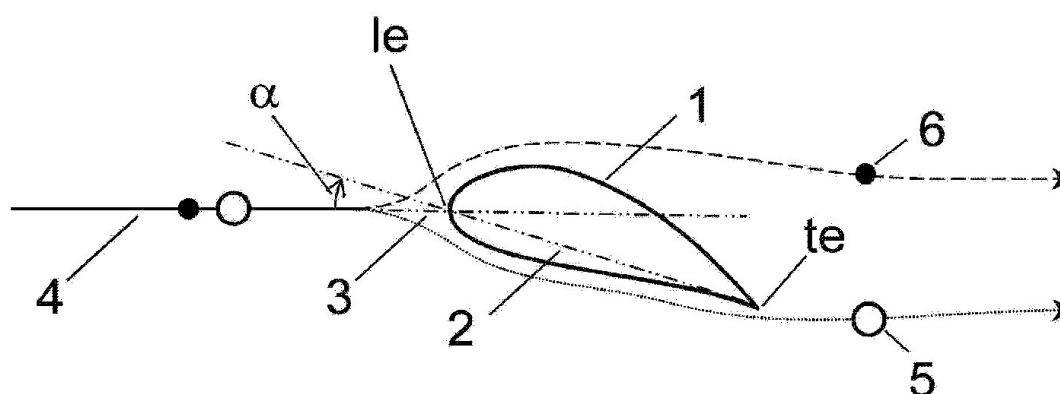
(74) 대리인

리엔목특허법인

(54) 발명의 명칭 미세유체 입자 분리 향상 방법 및 이의 장치

(57) 요약

본 발명은 크기에 따른 미세유체 분리 향상을 위한 방법 및 장치를 기술한다. 미세유체 채널의 하류에 위치한 캄버형 수증의 형상의 비대칭 장애물은, 미세유체 채널의 상류에서 부분적으로 분리된 상이한 크기의 입자 사이의 거리를 증가시켜, 분리 효율을 향상시킨다. 따라서, 마이크로채널 길이가 감소되며, 이는 유압 저항 및 마이크로채널의 풋프린트의 감소를 낳는다.

대표도

(52) CPC특허분류

B01L 2300/0883 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

JP2008137003 A

JP2009530400 A

JP2016537198 A

W02009129586 A1

명세서

청구범위

청구항 1

2개의 입자-운반 평행 유선의 분리를 향상시키기 위한 방법으로서, 여기서 하나의 유선은 캠버형 수중익의 주축 위에 있고, 나머지 유선은 상기 캠버형 수중익의 상기 주축 아래에 있고, 상기 캠버형 수중익의 상류에서 상기 유선 사이의 거리 (a)가 존재하며, 이는 상기 캠버형 수중익의 투영 높이(projected height) (h)보다 더 작고, 상기 방법은,

상기 캠버형 수중익과 만나도록 상기 2개의 입자-운반 평행 유선을 보내고, 이어서, 상기 캠버형 수중익을 지나간 입자는 상기 캠버형 수중익 상의 유동 분리 지점(7)의 하류에 형성된 와류 영역(vortex-region)(8) 내로 이동할 수 없기 때문에, 상기 와류 영역의 하류에 근접한 유선 사이의 거리 (d)는 (a)보다 더 클 것임을 특징으로 하는, 방법.

청구항 2

주축에서 만나는(coinciding) 2개의 상이한 크기의 입자의 2개 분포의 분리의 분해능 (R)을 증가시키기 위한 방법으로서,

$$R = 1.18 \frac{d_{p,2} - d_{p,1}}{w_{0.5h,1} - w_{0.5h,2}}$$

상기 분해능 (R)은 식 을 따르며,

상기 2개 분포에서, 하나의 분포 피크는 캠버형 수중익의 상기 주축 위에 있고, 나머지 분포 피크는 상기 캠버형 수중익의 상기 주축 아래에 있고,

상기 방법은,

상기 2개의 입자 분포를 상기 캠버형 수중익으로 보내고,

이어서, 상기 캠버형 수중익을 지나간 상기 분포 내의 입자는 상기 캠버형 수중익 상의 유동 분리 지점(7)의 하류에 형성된 와류 영역(8) 내로 이동할 수 없기 때문에,

상기 주축 위의 유선 상의 입자는 상기 캠버형 수중익의 상부 측을 통과하는 경로를 따르고,

상기 주축 아래의 유선 상의 입자는 상기 캠버형 수중익의 하부 측을 통과하는 경로를 따르고,

상기 주축과 일치하는 유선 상의 입자는, 상기 유선 상의 더 큰 입자는 더 작은 평균 속도를 갖는 상기 캠버형 수중익의 측을 통해 유동하고 더 작은 입자는 더 큰 평균 속도를 갖는 상기 캠버형 수중익 측을 통해 유동하는 경향을 갖도록 하는 경로를 따르는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 3

스트림을 2개의 별개의 스트림으로 분할하는 분리 벽을 통해, 제1항 또는 제2항에 따라 수중익에 의해 이미 분리되거나 또는 향상되거나 또는 분해능이 증가된, 상이한 크기의 입자의 혼합을 방지하기 위한 방법으로서,

상기 분리 벽(13) 틸(T)이 캠버형 수중익 상의 유동 분리 지점(7)의 하류에 형성된 와류 영역(8)의 하류 단부에 바로 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제3항에 따른 방법을 사용하는 장치로서, 1개의 상류 채널, 2개의 하류 채널, 이들 2개의 하류 채널 사이의 분리 벽(13)을 포함하고, 분리 벽 틸(T)은 캠버형 수중익 상의 유동 분리 지점의 하류에 형성된 와류 영역의 하류 단부에 바로 위치하고,

여기서, 하나의 유선이 주축 위에 있고 나머지가 상기 주축 아래에 있도록 이들 사이에 거리 (a)를 갖는, 상기 상류 채널에서 상이한 크기의 입자를 운반하는 유선은 상기 캠버형 수중익에서 분리되고, 상이한 크기의 입자가

별도로 수집될 수 있도록 상기 하류 채널로 향하는, 장치.

청구항 5

제4항에 있어서, 입자를 함유하는 유체를 수용하도록 작동하는 1개의 입구(20) 및 입자를 함유하는 유체를 전달하도록 작동하는 2개의 출구(22)를 추가로 포함하며, 상기 상류 채널은 나선형(21) 형태인, 장치.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 미세유체, 및 특히 크기에 따른, 유체 중에 현탁된 입자를 위한 분리 향상 방법에 관한 것이다. 특정 용도는 혈액 샘플로부터의 순환 종양 세포 (CTC)의 분리일 수 있다.

배경 기술

[0002] 미세입자를 조작하는 것은 다수의 생화학 및 임상 응용 분야에서 특정 입자의 확인 및 분석에 대한 큰 잠재력을 갖는다 (Yoon, SciRep, 2016). 입자 검출 및 분석 측면에서 핵심 파라미터는 유체 및 미세입자의 정밀한 조작, 예컨대 집속(focusing), 분리 및 분별이다 (Zhang, LabChip, 2016). 수십 내지 수백 마이크로미터 (Whitesides, Nature, 2006)의 치수를 갖는 채널 내부에서 소량의 유체 (10^{-3} 내지 10^{-12} 밀리리터)를 가공하거나 또는 조작하는 것에 의해, 미세유체 기술은 적은 유체 샘플, 저렴한 비용, 고감도 및 빠른 샘플 가공으로 정밀한 분리 및 검출을 수행함으로써 강력한 접근법으로서 도약한다. (Shen, LabChip, 2017).

[0003] 비표지(label-free)이며, 신속하고, 고처리량의 효율적인 입자 분리를 가능하게 하는 것은 미세유체 플랫폼에서 필수적이다 (Shen, LabChip, 2017). 외부 장(field)을 적용하지 않으면서, 유체역학 분리 기술은 장비 비용 및 실험 설정 복잡성 측면에서 능동적 기술 (예컨대, 전기영동, 유전영동(dielectrophoresis), 자기, 광학 및 음향)에 비해 상당한 이점이 있다 (Sajeeth, MicrofluidNanofluid, 2014). 유체역학 분리는 기본적으로 입자의 치수 및/또는 탄성 성질을 이용한다. 특히, 크기 기반 분리가 가장 일반적인 기술이다. 마이크로채널에서 2개의 상이한 크기를 갖는 입자를 분리하기 위해 다양한 이론이 개발되었지만, 채널에서의 입자의 움직임을 조사함으로써 유동 내에서 입자의 평형 위치(equilibrium position)의 존재를 처음으로 주목한 Segre 및 Silberberg에 의해 선구적인 연구가 수행되었다 (Segre and Silberberg, Nature, 1962).

[0004] 유체역학 분리는 입자 및 벽 또는 유체 (예컨대, 관성 미세유체) 사이의 상호작용에 크게 의존성이다. 특히, 관성 미세유체는, 임의의 외부 힘을 가하지 않고 시스템의 유체 역학으로부터 발생하는 힘만을 사용하여 마이크로입자를 조작함으로써 신속하고 고처리량의 비표지이며 효율적인 입자 분리를 제공한다 (Schaap, MicrofluidNanofluid, 2016). 상기 기술의 배후 아이디어는 미세유체 채널에서의 층류 조건에 영향을 주지 않으면서 관성력을 생성하는 것이다. 일반적으로, 상이한 마이크로채널 기하구조를 사용하여 관성력을 가하는 것이 가능하다. 상이한 마이크로채널 기하구조의 예는 직선 마이크로채널 (Zhou, LabChip, 2013; Dudani, AnalChem, 2014), 곡선형 마이크로채널 (Yoon, LabChip, 2009), 와류 형성 공동을 갖는 평활한 마이크로채널 (Sollier, LabChip, 2014), 사형(serpentine) 마이크로채널 (Zhang, SciRep, 2014; Jiang, RSCAdv, 2016) 및 나선형 마이크로채널 (Gregoratto, Proc of SPIE, 2007; Bhagat, LabChip, 2008; Nivedita, BioMicrofluid, 2013)로서 열거될 수 있다.

[0005] 직선 채널에서, 전단 구배 양력(shear gradient lift force) 및 벽 양력(wall lift force)의 두 힘이 입자에 작용하여, 입자가 유체 유선(streamline)을 가로지르도록 한다. 포아제 유동(Poiseuille flow) 프로파일 (포물선 유동 프로파일)을 갖는 것으로 인하여, 전단 구배 양력은 입자를 채널 벽 쪽으로 추진하며, 벽 양력은 입자의 비대칭 후류(wake)로 인하여 입자를 벽으로부터 멀어지도록 밀어낸다. 이들 두 힘 사이의 경쟁은 순 양력(net lift force) (F_L)으로서 명명되는 순 힘(net force)을 생성하고, 채널의 단면에서 입자에 대한 평형 위치

를 정의한다. 단면 형상/유형은 평형 위치 양을 결정한다. 원형 채널 단면은 채널의 중심으로부터 고정된 거리로 평형 위치들의 고리(annulus)를 생성하고, 4개의 벽을 따라 4개의 평형 위치들은 정사각형 단면을 가지며 발생하고, 직사각형 단면은 채널의 중앙에서 상부 및 하부 벽 부근의 오직 2개의 평형 위치를 발생시킨다. 순 양력은 하기와 같이 표현된다:

$$F_L = \frac{\rho 2 U_{avg}^2 a^4}{D_H^2} c_L \quad (E1)$$

상기 식에서, ρ 는 유체 밀도이고, U_{avg} 는 채널에서의 평균 유체 속도이고, a 는 입자 직경이고, c_L 은 양력 계수(lift coefficient)이고, D_H 는 유압 직경(hydraulic diameter)이다. 유압 직경은 하기와 같이 표현된다:

$$D_H = \frac{2hw}{(h+w)} \quad (E2)$$

상기 식에서, h 는 높이이고, w 는 마이크로채널 단면의 폭이다. 식 1에 따르면, 입자 직경은 순 양력에 상당한 영향을 미치므로, 상이한 크기를 갖는 입자는 채널 단면에서 다양한 평형 위치를 갖는다.

한편, 입자의 크기에 따라 오직 하나의 평형 위치에 입자를 집중시켜야 하는 필요성은 곡선형 채널을 통해 생성될 수 있는 편향력을 생성하는 것으로 충족된다. 따라서, 다중 평형 위치가 단일 집중 위치에서 중첩된다. 곡선형 채널의 중심 및 벽 부근 영역에서 유체 운동량(momentum)에 대한 불일치로 인하여, 딥 유동(Dean flow)으로서 명명되는 2개의 역 회전 2차 유동이 발생한다. 딥 유동은 무차원 딥 수(Dean number)에 의해 특성화(characterization)된다:

$$De = Re \sqrt{\frac{D_H}{2R}} = \frac{\rho U_{avg} D_H}{\mu} \sqrt{\frac{D_H}{2R}} \quad (E3)$$

상기 식에서, R 은 채널의 곡률 반경이고, Re 는 채널의 레이놀즈 수(Reynolds number)이며, 여기서 μ 는 유체 점도이다. 나선형 채널에서, 딥 유동은 하기에 의해 주어진 식으로 입자에 딥 힘(Dean force)을 가져온다:

$$F_D = 3\pi\mu U_D a = 5.4 \times 10^{-4} De^{1.63} a \quad (E4)$$

상기 식 (Saffman, 1965, JFluidMech)은 딥 유동에 의한 횡속도(transverse velocity)이다. 식 4에 따르면, 입자 크기 (a)는 딥 힘에 대한 결정론적 파라미터이다. 입자의 집중 위치(focusing position)는 F_L 및 F_D 둘 모두에 의존성이며, 이는 입자 크기에 따라 상당히 달라진다 ($F_L/F_D \propto a^3$). 이는, 상이한 크기의 입자가 채널 단면을 따라 상이한 측방 위치에 위치한다는 것을 의미한다. 입자 평형 위치에 대한 주(main) 힘은 F_L 이지만, F_D 는 이러한 평형 위치를 수정하고, 이들의 수를 감소시키며, 곡선형 마이크로채널에서 단일 스트림 집중(single-stream focusing)을 용이하게 한다 (Gosset, AnalChem, 2009; Warkiani, NatProtoc, 2016).

효율적인 크기 기반 입자 분리를 위해, 액체의 평균 유동 스피드(flow speed) (U_{avg}), 채널의 종횡비 (a) 및 채널의 구속 비(confinement ratio) (λ)는 병렬로 결정되어야 한다. 구속 비는 입자 직경을 채널의 유압 직경(D_H)으로 나누어 계산될 수 있다:

$$\lambda = \frac{a}{D_H} \quad (E5)$$

Martel 및 Toner (Martel, SciRep, 2013)에 따르면, 입자는 나선형 마이크로채널에서 임의의 유선에 집중될 수 없으며, 구속 비가 0.07보다 훨씬 더 작은 경우 딥 힘 하에 측방 평면 상에 산란된다. 이것이 약 0.07 이상인 경우, 입자를 이들의 크기에 따라 분리하는 것이 가능할 수 있다.

EP 1 585 583 B1은 입자를 이들의 크기에 따라 분리하기 위한 방법 및 장치를 개시한다. 이러한 목적을 위해, 비대칭 유동을 제공하는 장애물이 사용된다. 장애물 어레이는 미세유체 채널 내로 정렬되고, 장애물 어레이는

적용되는 유동 방향에 대해 비대칭으로 위치한다. 그러나, 장애물은 수중익(hydrofoil)의 형태가 아니며, 장애물의 어레이는 분리를 위해 필수적이다.

- [0019] 수중익 형태로서의 장애물의 사용은 미국 특허 번호 9 433 880 B2에 개시되었다. 상기 특허 문헌에서, 생물학적 재료를 포함하는 현탁 입자의 분리 방법이 기술되었으며, 수중익의 형태일 수 있는 부스터(booster)가 채널에 위치되어, 부스터의 후행 에지(trailing edge)는 채널의 외벽보다 내벽에 더 가깝게 배치되며, 선단 에지는 외벽에 더 가깝게 배치되어 받음각(attack angle)을 생성하여, 입자의 유동 경로 및 이동 시간을 단축하도록 한다. 수중익의 기능은 입자를 분리시키는 것이 아니라 분리 밴드를 좁혀 입자를 부스팅하는 것이다.
- [0020] 미국 특허 번호 9 427 688 B2에서, 입자의 분산을 위한 장애물의 사용이 개시되었다. 상기 특허 문헌에서, 또한 수중익의 형태일 수 있는 장애물 영역(field)을 이용하여, 입자 및 장애물의 상호작용을 기반으로 입자를 분산시킨다. 입자와 장애물의 비대칭 상호작용으로 인하여 입자가 장애물의 일측으로 이동할 수 있다고 주장되었다. 그러나, 입자 분리를 위한 수중익의 특별한 사용은 다루이지 않았다.
- [0021] 크기 기반 분리는 수중익의 필요 없이 나선형 형상의 미세유체 채널 상에서 실현될 수 있다. 입자 분리를 위한 나선형 채널의 사용은 미국 특허 번호 8 208 138 B2에 개시되었다. 상기 특허 문헌에서, 복수의 루프(loop)를 갖는 나선형 마이크로채널을 이용하여, 입자에 대한 딥 항력(drag force) 및 양력으로부터 이익을 얻어 상이한 크기의 입자를 분리한다. 미국 특허 번호 9 458 489 B2에서, 나선형 채널은 이들의 크기를 기반으로 혈액 세포를 분리하는 데 유사하게 사용된다. 그러나, 수중익 없이 나선형 채널의 사용은 목적하는 유량에서 상당한 입자 분리를 얻기 위해 나선형 채널의 여러 횡수의 회전(turns)을 요구한다.
- [0022] 이러한 방법 및 장치는 CTC (순환 종양 세포) 분리를 위한 액체 생검 응용 분야에서 이용될 수 있다. CTC는, 원발성 또는 전이성 종양으로부터 혈액 내로 전파되어 전이성 캐스케이드에서 중요한 역할을 하는 세포이다. CTC는 암 환자의 혈액에 존재하는 희소 세포(scarce cell)이다. CTC의 예후 가치는 유방암, 전립선암 및 결장직장암에 대해 FDA에 의해 입증되고 승인되었으며, 더 높은 수의 CTC (>5 CTC/7.5 ml 혈액)는 더 낮은 전체 생존율(OSR)과 상관관계가 있다. CTC의 다른 잠재적인 임상 유용성은 질환 모니터링, 치료 지침, 정밀 의학 및 개인맞춤 치료를 위한 환자 계층화, 조기 진단을 위한 스크리닝, 암 연구 및 약물 개발을 포함한다.
- [0023] 그러나, CTC의 검출은, 10억 개의 혈액 세포 중 1개의 CTC만큼 혈액 샘플 중에서의 이들의 적은 양으로 인하여 쉬운 작업이 아니다. 현재의 CTC 단리 기술 중 어떠한 것도, 임상 및 경제적 측면에서 가장 중요한 사용자 요구사항인 필요한 감도, 신뢰도, 견고성(robustness), 사용 용이성 및 비용 효율을 제공할 수 없다.

발명의 내용

- [0024] 본 발명의 목적은, 캠버형 수중익(cambered hydrofoil) 형상의 비대칭 장애물 및 나선형 형태의 상류 부분 및 직선 형태의 하류 부분으로 구성된 미세유체 크기 기반 입자 분리 시스템을 통해 입자 분리의 향상을 제공하는 것이다. 입자가 마이크로채널의 상류 부분 내부에서 유동할 때, 관성 효과는 입자가 상이한 집중된 경로에서 유동하도록 하며, 이는 크기 기반 분리를 낳는다. 캠버형 수중익은 입자 사이의 측방 거리를 증가시키며, 이는 분리 효율의 향상을 낳는다. 따라서, 더 짧은 나선형 채널에서 더 우수한 분리가 달성되어 유압 저항 및 풋프린트(footprint)를 감소시킬 수 있다. 나선형 회전의 요구되는 수를 감소시킬 수 있는 것은 하기의 다른 여러 이점을 수반한다:
- [0025] · **저압 작동:** 나선형 채널의 회전 수가 감소하는 경우, 채널의 유체역학 저항은 상당히 감소한다. 이는 입구에서 훨씬 더 작은 압력 값을 적용하면서 동일한 유체 유량으로 작동하는 것을 가능하게 한다. 이는 규제 측면에서 장치에 이점을 제공하고, 시스템이 작동될 실험실의 시설 요구사항을 감소시킨다.
- [0026] · **처리량:** 압력 요구사항이 감소함에 따라, 장치는 더 높은 유량으로 작동되어 처리량을 증가시킬 수 있다. 이는 시험 기간이 증가함에 따라 세포의 생존력이 급격히 감소하기 때문에 하류 분석에 대한 이점을 제공한다.
- [0027] · **더 작은 풋프린트:** 감소된 회전 수는 장치의 풋프린트를 감소시키며, 이는 잠재적으로 제조 비용을 감소시킨다(MEMS 및 중합체 제조 기술의 경우 둘 모두).
- [0028] 수중익의 통합은 분리 효율을 향상시킨다. 이는 더 높은 순도 및 회수율 값을 갖는 분석으로 해석되어, 최신 기술의 시스템의 성능을 능가한다.
- [0029] 본 발명의 하나의 응용은 시험관내(in vitro) 진단 목적을 위한 생의학 마이크로시스템(biomedical

microsystem)에 관한 것이며, 또 다른 응용은 분자, 유전 또는 돌연변이 분석과 같은 임의의 하류 분석 이전의 샘플 제조에 관한 것이다. 본 발명은, 순환 종양 세포 (CTC) 및 다른 말초 혈액 세포 사이의 크기 차이로부터 이익을 얻는, 암 환자의 혈액 샘플로부터 CTC를 농축/분리하기 위한 미세유체 플랫폼에 사용될 수 있다: CTC는 전형적으로 다른 혈액 세포보다 더 크다. 이들의 더 큰 크기로 인하여, CTC는 다른 혈액 세포보다 나선형 마이크로채널의 내벽에 더 가까운 경로에 집중되며, 따라서 이들은 채널을 2개의 출구 (샘플 및 폐기물 출구)로 분할함으로써 샘플의 나머지에서 분리될 수 있다. 출구 채널의 접합부(junction)의 상류에서 캠버형 수중익을 이용하는 것은 분리 효율을 향상시킬 뿐만 아니라, 이는 요구되는 샘플 유량에 도달하기 위해 필요한 채널 길이, 관련 풋프린트 및 압력 요구사항을 감소시킨다.

도면의 간단한 설명

[0030]

도 1은 0이 아닌 받음각을 갖는 캠버형 수중익 둘레의 입자 분리의 대표적인 도면이다.

도 2는 0이 아닌 받음각을 갖는 캠버형 수중익 둘레의 입자 분리 및 수중익의 하류에서의 와류 영역의 대표적인 도면이다.

도 3은 수중익 둘레의 입자 분리의 시뮬레이션 결과이며, 여기서 더 큰 크기의 입자는 수중익 아래에서 유동한다.

도 4는 수중익 둘레의 입자 분리의 시뮬레이션 결과이며, 여기서 더 큰 크기의 입자는 수중익 위에서 유동한다.

도 5는 수중익 둘레의 상이한 크기의 입자 분포의 시뮬레이션 결과이며, 여기서 더 큰 크기의 입자는 수중익 위에서 유동한다.

도 6은 수중익 둘레의 상이한 크기의 입자 분포의 시뮬레이션 결과이며, 여기서 더 큰 크기의 입자는 수중익 아래에서 유동한다.

도 7은 수중익 둘레의 입자 분리 및 수중익의 하류에 위치한 분리 벽 둘레의 입자 유동의 대표적인 도면이다.

도 8은 수중익 둘레의 입자 분포 분리 및 수중익의 하류에 위치한 분리 벽 둘레의 입자 분포 유동의 대표적인 도면이다.

도 9는, 상이한 크기의 입자가 수중익에 의해 분리되고 2개의 상이한 하류 채널을 통해 유동하는 일 구현예의 대표적인 도면이다.

도 10은, 상이한 크기의 입자 분포가 수중익에 의해 분리되고 2개의 상이한 하류 채널을 통해 유동하는 일 구현예의 대표적인 도면이다.

도 11은 나선형 상류 채널, 수중익 및 하류에서의 분리 벽 및 2개의 하류 채널로 구성된 일 구현예의 대표적인 도면이다.

도 12는 나선형 채널을 따른 상이한 크기의 입자의 집중을 나타내는 실험 결과이다.

도 13은 나선형 채널을 따른 단면에서 상이한 크기의 입자의 분포를 나타내는 실험 결과이다.

도 14는 수중익 둘레의 입자 분포 분리 및 분리 벽 둘레의 유동을 나타내는 시뮬레이션 결과이다.

도 15는 상류 나선형 채널, 수중익 및 하류에서의 분리 벽 및 2개의 하류 채널을 나타내는 일 구현예의 SEM 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031]

본 발명은 수중익을 이용하여, 동일한 밀도를 갖는 상이한 크기의 입자의 분리를 가능하게 하고 향상시킨다. 0이 아닌 받음각 (α) (이는 받음각 (α)이 도 1에 도시된 바와 같이 양(positive)이도록 하는, 주축으로부터 측정된, 시위선(chord line) 및 주축(3) 사이의 각임)으로 스트림에 위치한, 수중익의 선단 예지(le) 및 후행 예지(te)를 연결하는 시위선(2)을 중심으로 비대칭인 캠버형 수중익(1)은, 운동량 보존에 따라 속도 구배를 수반하며 수중익을 따라 압력 구배를 발생시킨다. 따라서, 수중익의 일측 상에서의 평균 속도는 대향 부위 상에서의 평균 속도와 비교하여 더 높을 것이다. 이 경우, 주축(4)과 일치하고 2개의 상이한 크기를 갖는 입자를 운반하는 유선이 수중익의 선단 예지와 만날 때, 스트림 내의 더 큰 입자(5)는 이들의 상대적으로 높은 관성으로 인하여 더 작은 평균 속도를 갖는 수중익의 일측을 통해 유동하는 경향이 있다. 반면에, 더 작은 입자(6)는 이

들의 더 작은 관성으로 인하여 더 용이하게 가속될 수 있기 때문에, 이들은 더 빠른 스트림을 따라 유동한다. 따라서, 수중익을 사용하여, 스트림 내의 입자를 이들의 크기를 기반으로 분리할 수 있다.

[0032] 0이 아닌 받음각을 갖는 수중익을 이용하는 또 다른 측면은 도 2에 제시되어 있는 바와 같이 유동 분리 및 하류 와류이다. 유동 속도가 충분히 높은 경우, 점성 효과는 상대적으로 덜 효과적이며, 유체의 관성이 지배적이게 된다. 따라서, 유동은 수중익 표면을 따라갈 수 없고, 분리되게 된다. 이것이 발생하는 지점이 유동 분리 지점(7)으로서 명명된다. 유동 분리 지점의 하류에서, 와류가 형성되어 유체의 각 운동량(angular momentum)의 보존을 만족시킨다. 입자를 운반하는 유동이 수중익의 표면으로부터 분리되게 되면, 스트림 내의 입자는 와류 영역(8) 쪽으로 이동하지 않는 경향이 있다. 따라서, 수중익의 선단 예지에서 이들의 크기에 따라 분리된 입자는 와류 영역 내의 수중익의 하류에서 만나지 않는다. 결과적으로, 하나의 유선(9)이 수중익의 주축(3) 위에 있고, 나머지 유선(10)이 수중익의 주축(3) 아래에 있고, 수중익의 상류에서의 유선 사이의 거리 (a) (이는 수중익의 투영 높이(projected height) (h)보다 더 작음)가 존재하도록 2개의 입자-운반 평행 유선이 수중익과 만나는 경우, 수중익을 지나간 입자는 와류 영역(8)으로 이동할 수 없기 때문에, 와류 영역의 하류에 근접한 유선 사이의 거리 (d)는 도 2에 제시되어 있는 바와 같이 (a)보다 더 클 것이며, 이는 입자의 분리를 향상시킨다. 이 결과는, 유선이 상류에서 수중익의 선단 예지를 통해 통과하는 주축(3)을 가로지를 수 없기 때문에, 유선(9) 또는 유선(10)이 더 크거나 또는 더 작은 입자를 운반하는지 여부에 관계없다. 도 3은 각각 주축 아래 및 위의 유선에 의해 운반되는 14 μm 직경의 입자(11) 및 10 μm 직경의 입자(12)의 궤적을 나타내는 시뮬레이션의 결과를 제시한다. 도 4는, 14 μm 직경의 입자(11) 및 10 μm 직경의 입자(12)가 각각 주축 위 및 아래의 유선에 의해 운반되는 경우를 나타낸다.

[0033] 상이한 크기의 입자가 단일 유선 상에 집중되지 않고 여러 유선에 걸쳐 분산되는 경우, 이들 두 입자 분포는 주축(3)에서 만나고(coincide), 수중익의 하류에서 입자 분리 또는 입자 분리의 향상이 발생한다. 여기서, 입자 분리의 효율은 크로마토그래피 응용 분야에서 흔히 사용되는 분해능의 정의를 참조함으로써 특성화될 수 있다 (T. Hanai, 1999):

$$R = 1.18 \frac{d_{p,2} - d_{p,1}}{w_{0.5h,1} - w_{0.5h,2}} \quad (E6)$$

[0034] [0035] 상기 식에서, R 은 분해능이고, $d_{p,2}$ 는 채널 폭을 따른 더 작은 (또는 더 큰) 입자의 피크 위치이고, $d_{p,1}$ 은 채널 폭을 따른 더 큰 (또는 더 작은) 입자의 피크 위치이고, $w_{0.5h,1}$ 은 이의 분포 피크의 절반 높이에서 더 큰 (또는 더 작은) 입자 분포의 폭이고, $w_{0.5h,2}$ 는 이의 분포의 절반 높이에서 더 작은 (또는 더 큰) 입자 분포의 폭이다. 실제로, $R > 1$ 은 입자의 분포가 중첩되지 않음을 나타낸다. 이 정의를 참조하여, 받음각 (α)이 양인 경우, 그 결과, 수중익의 저압 측을 통해 통과하는 유선 (예컨대, 도 2에서의 유선(9))을 중심으로 더 큰 크기의 입자가 분포되는 경우 입자 분리의 효율이 향상될 것이며; 그렇지 않은 경우, $R > 1$ 인 경우 결과는 완전한 입자 분리일 것이다. 따라서, 도 5는, 양의 받음각 (α)을 갖는 수중익이 스트림에 위치하고, 14 μm 직경의 입자(11)가 주축 위의 수중익의 저압 측을 통해 통과하는 유선을 중심으로 분포되어 있으며, 10 μm 직경의 입자(12)는 주축 아래의 수중익의 고압 측을 통해 통과하는 유선을 중심으로 분포되어 있는 시뮬레이션의 결과를 나타낸다. 14 μm 직경의 입자(11) 중 일부는 10 μm 직경의 입자(12)를 운반하는 유선과 함께 유동하는 것으로 보여진다. 그러나, 분산된 입자의 피크 지점 사이의 거리는 수중익의 하류에서 증가하며, 이는 개선된 R 값, 따라서 분리 효율을 나타낸다. 반면에, 도 6은, 도 5의 동일한 수중익이 사용되고, 14 μm 직경의 입자(11)가 주축 아래의 수중익의 고압 측을 통해 통과하는 유선을 중심으로 분포되어 있으며, 10 μm 직경의 입자(12)가 주축 위의 수중익의 저압 측을 통해 통과하는 유선을 중심으로 분포되어 있는 시뮬레이션의 결과를 나타낸다. 결과는, 14 μm 직경의 입자(11) 중 어떠한 것도 10 μm 직경의 입자(12)를 운반하는 유선과 함께 유동하지 않으며, 입자 분포 사이의 거리가 수중익의 하류에서 증가하는 것을 나타낸다.

[0036] 수중익을 이용하는 또 다른 측면은 수중익의 하류에서의 와류 영역(8)에 관한 것이다. 수중익을 지나간 입자는 와류 영역(8) 내로 이동하지 않는 경향이 있기 때문에, 분리 벽(13) (이는 스트림을 2개의 별개의 스트림(3)으로 분할함) 및 와류 영역의 하류 단부에 바로 위치한 팁(T)은 분리 벽 (13)을 따라, 수중익에 의해 이미 분리된 상이한 크기의 입자의 혼합을 방지한다. 도 7은, 평행한 스트림 (이 중 하나는 주축(3) 위에 있고, 나머지는 주축(3) 아래에 있음)에 의해 운반되는 더 큰 입자(5) 및 더 작은 입자(4)가 수중익 및 하류에 위치한 분리 벽 (13)에 의해 분리되는 경우를 나타낸다. 유사하게, 도 8은, 더 큰 입자의 분포(14) 및 더 작은 입자의 분포(15)가 수중익에 의해 분리되고, 분리 벽(13)이 하류에 위치하는 경우를 나타낸다.

- [0037] 도 2 및 7에 예시된 방법은 도 9에 도시된 바와 같이, 유사한 밀도의 입자를 이들의 크기를 기반으로 분리하기 위해 수중익을 이용하는 구현예에 이용될 수 있다. 상기 구현예는 하나의 상류 채널(16), 2개의 하류 채널(17a, 17b), 및 하류 채널의 교차점의 상류 부근에 위치한 수중익(1)을 포함한다. 상류 채널(16)에서 하나의 유선이 주축(3) 위에 있고 나머지는 주축(3) 아래에 있도록 이들 사이에 거리 (a)를 갖는, 입자 운반 유선은 수중익(1)에서 분리되어, 하류 채널(17a, 17b)로 향할 것이다. 따라서, 상이한 크기의 입자(18a, 18b)는 상이한 하류 채널(17a, 17b)에서 수집될 수 있다.
- [0038] 도 10에 도시된 또 다른 구현예는 도 5, 6 및 7에 예시된 방법을 이용한다. 이 구현예는 또한, 하나의 상류 채널(16), 2개의 하류 채널(17a, 17b), 및 하류 채널의 교차점의 상류 부근에 위치한 수중익(1)을 포함한다. 상류 채널에서 피크 위치가 주축(3)의 2개의 측에 위치하도록 이들의 피크 위치 사이에 거리 (a)를 갖는, 상이한 크기의 입자 분포(19a, 19b)를 운반하는 스트림은 수중익(1)에서 분리되어, 상이한 하류 채널로 향할 것이다. 도 2에서의 유선(9)과 같이, 더 큰 크기의 입자가 수중익의 저압 측을 통해 통과하는 유선을 중심으로 분포되는 경우, 그 결과, 입자 분리가 향상되고, 하류 채널(17a, 17b)에서 분리된 입자가 수집된다. 그렇지 않은 경우, 결과는 완전한 입자 분리 및 하류 채널(17a, 17b)에서 분리된 입자의 수집이다.
- [0039] 도 9 및 10에서 상류 채널(16)은 나선형 형태일 수 있다 (도 11). 이 구현예에서, 상이한 크기의 입자의 혼합물이 입구(20)를 통해 분배되는 경우, 나선형 채널(21)을 가로질러 형성된 딥 와류는 상이한 크기의 입자가 2개의 별개의 유선 상에 집중되거나 또는 이를 중심으로 분포되도록 한다. 이들 유선에 의해 운반되는 입자는 수중익(1)에 의해 분리될 수 있으며, 분리된 입자는 분리 벽(13)에 의해 분할된 하류 채널(17a, 17b)을 통해 상이한 출구(22a, 22b)로 향할 수 있다.
- [0040] 나선형 채널의 경우, 입자는 전형적으로, 나선형의 내부 루프에서 유선을 중심으로 분포되며, 이들이 나선형으로 유동할 때 외부 루프에서의 유선 상에 집중되는 경향이 있다 (Gregoratto, Proc of SPIE, 2007; Bhagat, LabChip, 2008; Nivedita, BioMicrofluid, 2013). 도 12는 별개의 유선(23, 24)에서 10 μm 및 18 μm 의 공칭 직경을 갖는 형광 입자의 집중을 나타내며, 여기서 유선(23)은 18 μm 직경의 입자의 형광에 의해 시각화되고, 유선(24)은 10 μm 직경의 입자의 형광에 의해 형성된다. 도 12에 도시되어 있는 바와 같이, 더 큰 입자는 초기 루프에 집중되어 있지만, 작은 입자 및 큰 입자 둘 모두의 집중은 나선형의 제6 루프 이후에만 관찰된다. 수중익을 이용함으로써, 초기 루프에서 입자를 분리하는 것이 가능하며, 이는 긴 나선형 채널에 대한 필요성을 제거하고, 따라서 전체 유체역학 저항을 감소시킨다. 도 13은 300 μm 폭의 나선형 채널의 제3 루프를 가로지르는 이들의 형광 강도를 기준으로 10 μm ($9.45 \pm 0.87 \mu\text{m}$) 및 18 μm ($17.59 \pm 3.89 \mu\text{m}$)의 공칭 직경을 갖는 입자의 분포를 나타낸다. 10 μm 공칭 직경의 입자는 채널 폭의 80 μm 내지 220 μm 에 분포하며, 18 μm 공칭 직경의 입자는 95 μm 에 위치한 유선을 중심으로 좁게 분포되어 있다. 이 실험 데이터를 기반으로 하는 시뮬레이션은, 10 μm 및 18 μm 의 공칭 직경을 갖는 입자가 30도의 받음각을 갖는 수중익 및 와류 영역의 하류 단부에 바로 위치한 분리 벽을 이용함으로써 분리될 수 있다는 것을 나타낸다 (도 14). 따라서, 스캐닝 전극 현미경 사진이 도 15에 제시되어 있는 또 다른 구현예는, 여러 유선에 걸쳐 분포된 입자를 분리하는 데 사용될 수 있다. 상기 구현예는 상류 나선형 채널(21), 수중익(1), 분리 벽(13) 및 2개의 하류 채널(17a, 17b)을 포함한다.
- [0041] 본 발명의 일 구현예에서, 입자를 캄버형 수중익을 통해 이들의 크기에 따라 분리하는 방법이 개시되며, 여기서, 시위선과 α 의 받음각을 갖는 선단 예지(1e)를 통해 통과하는 주축(4)과 일치하는 유선 상에서 캄버형 수중익으로 입자를 보낸다. 상기 캄버형 수중익은 수중익의 선단 예지(1e) 및 후행 예지(te)를 연결하는 시위선을 중심으로 비대칭이며, 이는 스트림에 평행하며 수중익의 선단 예지를 통해 통과하는 축인 주축과 0이 아닌 받음각을 이루게 한다.
- [0042] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 2개의 입자-운반 평행 유선의 분리를 향상시키기 위한 방법이 개시되며, 여기서 하나의 유선은 수중익의 주축 위에 있고, 나머지 유선은 캄버형 수중익의 주축 아래에 있고, 캄버형 수중익의 투영 높이 (h)보다 더 작은, 캄버형 수중익의 상류에서의 유선 사이의 거리 (a)가 존재하고, 상기 방법은, 캄버형 수중익과 만나도록 2개의 입자-운반 평행 유선을 보내고(forwarding), 이어서, 캄버형 수중익을 지나간 입자는 캄버형 수중익 상의 유동 분리 지점(7)의 하류에 형성된 와류 영역(8) 내로 이동할 수 없기 때문에, 와류 영역의 하류 부근의 유선 사이의 거리 (d)는 (a)보다 더 클 것이라는 것을 특징으로 한다.

$$R = 1.18 \frac{d_{p,2} - d_{p,1}}{w_{0.5h,1} - w_{0.5h,2}}$$

- [0043] 본 발명의 다른 구현예에서, 식 $R = 1.18 \frac{d_{p,2} - d_{p,1}}{w_{0.5h,1} - w_{0.5h,2}}$ 에 따른, 주축에서 만나는 2개의 상이한 크기의 입자

의 2개 분포의 분리의 분해능 (R)을 증가시키기 위한 방법이 개시되며, 여기서 하나의 분포 피크는 수중익의 주축 위에 있고, 나머지 분포 피크는 캠버형 수중익의 주축 아래에 있으며, 상기 방법은, 상기 2개의 입자 분포를 캠버형 수중익으로 보내고, 이어서, 캠버형 수중익을 지나간 분포 내의 입자는 캠버형 수중익 상의 유동 분리 지점(7)의 하류에 형성된 와류 영역(8) 내로 이동할 수 없기 때문에, 주축 위의 유선 상의 입자는 수중익의 상부 측을 통과하는 경로를 따르고, 주축 아래의 유선 상의 입자는 수중익의 하부 측을 통과하는 경로를 따르고, 주축과 일치하는 유선 상의 입자는, 유선 상의 더 큰 입자는 더 작은 평균 속도를 갖는 수중익의 측을 통해 유동하고 더 작은 입자는 더 큰 평균 속도를 갖는 수중익의 측을 통해 유동하는 경향을 갖도록 하는 경로를 따른다는 것을 특징으로 한다.

[0044] 또 다른 구현예에서, 스트림을 2개의 별개의 스트림으로 분할하는 분리 벽(13)을 통해, 수중익에 의해 이미 분리되거나 또는 향상되거나 또는 분해능이 증가된 상이한 크기의 입자의 혼합을 방지하기 위한 방법이 개시되며, 여기서 분리 벽(13) 팁(T)은 캠버형 수중익 상의 유동 분리 지점(7)의 하류에 형성된 와류 영역(8)의 하류 단부에 바로 위치한다.

[0045] 상기 주어진 모든 방법을 사용하는 장치가 또한, 하나의 상류 채널, 2개의 하류 채널, 이들 2개의 하류 채널 사이의 분리 벽(13)을 포함하는 본 발명에 의해 제공되며, 분리 벽 팁(T)은 캠버형 수중익 상의 유동 분리 지점의 하류에 형성된 와류 영역의 하류 단부에 바로 위치하고, 여기서, 하나의 유선이 주축 위에 있고 나머지는 주축 아래에 있도록 이들 사이에 거리 (a)를 갖는, 상류 채널에서 상이한 크기의 입자를 운반하는 유선은 수중익에서 분리되고, 상이한 크기의 입자가 별도로 수집될 수 있도록 하류 채널로 향한다. 상기 장치는 입자를 함유하는 유체를 수용하도록 작동하는 1개의 입구(20) 및 입자를 함유하는 유체를 전달하도록 작동하는 2개의 출구(22)를 추가로 포함하며, 여기서 상류 채널은 나선형(21) 형태이다.

[0046]

참조 문헌

Yoon, Y., Seonil Kim, Jusin Lee, Jaewoong Choi, Rae-Kwon Kim, Su-Jae Lee, Onejae Sul & Seung-Beck Lee "Clogging-free microfluidics for continuous size-based separation of microparticles", Sci. Rep. 6, 26531 (2013).

Zhang J., Yan S., Yuan D., Alici G., Nguyen N-T., Warkiani M. E. and Li W., "Fundamentals and applications of inertial microfluidics: a review", Lab Chip, **2016**,16, 10-34

Whitesides G. M., "The origins and the future of microfluidics", NATURE[Vol 442]July 2006.

Shen S., Tian C., Li T., Xu J., Chen S-W., Tu Q., Yuan M-S., Liu W. and Wang J., "Spiral microchannel with ordered micro-obstacles for continuous and highly-efficient particle separation", Lab Chip, 2017, 17, 3578.

Sajeesh P., Sen A. K., "Particle separation and sorting in microfluidic devices: a review", Microfluid Nanofluid (2014) 17:1–52.

Segre G. and Silberberg A., "Behaviour of macroscopic rigid spheres in Poiseuille flow. Part 2. Experimental results and interpretation," J. Fluid Mech. 14, 136–157 (1962).

Schaap A., Dumon J., den Toonder J, "Sorting algal cells by morphology in spiral microchannels using inertial microfluidics", Microfluid Nanofluid (2016) 20:125.

Zhou J. and Papautsky I., "Fundamentals of inertial focusing in microchannels", Lab Chip, 2013, 13, 1121–1132.

Dudani J. S., Go D. E., Gossett D. R., Tan A. P. and Di Carlo D., "Mediating millisecond reaction time around particles and cells", Anal. Chem. 2014, 86, 3, 1502-1510.

Yoon D. H., Ha J. B., Bahk Y. K., Arakawa T., Shoji S. and Go J. S., "Size-selective separation of micro beads by utilizing secondary flow in a curved rectangular microchannel" Lab Chip, 2009, 9, 87-90.

Sollier E., Go D. E., Che J., Gossett D. R., O'Byrne S., Weaver W. M., Kummer N., Rettig M., Goldman J., Nickols N., McCloskey S., Kulkarni R. P. and Di Carlo D., "Size-selective collection of circulating tumor cells using Vortex technology", Lab Chip, 2014, 14, 63.

Zhang, J., Yan S., Sluyter R., Li W.1, Alici G. & Nguyen N-T., "Inertial particle separation by differential equilibrium positions in a symmetrical serpentine micro-channel.", Sci. Rep. 4, 4527 (2014).

Jiang D., Tang W., Xiang N. and Ni Z., "Numerical simulation of particle focusing in a symmetrical serpentine microchannel", RSC Adv., 2016, 6, 57647.

[0047]

Gregoratto I., McNeil C. J., Reeks M. W., "Micro-devices for rapid continuous separation of suspensions for use in micro-total-analysis-systems (μ TAS)", Proc. of SPIE Vol. 6465 646503-1, 2007.

Bhagat A. A. S., Kuntaegowdanahalli S.S. and Papautsky I., "Continuous particle separation in spiral microchannels using dean flows and differential migration", Lab Chip, 2008, 8, 1906–1914.

Nivedita N. and Papautsky I., "Continuous separation of blood cells in spiral microfluidic devices", Biomicrofluidics 7, 054101 (2013).

Saffman P. G., "The lift on a small sphere in a slow shear flow", J. Fluid Mech. 22, 2, 1965, pp:385-400.

Gossett D. R. and Di Carlo D., "Particle Focusing Mechanisms in Curving Confined Flows", Anal. Chem. 2009, 81, 8459–8465.

Warkiani M.E., Khoo B. L., Wu L., Tay A. K. P., Bhagat A. A. S., Han J. & Lim C. T., "Ultra-fast, label-free isolation of circulating tumor cells from blood using spiral microfluidics", VOL.11 NO.1 | 2016 | Nature Protocols, 134-148.

Martel, J.M. & Toner, M., "Particle Focusing in CurvedMicrofluidic Channels." Sci. Rep. 3, 3340 (2013).

[0048]

T. Hanai, "HPLC A Practical Guide", The Royal Society of Chemistry, UK, 1999, pp. 96-97.

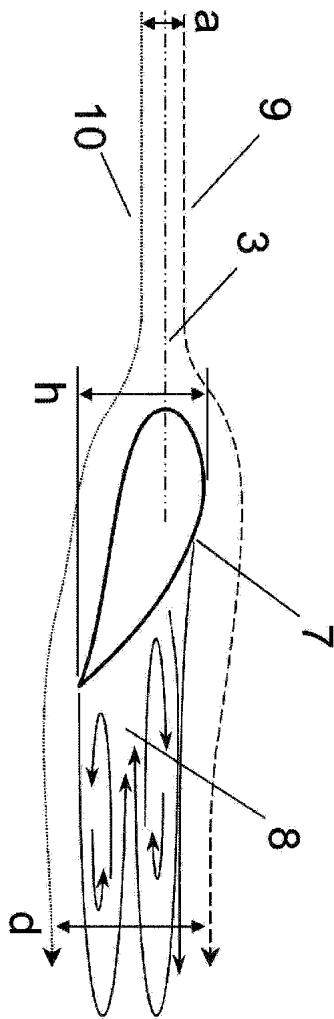
부호의 설명

[0049]

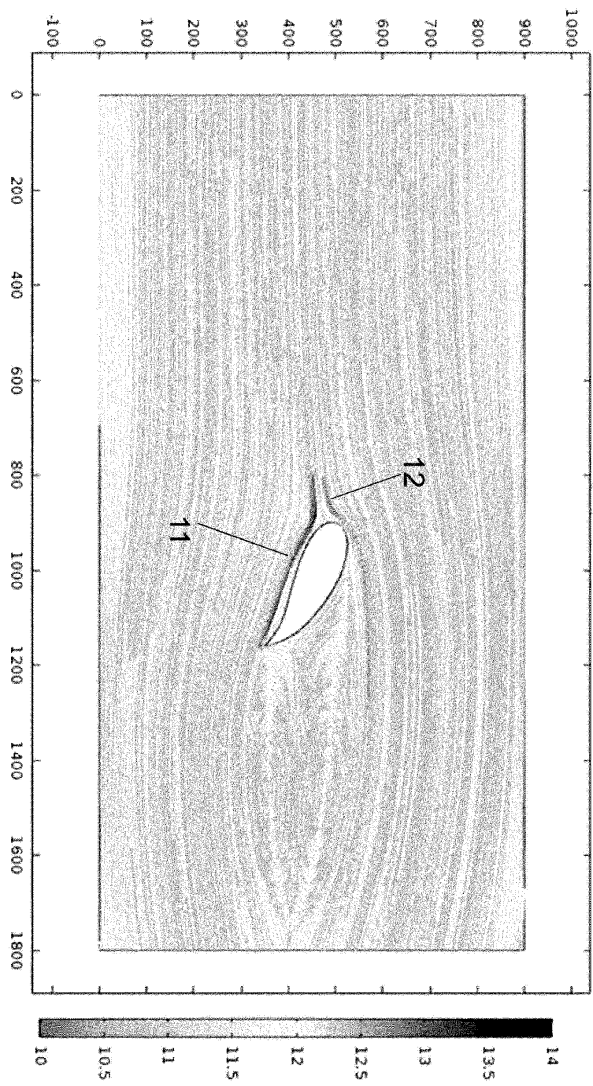
미세유체 입자 분리 향상 장치에 대한 보다 나은 설명을 위해 준비된 도면에 도시된 성분은 별도로 번호가 매겨져 있으며, 각각의 번호에 대한 설명은 하기에 주어진다.

- (1) 수중익
- (1e) 선단 예지
- (te) 후행 예지
- (2) 시위선
- (3) 주축
- (4) 주축과 일치하는 유선
- (5) 더 큰 입자
- (6) 더 작은 입자
- (7) 유동 분리 지점
- (8) 와류 영역
- (9) 수중익의 주축 위 유선
- (10) 수중익의 주축 아래 유선
- (11) 14 μm 직경의 입자
- (12) 10 μm 직경의 입자
- (13) 분리 벽
- (T) 분리 벽 팁
- (14) 더 큰 입자의 분포
- (15) 더 작은 입자의 분포
- (16) 상류 채널
- (17) a, b 하류 채널
- (18) a, b 상이한 크기의 입자
- (19) a, b 상이한 크기의 입자 분포
- (20) 입구
- (21) 나선형 채널
- (22) a, b 출구
- (23) 20 μm 직경의 형광 입자를 운반하는 유선
- (24) 10 μm 직경의 형광 입자를 운반하는 유선
- (α) 받음각
- (a) 수중익의 상류에서의 유선 사이의 거리
- (h) 수중익의 투영 높이
- (d) 와류 영역의 하류에 근접한 유선 사이의 거리

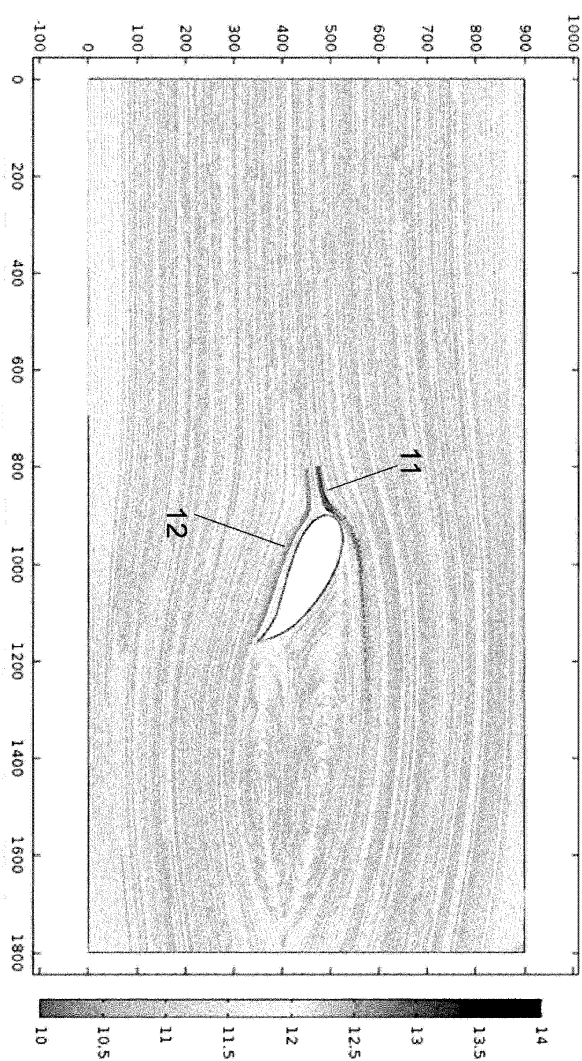
도면2



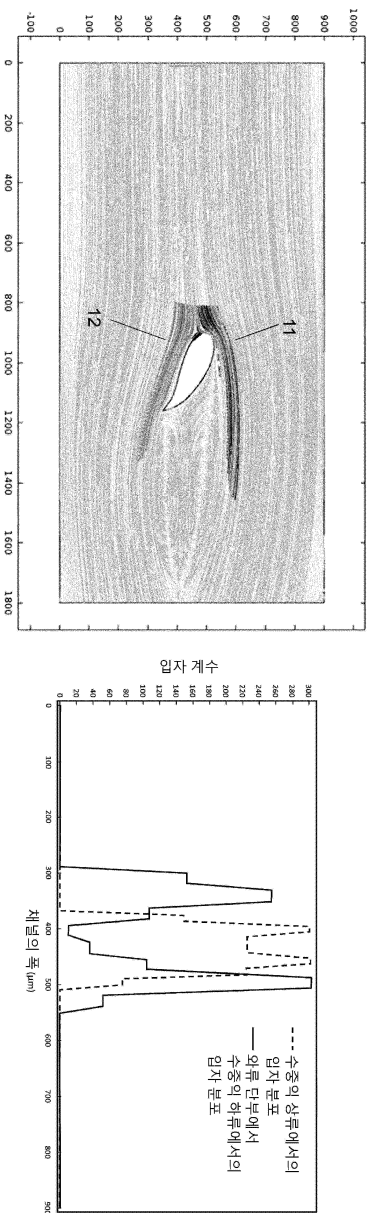
도면3



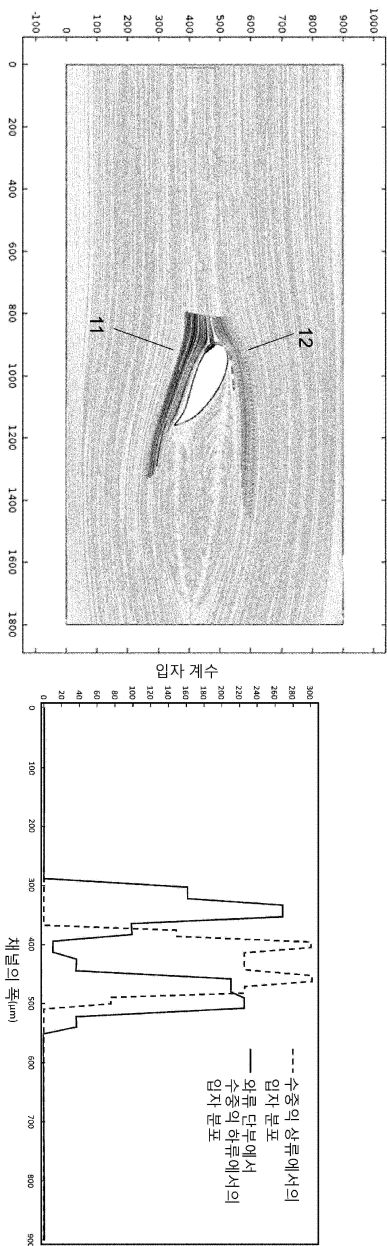
도면4



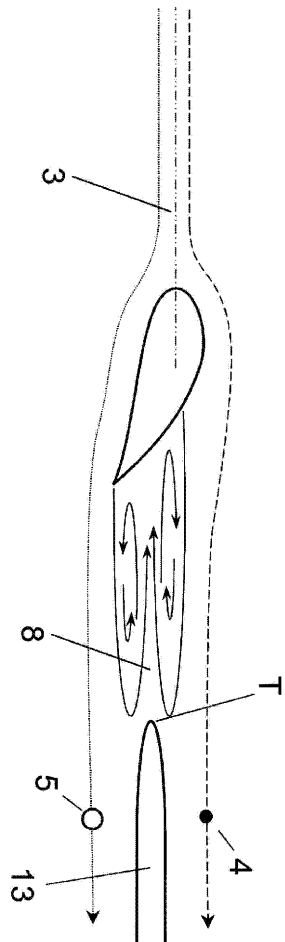
도면5



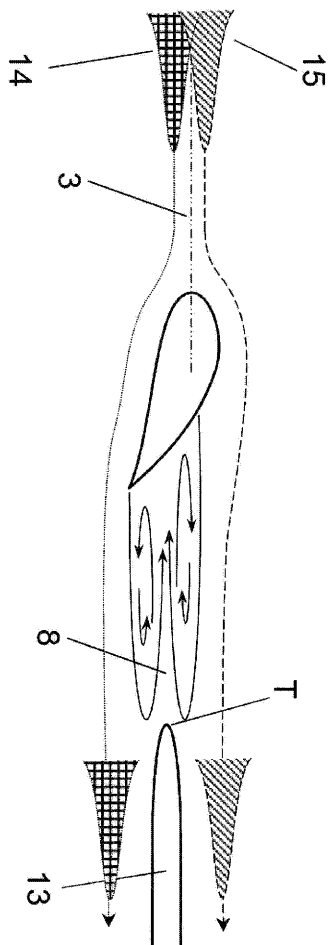
도면6



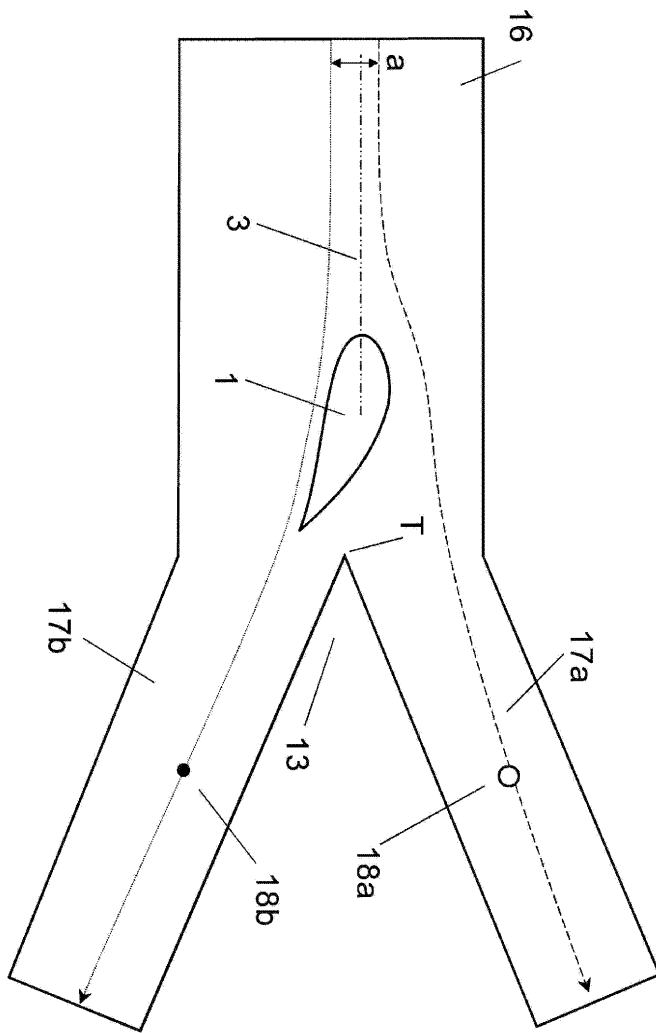
도면7



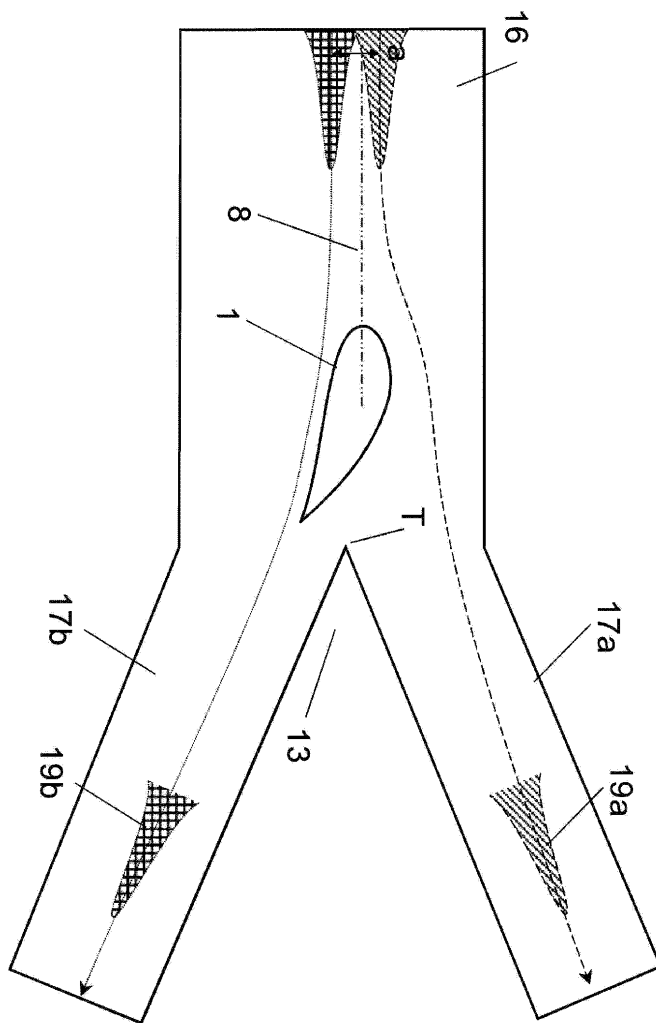
도면8



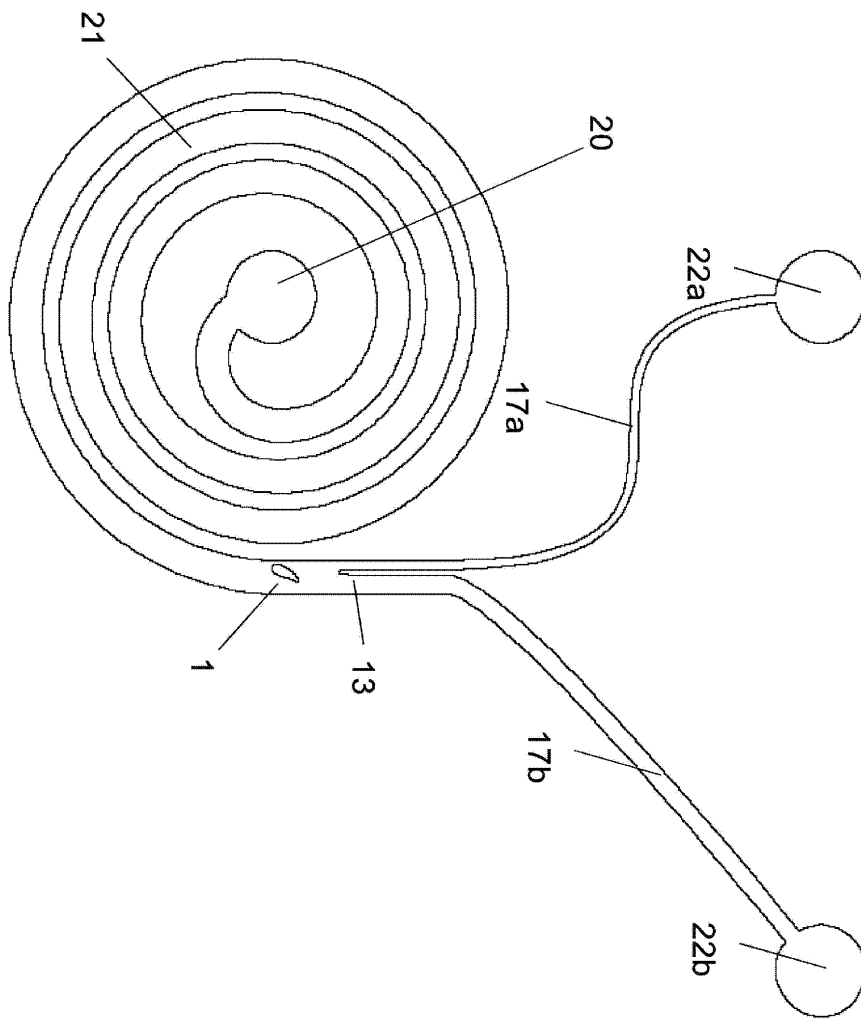
도면9



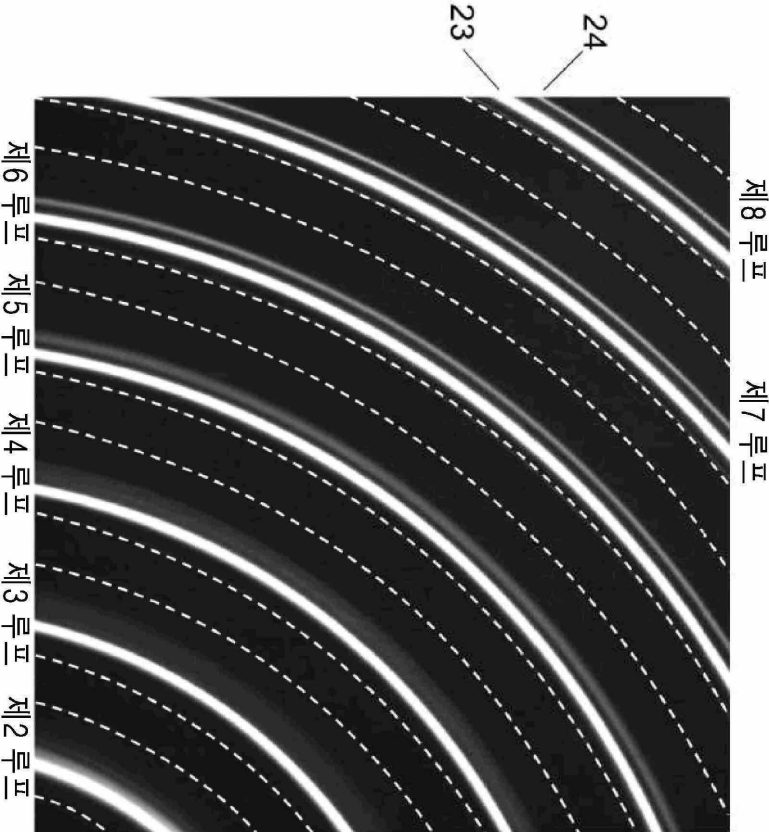
도면10



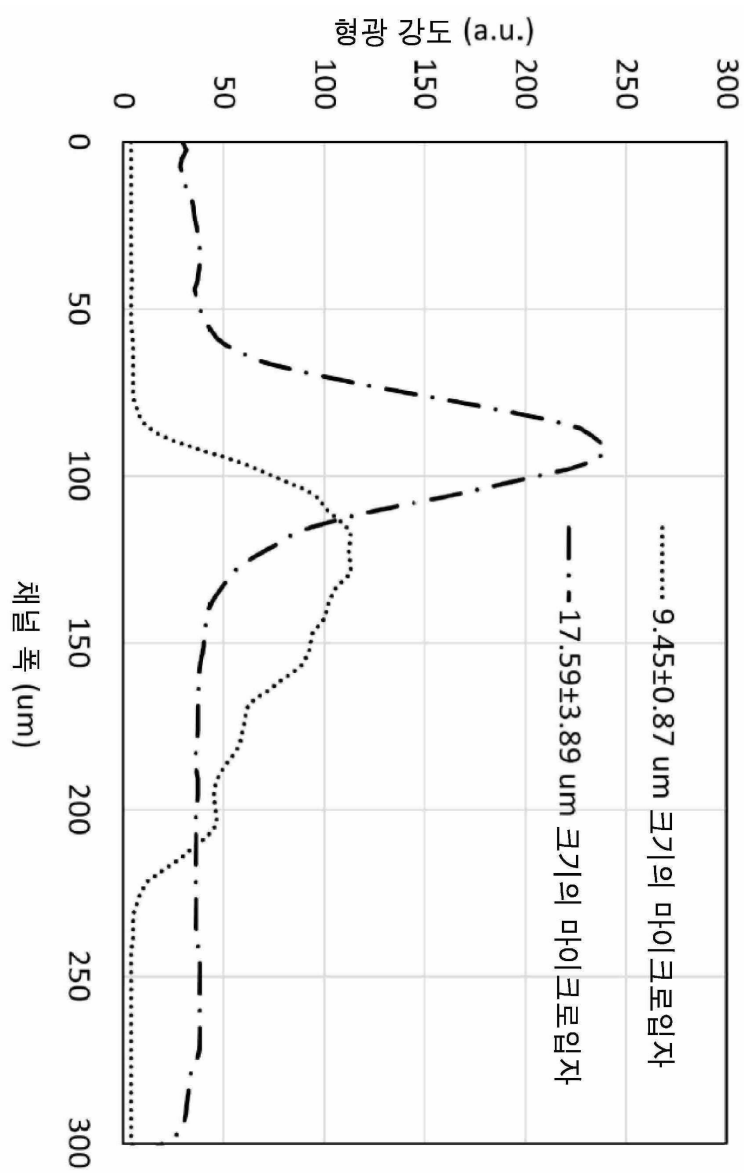
도면11



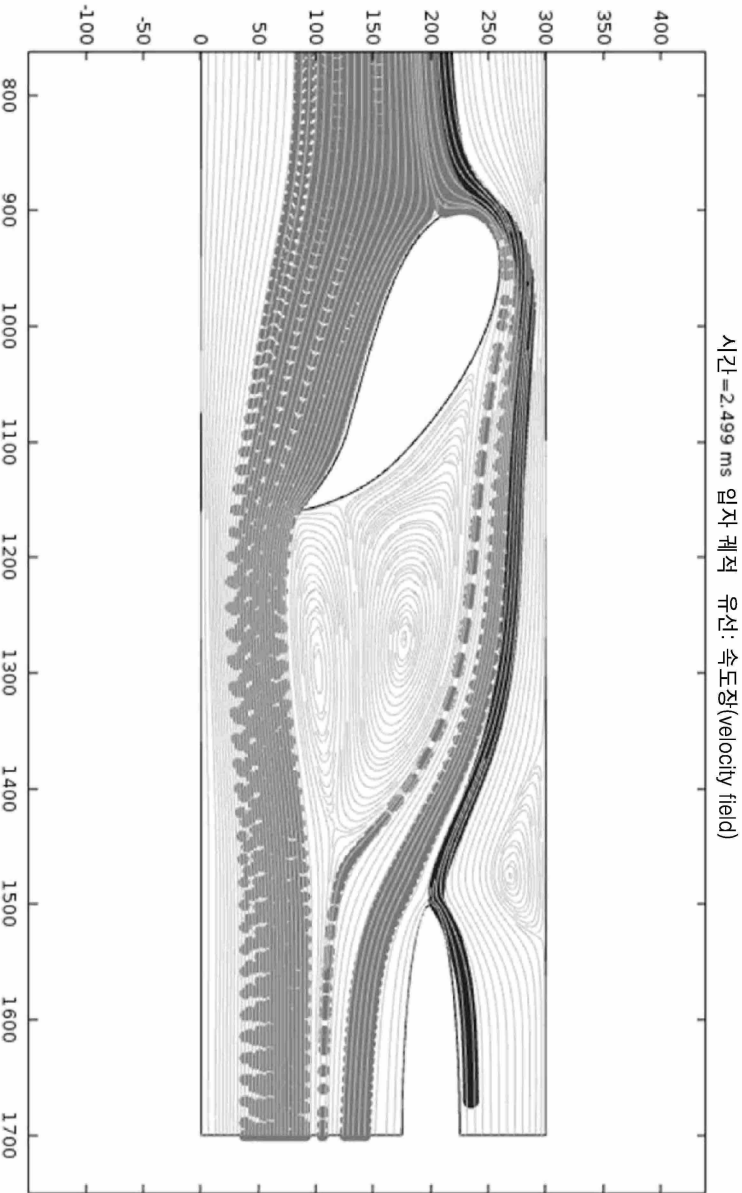
도면12



도면13



도면14



도면15

