

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 7월 13일 (13.07.2017)



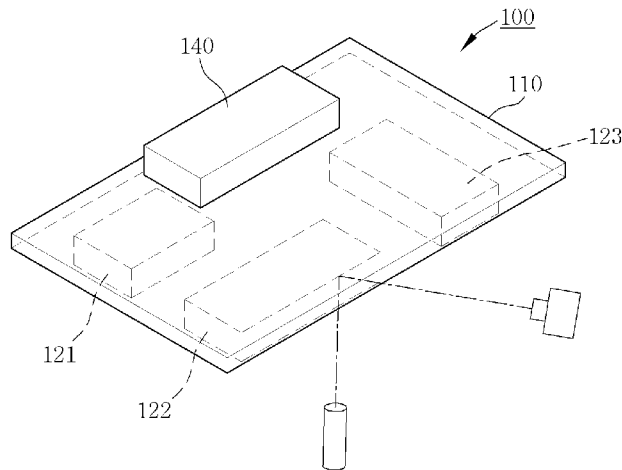
(10) 국제공개번호
WO 2017/119639 A1

- (51) 국제특허분류: *B01L 7/00* (2006.01) *G01N 21/552* (2014.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/014981
- (22) 국제출원일: 2016년 12월 21일 (21.12.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2016-0002418 2016년 1월 8일 (08.01.2016) KR
- (71) 출원인: **고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)** [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145 (안암동), Seoul (KR).
- (72) 발명자: **신세현 (SHIN, Se-Hyun)**; 06574 서울시 서초구 방배로 270, 바동 406 호(방배동, 신삼호아파트), Seoul (KR). **나원휘 (NA, Won-Hwi)**; 05507 서울시 송파구 올림픽로 435, 228 동 1404 호(신천동, 파크리오아파트), Seoul (KR). **장대호 (JANG, Dae-Ho)**; 15483 경기도 안산시 단원구 광덕동로 26, 101 동 606 호(고잔동, 고잔 1 차푸르지오아파트), Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: **특허법인 남촌 (NAMCHON INTERNATIONAL PATENT AND LAW FIRM)**; 03173 서울시 종로구 새문안로 5길 37, 도림빌딩 406 호 (도림동), 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, 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.

[다음 쪽 계속]

(54) Title: SURFACE MEASUREMENT SENSING-BASED REAL TIME NUCLEIC ACID AMPLIFICATION MEASURING DEVICE

(54) 발명의 명칭 : 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치



(57) Abstract: The present invention relates to a surface measurement sensing-based real time nucleic acid amplification measuring device characterized by comprising: a microfluidic chip having a microfluidic channel formed in a closed loop shape; a sample injecting and closing part communicating with the microfluidic channel and for operating in an injecting mode in which a reaction sample is injected into the microfluidic channel, and a closing mode in which the microfluidic channel is made to form a closed loop in a state in which the sample has been injected into the microfluidic channel; a fluid movement generating part for inducing the reaction sample to flow in order for the reaction sample to circulate within the microfluidic channel; a plurality of heating parts for individually heating a plurality of heating regions of the microfluidic channel to respectively different temperatures, in order to amplify nucleic acid in the reaction sample; and a surface measurement sensing part for detecting nucleic acid in the reaction sample in one region within the microfluidic channel. Accordingly, a microfluidic chip for a PCR reaction to which microfluidic technology is applied, and a surface measurement sensing technique such as Surface Plasmon Resonance (SPR) can be used to enable significant lowering of production costs, and by eliminating or minimizing the use of a reagent, the costs incurred for measurement can be significantly lowered.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2017/119639 A1



(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 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 제 21 조(3))

본 발명은 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 관한 것으로, 페루프 형태의 미세 유체 채널이 형성된 미세 유체 칩과; 상기 미세 유체 채널과 연통되어 상기 미세 유체 채널로 반응 시료를 주입하는 주입 모드와, 상기 미세 유체 채널에 반응 시료가 주입된 상태로 상기 미세 유체 채널이 페루프를 형성하게 하는 폐쇄 모드로 동작하는 시료 주입 및 폐쇄부와; 반응 시료가 상기 미세 유체 채널 내부에서 순환하도록 반응 시료의 흐름을 유발하는 유체 유동 발생부와; 반응 시료 내의 핵산이 증폭되도록 상기 미세 유체 채널의 복수의 히팅 영역을 상호 상이한 온도로 개별적으로 가열하는 복수의 히팅부와; 상기 미세 유체 채널 내부의 일 영역에서 반응 시료 내의 핵산을 검출하는 표면 측정 센싱부를 포함하는 것을 특징으로 한다. 이에 따라, 미세 유체 기술이 적용된 PCR 반응을 위한 미세 유체 칩과, 표면 플라즈몬 공명(Surface plasmon resonance : SPR)과 같은 표면 측정 센싱 방식을 이용하여 제조 단가를 현저히 낮출 수 있고, 시약의 사용을 제거하거나 최소화함으로써 측정에 소요되는 비용도 현저히 낮출 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치 기술분야

- [1] 본 발명은 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 표면 플라즈몬 공명과 같은 표면 측정 센싱을 기반으로 핵산의 증폭 과정을 실시간으로 검출할 수 있는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 실시간 중합효소연쇄반응(Real-time Polymerase chain reaction, 이하 '실시간 PCR'이라 함)은 핵산 증폭 산물을 겔(gel) 상에서의 전기영동 수행 없이 반응 순환(cycle)동안 실시간으로 확인할 수 있다는 장점과 정량분석이 가능하여 근래 핵산 분석 수행에 있어서 많이 활용되고 있다.
- [3] 일반적으로, 실시간 PCR을 구현하기 위한 장치는 핵산 증폭 반응을 수행하는 1 이상의 열 블록(heating block)을 구비하는 열 순환 장치(thermal cycler)와, 핵산 증폭 산물로부터 발생하는 신호를 실시간으로 측정하기 위한 센서 검출기를 포함한다.
- [4] 최근 의료 분야에 있어서, 맞춤 의학을 구현하기 위한 효율적인 진단 및 치료 방법이 활발하게 개발되고 있는데, 맞춤 의학을 실질적으로 실현하기 위해서는 다수의 개체에 대한 신속하고 정확한 진단 및 치료가 필요하다. 이 경우 진단 및 치료에 있어서, 핵산 증폭 단계는 가장 기초가 되는 전제 과정이고, 이를 수행하는 일예인 실시간 PCR은 맞춤 의학 실현에 있어서 전제되는 단계라 할 것이다.
- [5] 그러나, 실시간 PCR은 복잡한 수행 과정을 전제하기 때문에 완료 단계까지 상당한 시간이 소요되고, 이를 구현하기 위한 장치는 대부분 비싸고, 대형이면서 하나의 반응튜브에서 단지 한 개 또는 3~4개의 진단 마커 만을 측정할 수 있어 실질적인 맞춤 의학 실현에 장애가 되고 있다.
- [6] 일 예로, 한국공개특허 제10-2004-0048754호(온도 제어가 가능한 리얼타임 형광 검색 장치)는 수백에서 수천의 샘플에서 여러 파장대(Wavelength)의 형광을 수초 내에 빠르고 샘플의 낮은 농도에서도 민감하게 검색하되, 효소 반응들을 실시간으로 검색하고 분석할 수 있으며 경제적인 가격에 휴대 가능한 소형의 형광 검색 장치를 제공한다.
- [7] 다른 예로, 한국등록특허 제10-0794703호에 개시된 '생화학적 반응의 실시간 모니터링 장치'는 반응 튜브 플레이트 내의 반응시 광 검출 감도 편차를 최소화하여 다종의 시료의 반응 정도를 비교분석할 수 있는 기술을 개시하고 있다.
- [8] 여기서, 상기와 같은 기존의 실시간 PCR은 핵산이 증폭됨에 따라 증폭된

핵산에서 형광을 내도록 설계가 된 시약을 사용하고, 매 사이클을 마칠 때마다 형광량을 측정하여 증폭이 일어나기까지의 시간을 이용하여 초기에 샘플 내에 존재하던 유전자의 양을 추정하는 것이 일반적이다.

[9] 그런데, 형광을 내도록 설계된 시약의 가격이 매우 고가이기 때문에 진단비용이 높아질 뿐만 아니라, 실시간 PCR도 고전적인 PCR과 마찬가지로 큰 열용량을 갖는 히팅 블록을 사용하기 때문에 온도 조절에 소요되는 시간이 길어져, 측정 시간이 길다는 단점이 존재한다.

[10] 또한 기존의 실시간 PCR 방식은 실험자가 직접 장비에 넣을 시약을 PCR 튜브에 넣는 과정을 거쳐야 하므로 실제 측정 결과가 나오기 까지 상당한 시간과 인력이 소모되고, 형광시료 또는 형광 측정 파장이 제한되어 있어 한 튜브 내에서의 다중 검출이 제한적인 단점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[11] 이에, 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해소하기 위해 안출된 것으로서, 미세 유체 기술이 적용된 PCR 반응을 위한 미세 유체 칩과, 표면 플라즈몬 공명(Surface plasmon resonance : SPR)과 같은 표면 측정 센싱 방식을 이용하여 제조 단가를 현저히 낮출 수 있고, 시약의 사용을 제거하거나 최소화함으로써 측정에 소요되는 비용도 현저히 낮출 수 있고, 수용체 어레이를 하나의 센서 칩 표면에 형성시킴으로써, 수백 내지 수천개의 바이오마커를 동시에 측정할 수 있는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치를 제공하는데 그 목적이 있다.

[12] 또한, 미세 유체 칩에 반응 시료를 주입하는 과정이나 측정 과정에서 발생할 수 있는 기포에 의한 측정 오류를 제거하여 측정의 신뢰성을 높일 수 있는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치를 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

[13] 그리고, 실시간 측정에 있어 정성 분석 뿐만 아니라 정량적인 분석이 가능한 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치를 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

과제 해결 수단

[14] 상기 목적은 본 발명에 따라, 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 있어서, 페루프 형태의 미세 유체 채널이 형성된 미세 유체 칩과; 상기 미세 유체 채널과 연통되어 상기 미세 유체 채널로 반응 시료를 주입하는 주입 모드와, 상기 미세 유체 채널에 반응 시료가 주입된 상태로 상기 미세 유체 채널이 페루프를 형성하게 하는 폐쇄 모드로 동작하는 시료 주입 및 폐쇄부와; 반응 시료가 상기 미세 유체 채널 내부에서 순환하도록 반응 시료의 흐름을 유발하는 유체 유동 발생부와; 반응 시료 내의 핵산이 증폭되도록 상기 미세 유체 채널의 복수의 히팅 영역을 상호 상이한 온도로 개별적으로 가열하는

복수의 히팅부와; 상기 미세 유체 채널 내부의 일 영역에서 반응 시료 내의 핵산을 검출하는 표면 측정 센싱부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 의해서 달성된다.

- [15] 한편, 상기 목적은 본 발명의 또 다른 실시예에 따라, 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 있어서, 미세 유체 채널과, 상기 미세 유체 채널의 양측에 각각 형성되는 제1 시료 버퍼 챔버 및 제2 시료 버퍼 챔버가 형성된 미세 유체 칩과; 반응 시료가 상기 제1 시료 버퍼 챔버, 상기 미세 유체 채널, 상기 제2 시료 버퍼 챔버를 왕복 유동하도록 반응 시료의 흐름을 유발하는 유체 유동 발생부와; 상기 미세 유체 채널 내의 유동 방향의 중간 영역에서 반응 시료 내의 핵산을 검출하는 표면 측정 센싱부와; 상기 표면 측정 센싱부를 사이에 두고 양측에 각각 마련되고, 상기 미세 유체 채널을 왕복 유동하는 반응 시료 내의 핵산이 증폭되도록 복수의 히팅 영역을 상호 상이한 온도로 개별적으로 가열하는 복수의 히팅부를 각각 갖는 제1 핵산 증폭부 및 제2 핵산 증폭부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 의해서도 달성된다.
- [16] 여기서, 복수의 상기 히팅 영역은 디네이처레이션 영역, 어닐링 영역 및 익스텐션 영역으로 구분되며; 상기 히팅부는 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction : PCR)을 통해 핵산이 증폭되도록 상기 디네이처레이션 영역, 상기 어닐링 영역 및 상기 익스텐션 영역을 각각 개별적으로 가열하는 디네이처레이션 히팅부, 어닐링 히팅부 및 익스텐션 히팅부를 포함할 수 있다.
- [17] 또한, 상기 제1 핵산 증폭부 및 상기 제2 핵산 증폭부는 상기 디네이처레이션 히팅부, 상기 어닐링 히팅부, 상기 익스텐션 히팅부, 상기 어닐링 히팅부, 상기 디네이처레이션 히팅부 순으로 배치될 수 있다.
- [18] 그리고, 상기 유체 유동 발생부는 시린지 펌프 형태로 마련될 수 있다.
- [19] 그리고, 상기 표면 측정 센싱부는 표면 플라즈몬 공명 현상을 이용한 표면 플라즈몬 공명 센싱부를 포함할 수 있다.
- [20] 여기서, 상기 표면 플라즈몬 공명 센싱부는 상기 미세 유체 채널의 내부 일측면에 설치되어 플라즈몬 반응을 검출하는 금속 박막 칩과; 상기 금속 박막 칩의 외측에 마련되는 커플러와; 상기 미세 유체 칩의 외측에서 상기 금속 박막 칩을 향해 측정광을 조사하는 광원부와; 상기 금속 박막 칩에서 반사되는 반사광을 수광하는 수광부를 포함할 수 있다.
- [21] 그리고, 상기 표면 플라즈몬 공명 센싱부는 각도 가변형 표면 플라즈몬 공명 방식, 파장 가변형 표면 플라즈몬 공명 방식 및 표면 플라즈몬 공명 이미징 방식 중 어느 하나로 마련될 수 있다.
- [22] 그리고, 상기 표면 측정 센싱부는 상기 미세 유체 채널의 내부 일측면에 설치되어 나노 플라즈모닉 반응을 발생하는 나노 금속 입자가 표면에 고정화된 나노 플라즈모닉 센서 칩과, 상기 나노 금속 입자가 상기 나노 플라즈모닉 반응을 일으키도록 상기 미세 유체 채널 외부에서 상기 나노 플라즈모닉 센서

칩을 향해 측정광을 조사하는 광원부와, 상기 나노 플라즈모닉 센서 칩을 투과한 투과광을 수광하는 수광부를 포함하며; 상기 표면 측정 센싱부는 상기 나노 플라즈모닉 반응에 의해 변화된 상기 투과광의 파장과 세기 중 적어도 하나를 이용하여 핵산을 검출할 수 있다.

- [23] 또한, 상기 표면 측정 센싱부는 상기 미세 유체 채널의 내부에 설치되는 QCM 센서와, 상기 QCM 센서에 고주파 전원을 인가하는 고주파 전원 공급부를 포함하며; 상기 QCM 센서의 표면에 부착되는 핵산에 의한 질량의 변화에 따른 주파수 변화를 이용하여 핵산을 검출할 수 있다.
- [24] 그리고, 상기 표면 측정 센싱부는 상기 미세 유체 채널의 내부 일측면에 설치되고, 핵산과 결합하는 특성을 갖는 제1 전극과, 상기 미세 유체 채널의 내부 일측면에 설치되고, 핵산과 결합하지 않는 특성을 갖는 제2 전극과, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극과 상이한 극성으로 연결되는 제3 전극과, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극에 동일한 극성의 전압과 연결되고, 상기 제3 전극에 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극과 상이한 극성의 전압이 연결되도록, 상기 제1 전극, 상기 제2 전극 및 상기 제3 전극을 통해 측정 전압을 인가하는 측정 전압 공급부를 포함하며; 상기 표면 측정 센싱부는 상기 측정 전압 공급부가 양의 전압으로부터 음의 전압까지 교대로 변화시키는 상태에서 전도도의 변화에 따른 전류값을 이용하여 핵산을 검출할 수 있다.
- [25] 그리고, 복수의 상기 히팅 영역은 디네이처레이션 영역, 어닐링 영역, 익스텐션 영역으로 구분되며; 상기 히팅부는 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction : PCR)을 통해 핵산이 증폭되도록 상기 디네이처레이션 영역, 상기 어닐링 영역 및 상기 익스텐션 영역을 각각 개별적으로 가열하는 디네이처레이션 히팅부, 어닐링 히팅부 및 익스텐션 히팅부를 포함할 수 있다.
- [26] 또한, 상기 시료 주입 및 폐쇄부는 제1 연결도관, 제2 연결도관, 제3 연결도관 및 제4 연결도관을 포함하고, 상기 제1 연결도관과 상기 제2 연결도관이 상호 연통될 때 상기 미세 유체 채널이 폐루프를 형성하도록, 상기 제1 연결도관 및 상기 제2 연결도관이 상기 미세 유체 채널과 연결되는 4웨이 밸브와, 일측으로 반응 시료가 주입되고, 타측이 상기 4웨이 밸브의 상기 제3 연결도관에 연결되는 시료 주입부와, 일측이 상기 4웨이 밸브의 상기 제4 연결관에 연결되는 시료 배출부를 포함하며; 상기 4웨이 밸브는 상기 주입 모드에서 상기 제1 연결도관과 상기 제3 연결도관을 연통시키고 상기 제2 연결도관과 상기 제4 연결도관을 연통시켜 상기 시료 주입부를 통해 주입되는 반응 시료가 상기 미세 유체 채널로 주입 가능하게 하고, 상기 폐쇄 모드에서 상기 제1 연결도관과 상기 제2 연결도관을 연결시켜 상기 미세 유체 채널이 폐루프를 형성하도록 동작할 수 있다.
- [27] 그리고, 상기 시료 주입 및 폐쇄부는 상기 시료 배출부의 말단에 설치되어 기체는 통과시키고 액체의 통과를 차단하는 가스 배출막을 더 포함하며; 상기 주입 모드에서 상기 미세 유체 채널로 주입되는 반응 시료는 상기 제2 연결도관,

상기 미세 유체 채널 및 상기 제4 연결도관을 통해 상기 시료 배출부로 유동하고, 상기 가스 배출막에 의해 차단된 상태에서 반응 시료 내부의 가스가 상기 가스 배출막을 통해 상기 미세 유체 채널 외부로 배출될 수 있다.

- [28] 그리고, 상기 미세 유체 채널의 중력 방향 상부 벽면의 적어도 일 영역에 형성되고, 기체를 통과시키고 액체의 통과를 차단하는 재질로 마련되는 가스 배출부와, 상기 히팅부의 가열 과정에서 발생하는 기포가 상기 가스 배출부를 통해 배출되도록 상기 가스 배출부에 진공 압력을 제공하는 가스 배출 진공부를 더 포함할 수 있다.
- [29] 상기 미세 유체 칩은 상기 미세 유체 채널 내의 반응 시료의 흐름 방향이 중력 방향으로 형성되도록 중력 방향으로 세워진 형태로 배치되고; 복수의 상기 히팅부는 중력 방향으로 고온 순으로 배치되며; 중력 방향으로 배열된 복수의 상기 히팅부에 의해 가열되는 반응 시료의 밀도 변화에 의한 열 대류에 의해 반응 시료가 순환되어 상기 복수의 히팅부가 상기 유체 유동 발생부를 구성할 수 있다.
- [30] 여기서, 상기 유체 유동 발생부는 상기 미세 유체 채널의 일 영역에 벽면을 구성하는 탄성 재질의 펌핑 부재와; 상기 미세 유체 채널 내부에서 반응 시료가 유동하도록 상기 펌핑 부재를 펌핑하는 펌핑 구동부를 포함할 수 있다.
- [31] 또한, 상기 유체 유동 발생부는 상기 미세 유체 채널 내부에 반응 시료가 유동 가능하게 작동하는 임펠러와; 상기 미세 유체 채널 외부에서 자력에 의해 상기 임펠러를 작동시키는 임펠러 구동부를 포함할 수 있다.
- [32] 또한, 상기 유체 유동 발생부는 반응 시료의 유동 방향으로 고주파의 음파를 출력하여 반응 시료를 유동시키는 음파 출력부를 포함할 수 있다.
- [33] 그리고, 상기 유체 유동 발생부는 상기 미세 유체 채널 내부의 일측벽에 반응 시료의 유동 방향으로 배열되는 복수의 유전 영동 전극과; 유전 영동 현상에 의해 반응 시료가 유동하도록 전원을 인가하는 유동 영동 전원 공급부를 포함할 수 있다.
- [34] 여기서, 상기 유체 유동 발생부는 상기 유전 영동 전극 중 하나에 레이저를 조사하는 레이저 조사부를 더 포함하며; 레이저가 조사된 유전 영동 전극으로부터 다른 하나의 유전 영동 전극 방향으로 반응 시료의 유동과 와류가 형성될 수 있다.
- [35] 여기서, 상기 금속 박막 칩의 표면에는 센싱 표면적의 증대를 위한 텍스처란 또는 폴리머 기반의 3차원 표면 물질이 형성되고, 핵산과의 반응을 위한 리셉터가 3차원 표면 물질에 마련될 수 있다.
- [36] 그리고, 상기 금속 박막 칩의 상부측의 상기 미세 유체 채널의 내벽면은 상기 금속 박막 칩 방향으로 돌출되어 상기 금속 박막 칩이 형성된 영역의 유로가 좁아지는 형상을 가질 수 있다.
- [37] 또한, 상기 금속 박막 칩이 형성된 영역의 유로가 좁아지도록 상기 금속 박막 칩의 상부측의 상기 미세 유체 채널의 내벽면으로부터 상기 금속 박막 칩

방향으로 돌출된 돌출부를 더 포함하며; 상기 돌출부에는 상기 미세 유체 채널을 유동하는 반응 시료의 혼합을 유도하는 미세 패턴이 형성될 수 있다.

발명의 효과

- [38] 상기와 같은 구성에 따라, 본 발명에 따르면, 미세 유체 기술이 적용된 PCR 반응을 위한 미세 유체 칩과, 표면 플라즈몬 공명(Surface plasmon resonance : SPR)과 같은 표면 측정 센싱 방식을 이용하여 제조 단가를 현저히 낮출 수 있고, 시약의 사용을 제거하거나 최소화함으로써 측정에 소요되는 비용도 현저히 낮출 수 있다.
- [39] 또한, 미세 유체 칩에 반응 시료를 주입하는 과정이나 측정 과정에서 발생할 수 있는 기포에 의한 측정 오류를 제거하여 측정의 신뢰성을 높일 수 있다.
- [40] 그리고, 실시간 측정에 있어 정성 분석 뿐만 아니라 정량적인 분석이 가능하게 된다.

도면의 간단한 설명

- [41] 도 1은 본 발명의 제1 실시예에 따른 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치의 사시도이고,
- [42] 도 2는 본 발명의 제1 실시예에 따른 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치의 평면도이고,
- [43] 도 3은 본 발명의 제1 실시예에 따른 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치의 시료 주입 및 폐쇄부의 동작을 설명하기 위한 도면이고,
- [44] 도 4는 본 발명의 제1 실시예에 따른 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치의 유체 유동 발생부의 예들을 도시한 도면이고,
- [45] 도 5 내지 도 9는 본 발명의 제1 실시예에 따른 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치의 표면 측정 센싱부의 구성의 예들을 나타낸 도면이고,
- [46] 도 10은 본 발명에 따른 가스 배출부와 가스 배출 진공부를 설명하기 위한 도면이고,
- [47] 도 11은 본 발명의 제2 실시예에 따른 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치를 설명하기 위한 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [48] 본 발명은 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 관한 것으로, 폐루프 형태의 미세 유체 채널이 형성된 미세 유체 칩과; 상기 미세 유체 채널과 연통되어 상기 미세 유체 채널로 반응 시료를 주입하는 주입 모드와, 상기 미세 유체 채널에 반응 시료가 주입된 상태로 상기 미세 유체 채널이 폐루프를 형성하게 하는 폐쇄 모드로 동작하는 시료 주입 및 폐쇄부와; 반응 시료가 상기 미세 유체 채널 내부에서 순환하도록 반응 시료의 흐름을 유발하는 유체 유동 발생부와; 반응 시료 내의 핵산이 증폭되도록 상기 미세 유체 채널의 복수의 히팅 영역을 상호 상이한 온도로 개별적으로 가열하는 복수의 히팅부와; 상기 미세 유체 채널 내부의 일 영역에서 반응 시료 내의 핵산을 검출하는 표면 측정

센싱부를 포함하는 것을 특징으로 한다.

발명의 실시를 위한 형태

- [49] 이하에서는 첨부된 도면을 참조하여 본 발명에 따른 실시예들을 상세히 설명한다.
- [50] 도 1은 본 발명의 제1 실시예에 따른 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치(100)의 사시도이고, 도 2는 본 발명의 제1 실시예에 따른 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치(100)의 평면도이다.
- [51] 도 1 및 도 2를 참조하여 설명하면, 본 발명의 제1 실시예에 따른 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치(100)(이하, '실시간 핵산 증폭 측정 장치(100)'라 함)는 미세 유체 칩(110), 시료 및 주입 폐쇄부(150), 유체 유동 발생부(140), 복수의 히팅부(121,122,123) 및 표면 측정 센싱부(130)를 포함한다.
- [52] 미세 유체 칩(110)에는, 도 2에 도시된 바와 같이 페루프 형태의 미세 유체 채널(111)이 형성된다. 미세 유체 채널(111)로는 측정 대상이 되는 반응 시료가 유동하게 된다. 여기서, 미세 유체 채널(111)은 투명한 재질로 마련되어 표면 측정 센싱부(130)가 미세 유체 채널(111)을 유동하는 반응 시료 내의 핵산을 검출할 수 있게 된다.
- [53] 시료 및 주입 폐쇄부(150)는 주입 모드와 폐쇄 모드로 동작하여 반응 시료를 주입하고, 반응 시료의 주입 후 미세 유체 채널(111)이 페루프를 형성하게 된다. 보다 구체적으로 설명하면, 시료 및 주입 폐쇄부(150)는 미세 유체 채널(111)과 연통되어 미세 유체 채널(111)로 반응 시료의 주입이 가능하게 하는 주입 모드로 동작한다. 또한, 시료 및 주입 폐쇄부(150)는 미세 유체 채널(111)에 반응 시료가 주입된 상태로 미세 유체 채널(111)이 페루프를 형성하게 하는 폐쇄 모드로 동작한다.
- [54] 도 3은 본 발명의 제1 실시예에 따른 실시간 핵산 증폭 측정 장치(100)의 시료 및 주입 폐쇄부(150)의 동작을 설명하기 위한 도면이다. 도 3에 도시된 실시예에서는 본 발명에 따른 시료 및 주입 폐쇄부(150)가 4웨이 밸브(153), 시료 주입부(151) 및 시료 배출구(152)를 포함하는 것을 예로 하고 있다.
- [55] 4웨이 밸브(153)는, 도 3의 (c)에 도시된 바와 같이, 4개의 연결도관, 즉 제1 연결도관(P1), 제2 연결도관(P2), 제3 연결도관(P3) 및 제4 연결도관(P4)을 포함한다. 여기서, 제1 연결도관(P1)과 제2 연결도관(P2)은 각각 미세 유체 채널(111) 사이에 연결되어, 제1 연결도관(P1)과 제2 연결도관(P2)이 연결될 때 미세 유체 채널(111)이 페루프를 형성하게 된다. 그리고, 제3 연결도관(P3)은 시료 주입부(151)와 연결되고, 제4 연결도관(P4)은 시료 배출구(152)와 연결된다.
- [56] 시료 주입부(151)는 일측을 통해 반응 시료가 주입되고, 타측이 상술한 바와 같이 4웨이 밸브(153)의 제3 연결도관(P3)과 연결된다. 그리고, 시료 배출구(152)는 4웨이 밸브(153)의 제4 연결도관(P4)과 연결된다.
- [57] 상기와 같은 구성을 통해, 주입 모드에서 4웨이 밸브(153)는, 도 3의 (a)에

도시된 바와 같이, 제1 연결도관(P1)과 제3 연결도관(P3)을 연통시키고, 제2 연결도관(P2)과 제4 연결도관(P4)을 연통시켜 시료 주입부(151)를 통해 주입되는 반응 시료가 미세 유체 채널(111)로 주입 가능하게 한다. 즉, 시료 주입부(151)를 통해 주입되는 반응 시료는 제3 연결도관(P3), 제1 연결도관(P1)을 통해 미세 유체 채널(111)로 유입되고, 제2 연결도관(P2) 및 제4 연결도관(P4)을 거쳐 시료 배출구(152) 측으로 이동함으로써, 미세 유체 채널(111) 내부가 반응 시료로 가득 채워지게 된다.

- [58] 여기서, 본 발명에 따른 시료 및 주입 폐쇄부(150)는 시료 배출구(152)의 말단에 설치되는 4웨이 밸브(153)을 포함할 수 있다. 4웨이 밸브(153)은 기체는 통과시키고 액체의 통과를 차단하는 재질로 마련될 수 있다. 이를 통해, 미세 유체 채널(111) 내부로 반응 시료를 주입할 때, 미세 유체 채널(111)이 반응 시료로 가득 채워진 상태에서 주입 방향으로 지속적으로 압력을 가하게 되면, 미세 유체 채널(111) 내부에 잔존하는 공기나 기포 등이 4웨이 밸브(153)을 통해 배출되어, 핵산 검출에 기포 등에 의한 측정의 정확도 저하를 제거할 수 있게 된다.
- [59] 상기와 같이, 기포 등의 제거된 상태로 미세 유체 채널(111) 내부가 반응 시료로 가득 찬 후, 4웨이 밸브(153)가 제1 연결도관(P1)과 제2 연결도관(P2)을 연통시키고, 제3 연결도관(P3)과 제4 연결도관(P4)을 연결시키는 폐쇄 모드로 작동하게 되면, 미세 유체 채널(111)이, 도 3의 (b)에 도시된 바와 같이 폐루프를 형성하게 된다.
- [60] 한편, 유체 유동 발생부(140)는 반응 시료가 미세 유체 채널(111) 내부에서 순환하도록 반응 시료의 흐름을 유발시킨다. 도 4는 본 발명에 따른 유체 유동 발생부(140)의 예들을 도시한 도면이다.
- [61] 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 유동 발생부(140)는, 도 4의 (a)에 도시된 바와 같이, 임펠러(141)와, 임펠러 구동부(142)를 포함할 수 있다. 임펠러(141)는 미세 유체 채널(111) 내부에 반응 시료가 유동 가능하게 작동한다. 예를 들어, 임펠러(141)는 회전하거나 진동하여 반응 시료를 유동시킨다. 그리고, 임펠러 구동부(142)는 미세 유체 채널(111) 외부에서 임펠러(141)를 작동시킨다. 본 발명에서는 임펠러(141)가 자성체로 마련되고, 임펠러 구동부(142)가 미세 유체 채널(111) 외부에서 자력에 의해 임펠러(141)를 작동시키는 것을 예로 한다.
- [62] 본 발명의 다른 실시예에 따른 유체 유동 발생부(140)는 음파 출력부를 포함할 수 있다. 음파 출력부는 반응 시료의 유동 방향으로 고주파의 음파를 출력하여 반응 시료를 유동시킨다. 도 4의 (b)를 참조하여 설명하면, 미세 유체 채널(111)의 바닥면(113)에 IDT 소자(143)를 배치시킨 상태에서 IDT 전원 공급부(144)가 전원을 인가하게 되면, 압전 효과(Piezo-electric effect)에 의해 표면 탄성파(Surface acoustic wave : SAW)가 형성되고, 이러한 표면 탄성파에 의해 반응 시료가 유동하게 된다.
- [63] 본 발명의 다른 실시예에 따른 유체 유동 발생부(140)는 유전

- 영동(dielectrophoresis) 현상을 이용하여 반응 시료의 유동을 유도할 수 있다. 도 4의 (c)를 참조하여 설명하면, 유체 유동부는 미세 유체 채널(111) 내부의 일측벽에 반응 시료의 유동 방향으로 배열된 복수의 유전 영동 전극(145)과, 유전 영동 전극(145)에 전원을 인가하는 유전 영동 전원 공급부(146)를 포함할 수 있다.
- [64] 유전 영동 전원 공급부(146)는 유전 영동 현상이 발생하도록 복수의 유전 영동 전극(145)에 일정 패턴으로 전원을 공급하게 되고, 한 쌍의 유전 영동 전극(145) 사이에서 발생하는 전기장에 의해 반응 시료의 유동이 유도된다.
- [65] 여기서, 여기서, 유체 유동 발생부(140)는 유전 영동 현상에 부가하여 유전 영동 전극(145) 중 하나에 레이저를 조사하는 레이저 조사부를 포함할 수 있다. 레이저 조사부에 의해 레이저가 조사된 유전 영동 전극(145)으로부터 다른 유전 영동 전극(145) 방향으로 반응 시료의 유동과 와류가 발생하여, 반응 시료의 유동과 그 내부의 핵산의 혼합이 동시에 일어날 수 있게 된다.
- [66] 이외에도, 유체 유동 발생부(140)는 미세 유체 채널(111)의 일 영역의 벽면을 구성하는 탄성 재질의 펌핑 부재(미도시)와, 미세 유체 채널(111) 내부에서 반응 시료가 유동하도록 펌핑 부재를 펌핑하는 펌핑 구동부(미도시)를 포함할 수 있다. 즉, 미세 유체 채널(111)의 일측 벽면을 탄성 재질로 마련하고 이를 펌핑 구동부가 진동시키는 등의 방법으로 펌핑 효과가 나타나도록 하여 반응 시료의 유동을 유도할 수 있게 된다.
- [67] 한편, 복수의 히팅부(121,122,123)는 반응 시료 내의 핵산이 증폭되도록 미세 유체 채널(111)의 복수의 히팅 영역을 상호 상이한 온도로 개별적으로 가열한다. 본 발명에서는 복수의 히팅부(121,122,123)가 중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction)을 통해 핵산을 증폭하도록 구성되는 것을 예로 한다.
- [68] 도 1 및 도 2를 참조하여 설명하면, 본 발명에 따른 복수의 히팅 영역이, 도 2에 도시된 바와 같이, 어닐링(Annealing) 영역(AA), 익스텐션(Extension) 영역(EA), 및 디네이처레이션(Denaturation) 영역(DA)으로 구분되는 것을 예로 한다.
- [69] 그리고, 히팅부(121,122,123)는 어닐링 영역(AA)을 가열하는 어닐링 히팅부(122), 익스텐션 영역(EA)을 가열하는 익스텐션 히팅부(121), 그리고 디네이처레이션 영역을 가열하는 디네이처레이션 히팅부(123)을 포함한다. 어닐링 히팅부(122)는 반응 시료가 대략 50°C 정도로 가열되도록 어닐링 영역(AA)을 가열하고, 익스텐션 히팅부(121)는 반응 시료가 대략 72°C 정도로 가열되도록 익스텐션 영역(EA)을 가열하고, 디네이처레이션 히팅부(123)는 반응 시료가 대략 95°C 정도로 가열되도록 디네이처레이션 영역을 가열하게 된다.
- [70] 상기와 같은 구성을 통해, 폐루프를 형성하는 미세 유체 채널(111) 내부에 수용된 반응 시료 내의 핵산은 디네이처레이션 영역, 어닐링 영역(AA) 및 익스텐션 영역(EA)을 순차적으로 지나면서 특정 온도로 가열되면서 증폭되고, 지속적인 순환 과정에서 계속 증폭되어 그 양이 증가하게 된다.
- [71] 상기와 같이 미세 유체 채널(111) 내부를 순환하는 반응 시료 내의 핵산은 표면

- 측정 센싱부(130)에 의해 실시간으로 검출된다. 표면 측정 센싱부(130)는 미세 유체 채널(111) 내부의 일정 영역에서 반응 시료 내의 핵산을 검출하게 된다.
- [72] 도 5 내지 도 9는 본 발명에 따른 표면 측정 센싱부의 구성의 예들을 나타낸 도면이다. 먼저, 도 5 및 도 6에 도시된 표면 측정 센싱부(130,130a)는 표면 플라즈몬 공명(Surface plasmon resonance : SPR) 현상을 이용하는 표면 플라즈몬 공명 센싱부(130,130a)의 구성을 나타낸 도면이다.
- [73] 표면 플라즈몬 공명 센싱부(130,130a)는, 도 5 및 도 6에 도시된 바와 같이, 금속 박막 칩(133,133a), 커플러(134,134a), 광원부(131,131a) 및 수광부(132,132a)를 포함할 수 있다. 금속 박막 칩(133,133a)은 미세 유체 채널(111)의 내부 일측면에 설치되어 플라즈몬 반응을 검출한다. 본 발명에서는 금속 박막 칩(133,133a)의 표면에는 센싱 표면적의 증대를 위한 텍스트란 또는 폴리머 기반의 3차원 표면 물질이 형성되고, 핵산과의 반응을 위한 리셉터가 3차원 표면 물질에 마련되는 것을 예로 한다.
- [74] 커플러(134,134a)는 금속 박막 칩(133,133a)의 외측에 마련되는 것을 예로 한다. 도 5 및 도 6에 도시된 실시예에서는 커플러(134,134a)가 미세 유체 채널(111)을 형성하는 미세 유체 칩(110)의 바닥면(113)을 사이에 두고 금속 박막 칩(133,133a)과 마주하는 것을 예로 하고 있으나, 커플러(134,134a)와 금속 박막 칩(133,133b)이 직접 부착된 상태에서 바닥면(113)의 일부를 형성하도록 마련될 수도 있다.
- [75] 광원부(131,131a)는 미세 유체 칩(110)의 외측에서 금속 박막 칩(133,133a)을 향해 측정광을 조사한다. 도 5에 도시된 광원부(131)는 쉐기광을 조사하는 각도가 변형 구조를 갖는 것을 예로 도시하고 있고, 도 6에 도시된 광원부(131a)는 평행광을 조사하는 구조를 갖는 것을 예로 도시하고 있다. 즉, 도 5에 도시된 실시예는 각도가 변형 표면 플라즈몬 공명 방식이 적용되고, 도 6에 도시된 실시예는 표면 플라즈몬 공명 이미징 방식이 적용된 예를 나타내고 있다. 여기서, 표면 플라즈몬 공명 방식으로 파장 가변형 표면 플라즈몬 공명 방식이 적용될 수 있음은 물론이다.
- [76] 수광부(132,132a)는 금속 박막 칩(133,133a)에서 반사되는 반사광을 수광한다. 그리고, 수광부(132,133a)에 의해 수광된 반사광을 분석하여 금속 박막 칩(133,133a)에서 검출된 핵산을 측정하게 된다.
- [77] 여기서, 금속 박막 칩(133,133a)의 상부측의 미세 유체 채널(111)의 내벽면은, 도 5에 도시된 바와 같이, 금속 박막 칩(133,133a) 방향으로 돌출된 돌출부(114)가 형성되어 금속 박막 칩(133,133a)이 형성된 영역의 유로가 좁아지는 형상을 갖도록 마련될 수 있다. 또한, 돌출부(114)에는 미세 유체 채널(111)을 유동하는 반응 시료의 혼합을 유도하는 미세 패턴(115)이 형성되는 것을 예로 한다. 이를 통해, 반응 시료가 금속 박막 칩(133,133a)의 상부에서 금속 박막 칩(133,133a)에 보다 근접하게 접근한 상태로 유동하도록 하고, 미세 패턴(115)에 의해 반응 시료가 지속적으로 혼합되어 균질한 농도로 금속 박막 칩(133,133a)에

공급됨으로써, 핵산이 금속 박막 칩(133,133a)에 보다 용이하게 부착하도록 마련될 수 있다.

- [78] 여기서, 후술할 도 6 내지 도 9에 도시된 실시예에서는 미세 유체 채널(111)이 좁아지는 돌출부(114)가 도시되지 않았으나, 도 6 내지 도 9에 도시된 실시예에서도 미세 유체 채널(111)이 좁아지는 형상이 적용 가능함을 물론이다.
- [79] 도 7은 본 발명의 다른 예에 따른 표면 측정 센싱부(130b)의 예를 나타낸 것으로, 나노 플라즈모닉 반응을 이용하여 핵산을 측정하는 예를 나타내고 있다. 보다 구체적으로 설명하면, 표면 측정 센싱부(130b)는 나노 플라즈모닉 센서 칩(133b), 광원부(131b) 및 수광부(132b)를 포함할 수 있다.
- [80] 나노 플라즈모닉 센서 칩(133b)은 미세 유체 채널(111)의 내부 일측면에 설치되는데, 본 발명에서는 미세 유체 채널(111)을 형성하는 바닥면(113)에 설치되는 것을 예로 한다. 여기서, 나노 플라즈모닉 센서 칩(133b)에는 나노 플라즈모닉 반응을 발생하는 나노 금속 입자(134b)가 표면에 고정화된다.
- [81] 광원부(131b)는 나노 금속 입자(134b)가 나노 플라즈모닉 반응을 일으키도록 미세 유체 채널(111) 외부에서 나노 플라즈모닉 센서 칩(133b)을 향해 측정광을 조사한다. 그리고, 수광부(132b)는 나노 플라즈모닉 센서 칩(133b)을 투과한 투과광을 수광한다.
- [82] 본 발명에서는 광원부(131b)가 미세 유체 채널(111)의 상부 측 외부에서 상부면(112) 방향으로 측정광을 조사하고, 수광부(132b)가 미세 유체 채널(111)의 하부 측 외부에서 나노 플라즈모닉 센서 칩(133b) 및 바닥면(113)을 투과한 광을 수광하는 것을 예로 한다. 여기서, 수광부(132b)에 의해 수광된 투과광의 분석을 통해 핵산의 측정이 가능한데, 투과광의 파장과 세기 중 적어도 하나를 이용하여 핵산을 검출할 수 있다.
- [83] 도 8은 본 발명의 다른 예에 따른 표면 측정 센싱부(130c)의 예를 나타낸 것으로, 수동 진동 저울(Quartz crystal microbalance : QCM)을 이용하는 방법을 나타낸 것이다. 도 8을 참조하여 설명하면, 표면 측정 센싱부(130c)는 QCM 센서(131c)와 고주파 전원 공급부(134c)를 포함할 수 있다.
- [84] QCM 센서(131c)는 미세 유체 채널(111) 내부에 설치된다. QCM 센서(131c)는 전압이 인가되면 내부 수정의 구조가 달라져 길이가 변화하는 수정 진동자(132c)와, 수동 진동자에 전압을 인가하기 위해 부착되는 한 쌍의 전극(133c)으로 구성된다.
- [85] 그리고, 고주파 전원 공급부(134c)에 의해 고주파 전원이 QCM 센서(131c)로 인가되면, 표면 측정 센싱부(130)는 QCM 센서(131c)의 질량의 변화에 따른 주파수 변화를 감지하여 핵산을 검출하게 된다.
- [86] 도 9는 본 발명의 다른 예에 따른 표면 측정 센싱부(130d)의 예를 나타낸 것으로, 전기 화학 센서 방식을 이용한 예를 나타내고 있다. 도 9를 참조하여 설명하면, 표면 측정 센싱부(130d)는 제1 전극(131d), 제2 전극, 제3 전극(133d) 및 측정 전압 공급부(134d)를 포함할 수 있다.

- [87] 제1 전극(131d)은 미세 유체 채널(111)의 내부 일측면, 예를 들어 바닥면(113)에 설치되고, 핵산과 결합하는 특성을 갖는다. 제2 전극은 제1 전극(131d)과 이격된 상태로 미세 유체 채널(111) 내부의 일측면에 설치되고, 핵산과 결합하지 않는 특성을 갖는다. 그리고, 제3 전극(133d)은 제1 전극(131d) 및 제2 전극(132d)과 상이한 극성으로 연결된다.
- [88] 측정 전압 공급부(134d)는 제1 전극(131d) 및 제2 전극(132d)에 동일한 극성의 전압이 연결되고, 제3 전극(133d)에 제1 전극(131d) 및 제2 전극(132d)과 상이한 극성의 전압이 연결되도록, 제1 전극(131d), 제2 전극(132d) 및 제3 전극(133d)에 측정 전압을 인가한다.
- [89] 이와 같은 구성을 통해, 표면 측정 센싱부(130)는 측정 전압 공급부(134d)가 양의 전압으로부터 음의 전압까지 교대로 변화시키는 상태에서 전도도의 변화에 따른 전류값을 이용하여 핵산을 검출하게 된다.
- [90] 상기와 같은 구성에 따라, 본 발명에 따른 실시간 핵산 증폭 측정 장치(100)는 미세 유체 채널(111)이 형성된 미세 유체 칩(110)과, 표면 플라즈몬 공명(Surface plasmon resonance : SPR)과 같은 표면 측정 센싱 방식을 이용하여 제조 단가를 현저히 낮출 수 있고, 시약의 사용을 제거하거나 최소화함으로써 측정에 소요되는 비용도 현저히 낮출 수 있게 된다.
- [91] 또한, 4웨이 밸브(153)와, 4웨이 밸브(153)을 통해 미세 유체 채널(111) 내부에 반응 시료를 주입하는 과정에서 발생하거나 잔존하는 기포 등의 기체를 제거함으로써, 측정의 신뢰성을 높일 수 있게 된다.
- [92] 또한, 반응 시료가 페루프 형태의 미세 유체 채널(111)을 순환하면서 핵산이 증폭되는 과정에서 실시간으로 핵산의 양을 측정할 수 있게 되어, 핵산의 증폭을 실시간으로 정량적으로 분석이 가능하게 된다.
- [93] 한편, 본 발명에 따른 실시간 핵산 증폭 측정 장치(100)는 가스 배출부(131)와 가스 배출 진공부(162)를 포함할 수 있다. 도 10을 참조하여 설명하면, 가스 배출부(131)는 미세 유체 채널(111)의 중력 방향 상부 벽면의 적어도 일 영역에 형성된다. 도 10에서는 미세 유체 채널(111)의 상부면(112)의 일부가 가스 배출부(131)로 형성되는 것을 예로 하고 있다.
- [94] 가스 배출부(131)는 기체는 통과시키고 액체의 통과를 차단하는 재질로 마련된다. 이를 통해, 반응 시료에 잔존하는 기포나 히팅부(121,122,123)의 가열 과정에서 발생하는 기포가 가스 배출부(131)를 통해 배출 가능하게 된다. 그리고, 기포 등의 가스 배출이 원활해지도록 가스 배출 진공부(162)는 가스 배출부(131)에 진공 압력을 가하게 된다.
- [95] 본 발명에서는 가스 배출부(131)가 반응 시료의 순환 방향을 기준으로 히팅부(121,122,123)의 후단에 설치되는 것을 예로 한다. 특히, 히팅부(121,122,123) 중 가장 고열로 가열하는 디네이처레이션 히팅부(123)의 후단에는 가스 배출부(131)가 마련되는 것이 바람직할 것이다.
- [96] 이하에서는, 도 11을 참조하여 본 발명의 제2 실시예에 따른 실시간 핵산 증폭

측정 장치(100e)에 대해 상세히 설명한다.

- [97] 본 발명의 제2 실시예에 따른 실시간 핵산 증폭 측정 장치(100e)는 미세 유체 칩(미도시, 이하 동일), 유체 유동 발생부(140e), 표면 측정 센싱부(130e), 제1 핵산 증폭부(120e) 및 제2 핵산 증폭부(120e')를 포함한다.
- [98] 미세 유체 칩에는 미세 유체 채널(111e), 제1 시료 버퍼 챔버(116e) 및 제2 시료 버퍼 챔버(117e)가 형성된다. 미세 유체 채널(111e)은, 도 11에 도시된 바와 같이, 미세 유체 칩의 내부에 일자로 형성된다.
- [99] 제1 시료 버퍼 챔버(116e) 및 제2 시료 버퍼 챔버(117e)는 미세 유체 채널(111e)의 양측에 각각 형성되는데, 제1 시료 버퍼 챔버(116e), 미세 유체 채널(111e) 및 제2 시료 버퍼 챔버(117e)는 상호 연통되도록 마련된다.
- [100] 유체 유동 발생부(140e)는 반응 시료가 제1 시료 버퍼 챔버(116e), 미세 유체 채널(111e) 및 제2 시료 버퍼 챔버(117e)를 왕복 유동하도록 반응 시료의 흐름을 유발한다. 본 발명의 제2 실시예에서는 시린지 펌프 형태로 마련되는 것을 예로 한다.
- [101] 표면 측정 센싱부(130e)는 미세 유체 채널(111e) 내의 유동 방향의 중간 영역에서 반응 시료 내의 핵산을 검출한다. 본 발명의 제2 실시예에 따른 표면 측정 센싱부(130e)로는 전술한 제1 실시예에서 설명한 다양한 예들이 적용 가능한 바 그 상세한 설명은 생략한다.
- [102] 제1 핵산 증폭부(120e)와 제2 핵산 증폭부(120e')는 표면 측정 센싱부(130e)를 사이에 두고 양측에 각각 마련된다. 그리고, 제1 핵산 증폭부(120e) 및 제2 핵산 증폭부(120e')는 각각 복수의 히팅부(121e, 122e, 123e, 121e', 122e', 123e')로 구성된다.
- [103] 여기서, 제1 핵산 증폭부(120e)를 구성하는 히팅부(121e, 122e, 123e)는 반응 시료 내의 핵산이 증폭되도록 복수의 히팅 영역을 상호 상이한 온도로 개별적으로 가열한다. 제1 실시예에서와 같이, 히팅 영역은 어닐링(Annealing) 영역, 익스텐션(Extension) 영역, 및 디네이처레이션(Denaturation) 영역으로 구분될 수 있으며, 히팅부(121e, 122e, 123e)는 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction : PCR)을 통해 핵산이 증폭되도록 어닐링 영역(AA), 익스텐션 영역(EA) 및 디네이처레이션 영역(DA)을 각각 개별적으로 가열하는 어닐링 히팅부(121e), 익스텐션 히팅부(122e) 및 디네이처레이션 히팅부(123e)를 포함하게 된다. 여기서, 제1 핵산 증폭부(120e)는 디네이처레이션 히팅부(123e), 어닐링 히팅부(121e), 익스텐션 히팅부(122e), 어닐링 히팅부(121e), 디네이처레이션 히팅부(123e) 순으로 배치되어 양측 방향으로의 유동에 모두 증폭이 가능하게 된다.
- [104] 마찬가지로, 제2 핵산 증폭부(120e')를 구성하는 히팅부(121e', 122e', 123e')는 반응 시료 내의 핵산이 증폭되도록 복수의 히팅 영역을 상호 상이한 온도로 개별적으로 가열한다. 제1 실시예에서와 같이, 히팅 영역은 어닐링(Annealing) 영역, 익스텐션(Extension) 영역, 및 디네이처레이션(Denaturation) 영역으로

구분될 수 있으며, 히팅부(121e',122e',123e')는 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction : PCR)을 통해 핵산이 증폭되도록 어닐링 영역(AA), 익스텐션 영역(EA) 및 디네이처레이션 영역(DA)을 각각 개별적으로 가열하는 어닐링 히팅부(121e'), 익스텐션 히팅부(122e') 및 디네이처레이션 히팅부(123e')를 포함하게 된다. 여기서, 제2 핵산 증폭부(120e')는 디네이처레이션 히팅부(123e'), 어닐링 히팅부(121e'), 익스텐션 히팅부(122e'), 어닐링 히팅부(121e'), 디네이처레이션 히팅부(123e') 순으로 배치되어 양측 방향으로의 유동에 모두 증폭이 가능하게 된다.

- [105] 상기와 같은 구성에 따라 본 발명의 제2 실시예에 따른 실시간 핵산 증폭 측정 장치(100e)의 동작 과정을 설명하면 다음과 같다.
- [106] 먼저, 제1 시료 버퍼 챔버(116e)에 반응 시료가 채워진 상태에서 시린지 펌프가 제2 시료 버퍼 챔버(117e) 방향으로 압력을 인가하게 되면, 반응 시료는 제1 시료 버퍼 챔버(116e)로부터 미세 유체 채널(111e)로 유동하게 된다. 이 때, 제1 핵산 증폭부(120e)에서 각각의 히팅부(121e,122e,123e)에 의해 순차적으로 가열됨으로써 핵산이 증폭된다.
- [107] 제1 핵산 증폭부(120e)에 의해 증폭된 핵산은 표면 측정 센싱부(130e)에 의해 검출된 후, 다시 제2 핵산 증폭부(120e')에서 각각의 히팅부(121e',122e',123e')의 순차적인 가열을 통해 증폭된 후, 제2 시료 버퍼 챔버(117e)로 유동하게 된다.
- [108] 그런 다음, 시린지 펌프가 제1 시료 버퍼 챔버(116e) 방향으로 압력을 인가하게 되면, 제2 시료 버퍼 챔버(117e)로부터 미세 유체 채널로 반응 시료가 유동하게 된다. 이 때, 반응 시료는 제2 핵산 증폭부(120e')에서 각각의 히팅부(121e',122e',123e')에 의해 순차적으로 가열됨으로써 핵산 증폭된다.
- [109] 제2 핵산 증폭부(120e')에 의해 증폭된 핵산은 표면 측정 센싱부(130e)에 의해 검출된 후, 다시 제1 핵산 증폭부(120e)에서 각각의 히팅부(121e,122e,123e)의 순차적인 가열을 통해 증폭된 후, 제1 시료 버퍼 챔버(116e)로 유동하게 된다.
- [110] 상기와 같은 과정을 반복적으로 수행하게 되면, 제1 핵산 증폭부(120e) 및 제2 핵산 증폭부(120e')에 의해 증폭되는 핵산이 실시간으로 표면 측정 센싱부(130e)에 의해 측정 가능하게 된다.
- [111] 여기서, 본 발명의 제2 실시예에는 제1 실시예에서 설명한 가스 배출부 및 가스 배출 진공부(162)가 적용될 수 있다. 또한, 표면 측정 센싱부(130)가 핵산을 검출하는 측정 영역에서의 미세 유체 채널(111)이 표면 측정 센싱부(130) 방향으로 좁아지는 구성이 제2 실시예에서도 적용 가능하다.
- [112] 한편, 본 발명의 제1 실시예 및 제2 실시예에 따른 실시간 핵산 증폭 측정 장치(100)에서 표면 측정 센싱부(130)가 핵산을 검출하는 측정 영역은 일정 온도로 가열되도록 마련될 수 있다.
- [113] 도 2에 도시된 제1 실시예에서는 어닐링 히팅부(122)에 의해 가열되는 어닐링 영역(AA) 내에 측정 영역이 마련되는 것을 예로 하고 있고, 도 11에 도시된 제2 실시예에서는 별도의 히팅부(124)를 설치하는 것을 예로 하고 있다.

- [114] 이와 같은 측정 영역의 가열을 통해 핵산이 금속 박막 칩(133) 등과 같은 표면 측정 센싱부(130)에 보다 쉽게 부착되어, 보다 정확한 측정이 가능하게 된다.
- [115] 한편, 전술한 제1 실시예에서는, 도 4를 참조하여 별도로 설치되는 유체 유동 발생부(140)의 예들을 설명하였다. 이외에도, 미세 유체 칩을 미세 유체 채널 내의 반응 시료의 흐름 방향이 중력 방향으로 형성되도록 중력 방향으로 세워진 형태로 배치되는 경우, 중력 방향으로 배열된 히팅부(121,122,123)에 의해 가열되는 반응 시료의 밀도 변화에 의한 열 대류에 의해 반응 시료가 순환되도록 마련될 수 있다. 즉, 복수의 히팅부(121,122,123)가 유체 유동 발생부(140)를 구성하게 된다.
- [116] 비록 본 발명의 몇몇 실시예들이 도시되고 설명되었지만, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 당업자라면 본 발명의 원칙이나 정신에서 벗어나지 않으면서 본 실시예를 변형할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 발명의 범위는 첨부된 청구항과 그 균등물에 의해 정해될 것이다.
- [117] [부호의 설명]
- [118] 100,100e : 실시간 핵산 증폭 측정 장치
- [119] 110 : 미세 유체 칩 111,110e : 미세 유체 채널
- [120] 112 : 상부면 113 : 바닥면
- [121] 114 : 돌출부 116e : 제1 시료 버퍼 챔버
- [122] 117e : 제2 시료 버퍼 챔버
- [123] 121,121e,121e',122,122e,122e',123,123e,123e' : 히팅부
- [124] 130,130a,130c,130d,130e : 표면 측정 센싱부
- [125] 131,131a,131b : 광원부
- [126] 131c : QCM 센서 131d : 제1 전극
- [127] 132c : 수정 진동자 132,132a,132b : 수광부
- [128] 132d : 제2 전극 133,133a : 금속 박막 칩
- [129] 133b : 나노 플라즈모닉 센서 칩 133c : 전극
- [130] 133d : 제3 전극 134,134a : 커플러
- [131] 134b : 나노 금속 입자 134c : 고주파 전원 공급부
- [132] 134d : 충전 전압 공급부 140 : 유체 유동 발생부
- [133] 141 : 임펠러 142 : 임펠러 구동부
- [134] 143 : IDT 소자 144 : IDT 전원 공급부
- [135] 145 : 유전 영동 전극 146 : 유전 영동 전원 공급부
- [136] 150 : 시료 주입 및 폐쇄부 151 : 시료 주입부
- [137] 152 : 시료 배출부 153 : 4웨이 밸브
- [138] 154 : 가스 배출막 161 : 가스 배출부
- [139] 162 : 가스 배출 진공부

산업상 이용가능성

[140] 본 발명은 표면 플라즈몬 공명과 같은 표면 측정 센싱을 기반으로 핵산의 증폭 과정을 실시간으로 검출하는 분야에 적용될 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 있어서,
 페루프 형태의 미세 유체 채널이 형성된 미세 유체 칩과;
 상기 미세 유체 채널과 연통되어 상기 미세 유체 채널로 반응 시료를 주입하는 주입 모드와, 상기 미세 유체 채널에 반응 시료가 주입된 상태로 상기 미세 유체 채널이 페루프를 형성하게 하는 폐쇄 모드로 동작하는 시료 주입 및 폐쇄부와;
 반응 시료가 상기 미세 유체 채널 내부에서 순환하도록 반응 시료의 흐름을 유발하는 유체 유동 발생부와;
 반응 시료 내의 핵산이 증폭되도록 상기 미세 유체 채널의 복수의 히팅 영역을 상호 상이한 온도로 개별적으로 가열하는 복수의 히팅부와;
 상기 미세 유체 채널 내부의 일 영역에서 반응 시료 내의 핵산을 검출하는 표면 측정 센싱부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.
- [청구항 2] 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치에 있어서,
 미세 유체 채널과, 상기 미세 유체 채널의 양측에 각각 형성되는 제1 시료 버퍼 챔버 및 제2 시료 버퍼 챔버가 형성된 미세 유체 칩과;
 반응 시료가 상기 제1 시료 버퍼 챔버, 상기 미세 유체 채널, 상기 제2 시료 버퍼 챔버를 왕복 유동하도록 반응 시료의 흐름을 유발하는 유체 유동 발생부와;
 상기 미세 유체 채널 내의 유동 방향의 중간 영역에서 반응 시료 내의 핵산을 검출하는 표면 측정 센싱부와;
 상기 표면 측정 센싱부를 사이에 두고 양측에 각각 마련되고, 상기 미세 유체 채널을 왕복 유동하는 반응 시료 내의 핵산이 증폭되도록 복수의 히팅 영역을 상호 상이한 온도로 개별적으로 가열하는 복수의 히팅부를 각각 갖는 제1 핵산 증폭부 및 제2 핵산 증폭부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.
- [청구항 3] 제2항에 있어서,
 복수의 상기 히팅 영역은 디네이처레이션 영역, 어닐링 영역 및 익스텐션 영역으로 구분되며;
 상기 히팅부는 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction : PCR)을 통해 핵산이 증폭되도록 상기 디네이처레이션 영역, 상기 어닐링 영역 및 상기 익스텐션 영역을 각각 개별적으로 가열하는 디네이처레이션 히팅부, 어닐링 히팅부 및 익스텐션 히팅부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
 상기 제1 핵산 증폭부 및 상기 제2 핵산 증폭부는

상기 디네이처레이션 히팅부, 상기 어닐링 히팅부, 상기 익스텐션 히팅부, 상기 어닐링 히팅부, 상기 디네이처레이션 히팅부 순으로 배치되는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 5]

제2항에 있어서,

상기 유체 유동 발생부는 시린지 펌프 형태로 마련되는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 6]

제1항에 있어서,

상기 표면 측정 센싱부는 표면 플라즈몬 공명 현상을 이용한 표면 플라즈몬 공명 센싱부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 7]

제6항에 있어서,

상기 표면 플라즈몬 공명 센싱부는

상기 미세 유체 채널의 내부 일측면에 설치되어 플라즈몬 반응을 검출하는 금속 박막 칩과;

상기 금속 박막 칩의 외측에 마련되는 커플러와;

상기 미세 유체 칩의 외측에서 상기 금속 박막 칩을 향해 측정광을 조사하는 광원부와;

상기 금속 박막 칩에서 반사되는 반사광을 수광하는 수광부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 8]

제7항에 있어서,

상기 표면 플라즈몬 공명 센싱부는 각도 가변형 표면 플라즈몬 공명 방식, 파장 가변형 표면 플라즈몬 공명 방식 및 표면 플라즈몬 공명 이미징 방식 중 어느 하나로 마련되는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 9]

제1항에 있어서,

상기 표면 측정 센싱부는

상기 미세 유체 채널의 내부 일측면에 설치되어 나노 플라즈모닉 반응을 발생시키는 나노 금속 입자가 표면에 고정화된 나노 플라즈모닉 센서 칩과,

상기 나노 금속 입자가 상기 나노 플라즈모닉 반응을 일으키도록 상기

미세 유체 채널 외부에서 상기 나노 플라즈모닉 센서 칩을 향해 측정광을 조사하는 광원부와,

상기 나노 플라즈모닉 센서 칩을 투과한 투과광을 수광하는 수광부를 포함하며;

상기 표면 측정 센싱부는 상기 나노 플라즈모닉 반응에 의해 변화된 상기 투과광의 파장과 세기 중 적어도 하나를 이용하여 핵산을 검출하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 10]

제1항에 있어서,

상기 표면 측정 센싱부는

상기 미세 유체 채널의 내부에 설치되는 QCM 센서와,
상기 QCM 센서에 고주파 전원을 인가하는 고주파 전원 공급부를
포함하며;

상기 표면 측정 센싱부는

상기 QCM 센서의 표면에 부착되는 핵산에 의한 질량의 변화에 따른
주파수 변화를 이용하여 핵산을 검출하는 것을 특징으로 하

[청구항 11]

제1항에 있어서,

상기 표면 측정 센싱부는

상기 미세 유체 채널의 내부 일측면에 설치되고, 핵산과 결합하는 특성을
갖는 제1 전극과,

상기 미세 유체 채널의 내부 일측면에 설치되고, 핵산과 결합하지 않는
특성을 갖는 제2 전극과,

상기 제1 전극 및 상기 제2 전극과 상이한 극성으로 연결되는 제3 전극과,

상기 제1 전극 및 상기 제2 전극에 동일한 극성의 전압과 연결되고, 상기
제3 전극에 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극과 상이한 극성의 전압이
연결되도록, 상기 제1 전극, 상기 제2 전극 및 상기 제3 전극을 통해 측정
전압을 인가하는 측정 전압 공급부를 포함하며;

상기 표면 측정 센싱부는 상기 측정 전압 공급부가 양의 전압으로부터
음의 전압까지 교대로 변화시키는 상태에서 전도도의 변화에 따른
전류값을 이용하여 핵산을 검출하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱
기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 12]

제1항에 있어서,

복수의 상기 히팅 영역은 디네이처레이션 영역, 어닐링 영역, 익스텐션
영역으로 구분되며;

상기 히팅부는 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction : PCR을
통해 핵산이 증폭되도록 상기 디네이처레이션 영역, 상기 어닐링 영역 및
상기 익스텐션 영역을 각각 개별적으로 가열하는 디네이처레이션
히팅부, 어닐링 히팅부 및 익스텐션 히팅부를 포함하는 것을 특징으로
하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 13]

제1항에 있어서,

상기 시료 주입 및 폐쇄부는

제1 연결도관, 제2 연결도관, 제3 연결도관 및 제4 연결도관을 포함하고,

상기 제1 연결도관과 상기 제2 연결도관이 상호 연통될 때 상기 미세 유체
채널이 폐루프를 형성하도록, 상기 제1 연결도관 및 상기 제2 연결도관이
상기 미세 유체 채널과 연결되는 4웨이 밸브와,

일측으로 반응 시료가 주입되고, 타측이 상기 4웨이 밸브의 상기 제3
연결도관에 연결되는 시료 주입부와,

일측이 상기 4웨이 밸브의 상기 제4 연결관에 연결되는 시료 배출부를

포함하며;

상기 4웨이 밸브는

상기 주입 모드에서 상기 제1 연결도관과 상기 제3 연결도관을
연통시키고 상기 제2 연결도관과 상기 제4 연결도관을 연통시켜 상기
시료 주입부를 통해 주입되는 반응 시료가 상기 미세 유체 채널로 주입
가능하게 하고,

상기 폐쇄 모드에서 상기 제1 연결도관과 상기 제2 연결도관을 연결시켜
상기 미세 유체 채널이 폐루프를 형성하도록 동작하는 것을 특징으로
하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 14]

제13항에 있어서,

상기 시료 주입 및 폐쇄부는 상기 시료 배출부의 말단에 설치되어 기체는
통과시키고 액체의 통과를 차단하는 가스 배출막을 더 포함하며;

상기 주입 모드에서 상기 미세 유체 채널로 주입되는 반응 시료는 상기
제2 연결도관, 상기 미세 유체 채널 및 상기 제4 연결도관을 통해 상기
시료 배출부로 유동하고, 상기 가스 배출막에 의해 차단된 상태에서 반응
시료 내부의 가스가 상기 가스 배출막을 통해 상기 미세 유체 채널 외부로
배출되는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭
측정 장치.

[청구항 15]

제1항에 있어서,

상기 미세 유체 채널의 중력 방향 상부 벽면의 적어도 일 영역에
형성되고, 기체를 통과시키고 액체의 통과를 차단하는 재질로 마련되는
가스 배출부와,

상기 히팅부의 가열 과정에서 발생하는 기포가 상기 가스 배출부를 통해
배출되도록 상기 가스 배출부에 진공 압력을 제공하는 가스 배출
진공부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간
핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 16]

제1항에 있어서,

상기 미세 유체 칩은 상기 미세 유체 채널 내의 반응 시료의 흐름 방향이
중력 방향으로 형성되도록 중력 방향으로 세워진 형태로 배치되고;
복수의 상기 히팅부는 중력 방향으로 고온 순으로 배치되며;
중력 방향으로 배열된 복수의 상기 히팅부에 의해 가열되는 반응 시료의
밀도 변화에 의한 열 대류에 의해 반응 시료가 순환되어 상기 복수의
히팅부가 상기 유체 유동 발생부를 구성하는 것을 특징으로 하는 표면
측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

[청구항 17]

제1항에 있어서,

상기 유체 유동 발생부는

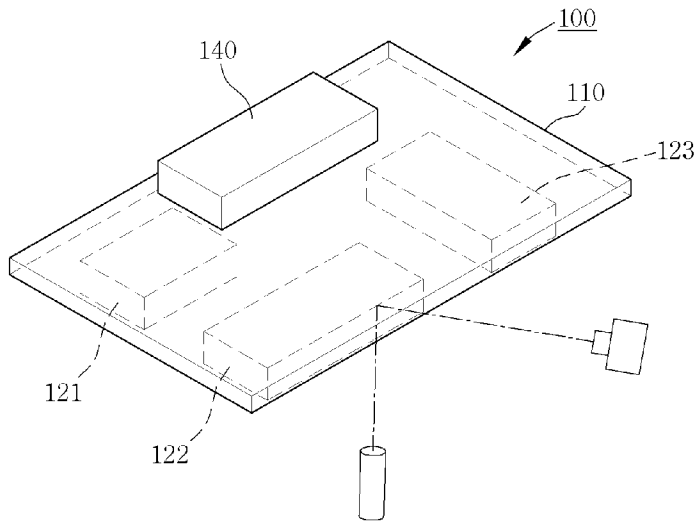
상기 미세 유체 채널의 일 영역에 벽면을 구성하는 탄성 재질의 펌핑
부재와;

상기 미세 유체 채널 내부에서 반응 시료가 유동하도록 상기 펌핑 부재를 펌핑하는 펌핑 구동부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

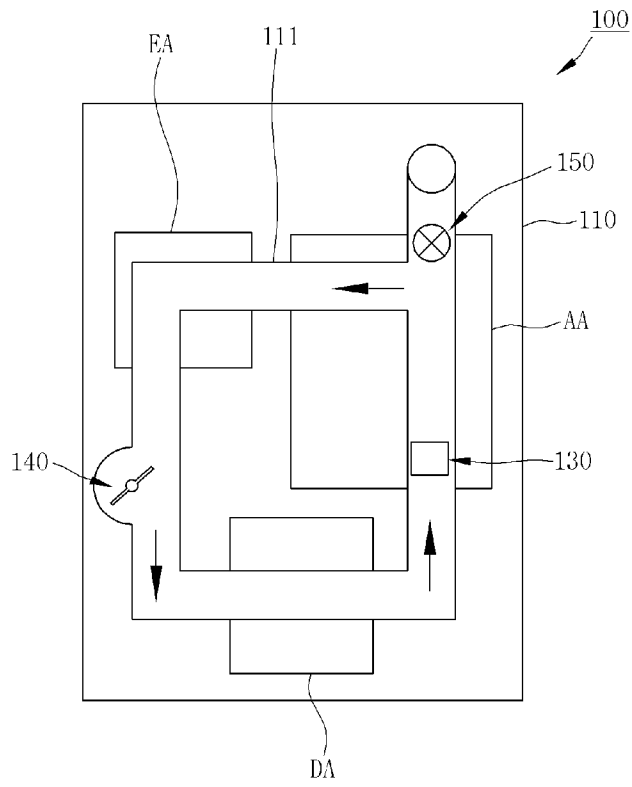
- [청구항 18] 제1항에 있어서,
상기 유체 유동 발생부는
상기 미세 유체 채널 내부에 반응 시료가 유동 가능하게 작동하는
임펠러와;
상기 미세 유체 채널 외부에서 자력에 의해 상기 임펠러를 작동시키는
임펠러 구동부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의
실시간 핵산 증폭 측정 장치.
- [청구항 19] 제1항에 있어서,
상기 유체 유동 발생부는 반응 시료의 유동 방향으로 고주파의 음파를
출력하여 반응 시료를 유동시키는 음파 출력부를 포함하는 것을
특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.
- [청구항 20] 제1항에 있어서,
상기 유체 유동 발생부는
상기 미세 유체 채널 내부의 일측벽에 반응 시료의 유동 방향으로
배열되는 복수의 유전 영동 전극과;
유전 영동 현상에 의해 반응 시료가 유동하도록 전원을 인가하는 유동
영동 전원 공급부를 포함하는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의
실시간 핵산 증폭 측정 장치.
- [청구항 21] 제20항에 있어서,
상기 유체 유동 발생부는 상기 유전 영동 전극 중 하나에 레이저를
조사하는 레이저 조사부를 더 포함하며;
레이저가 조사된 유전 영동 전극으로부터 다른 하나의 유전 영동 전극
방향으로 반응 시료의 유동과 와류가 형성되는 것을 특징으로 하는 표면
측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.
- [청구항 22] 제7항에 있어서,
상기 금속 박막 칩의 표면에는 센싱 표면적의 증대를 위한 텍스처란 또는
폴리머 기반의 3차원 표면 물질이 형성되고, 핵산과의 반응을 위한
리셉터가 3차원 표면 물질에 마련되는 것을 특징으로 하는 표면 측정
센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.
- [청구항 23] 제22항에 있어서,
상기 금속 박막 칩의 상부측의 상기 미세 유체 채널의 내벽면은 상기 금속
박막 칩 방향으로 돌출되어 상기 금속 박막 칩이 형성된 영역의 유로가
좁아지는 형상을 갖는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간
핵산 증폭 측정 장치.
- [청구항 24] 제23항에 있어서,

상기 금속 박막 칩이 형성된 영역의 유로가 좁아지도록 상기 금속 박막 칩의 상부측의 상기 미세 유체 채널의 내벽면으로부터 상기 금속 박막 칩 방향으로 돌출된 돌출부를 더 포함하며;
상기 돌출부에는 상기 미세 유체 채널을 유동하는 반응 시료의 혼합을 유도하는 미세 패턴이 형성되는 것을 특징으로 하는 표면 측정 센싱 기반의 실시간 핵산 증폭 측정 장치.

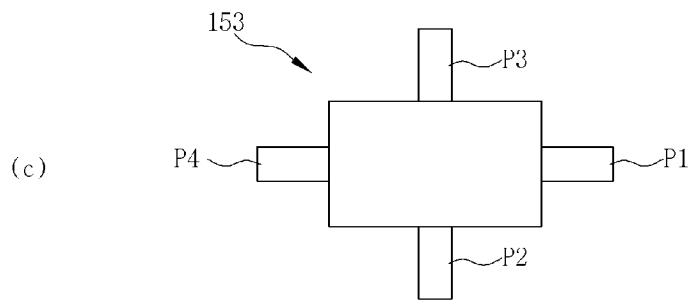
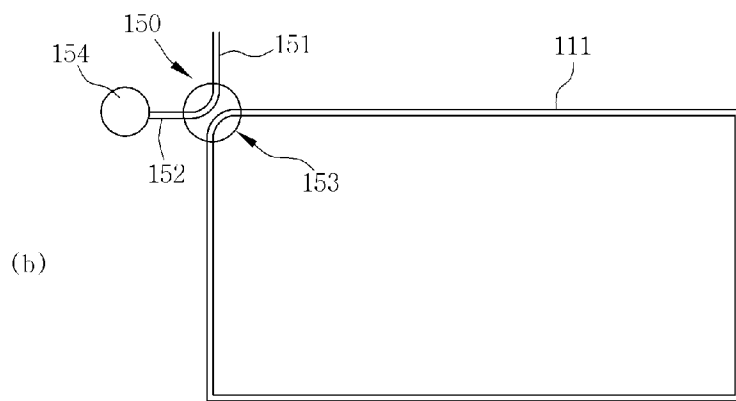
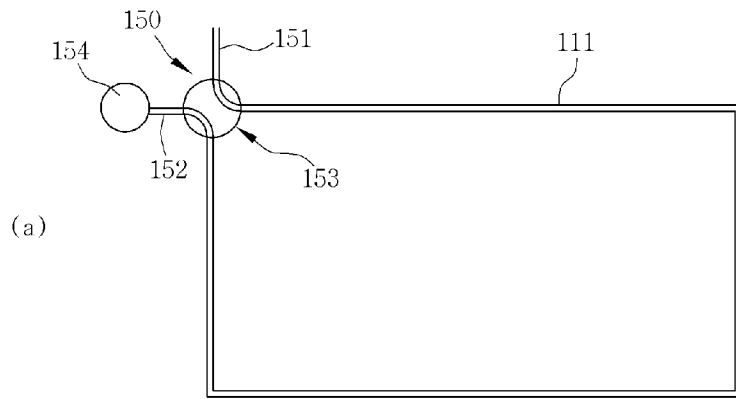
[도1]



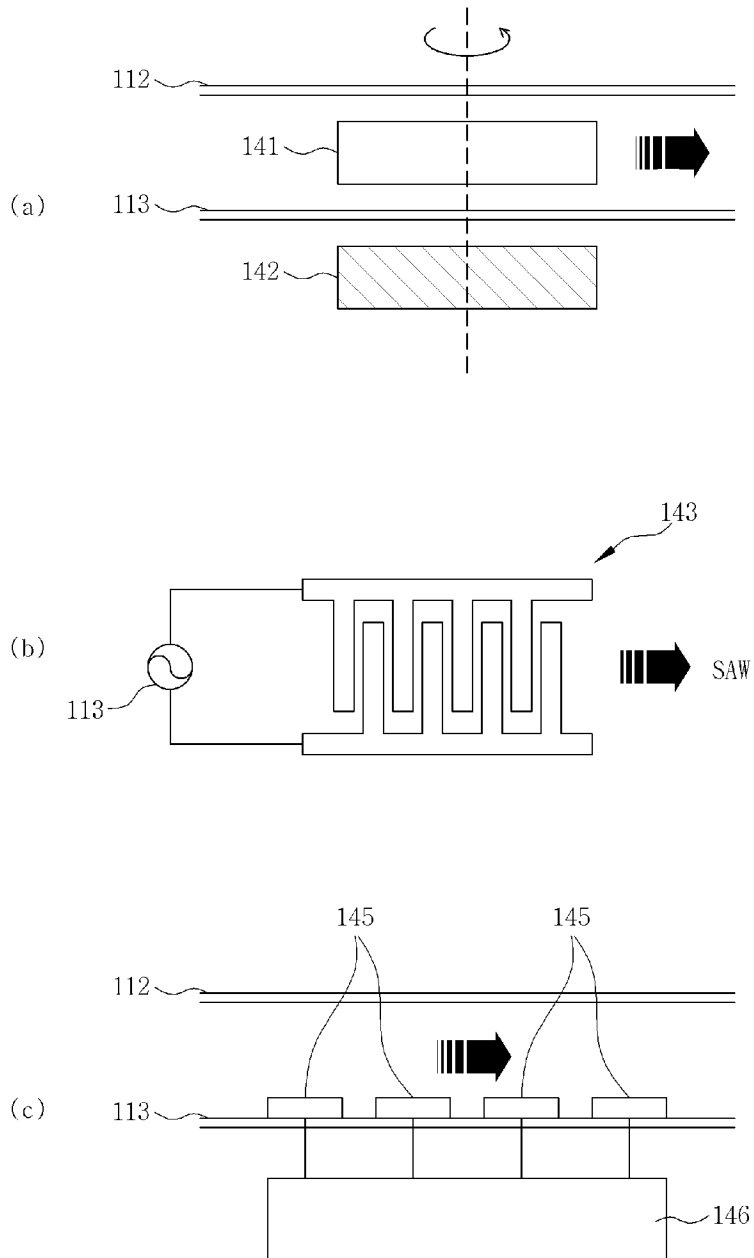
[도2]



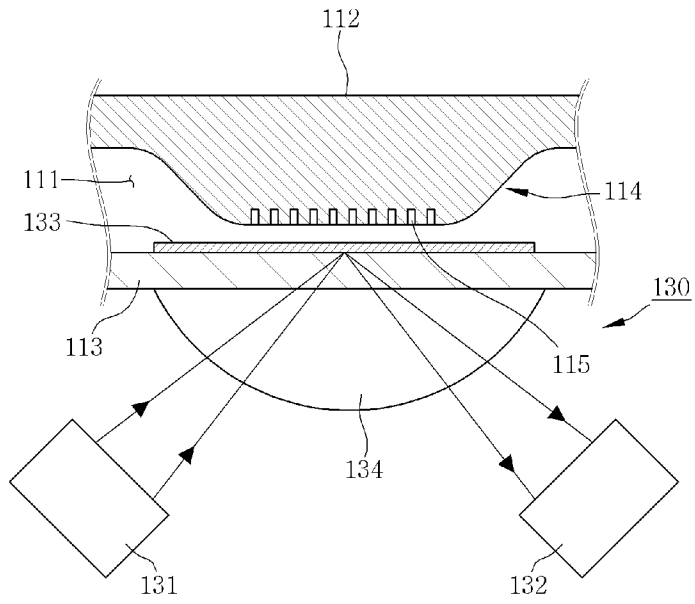
[도3]



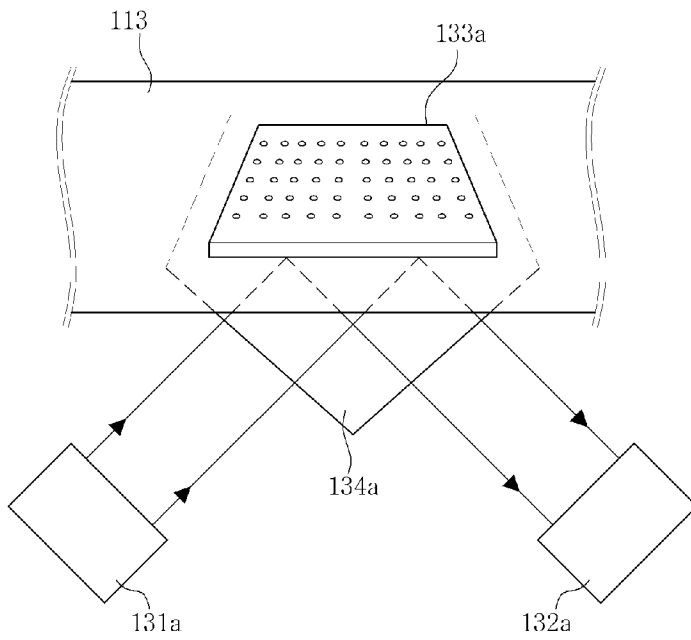
[도4]



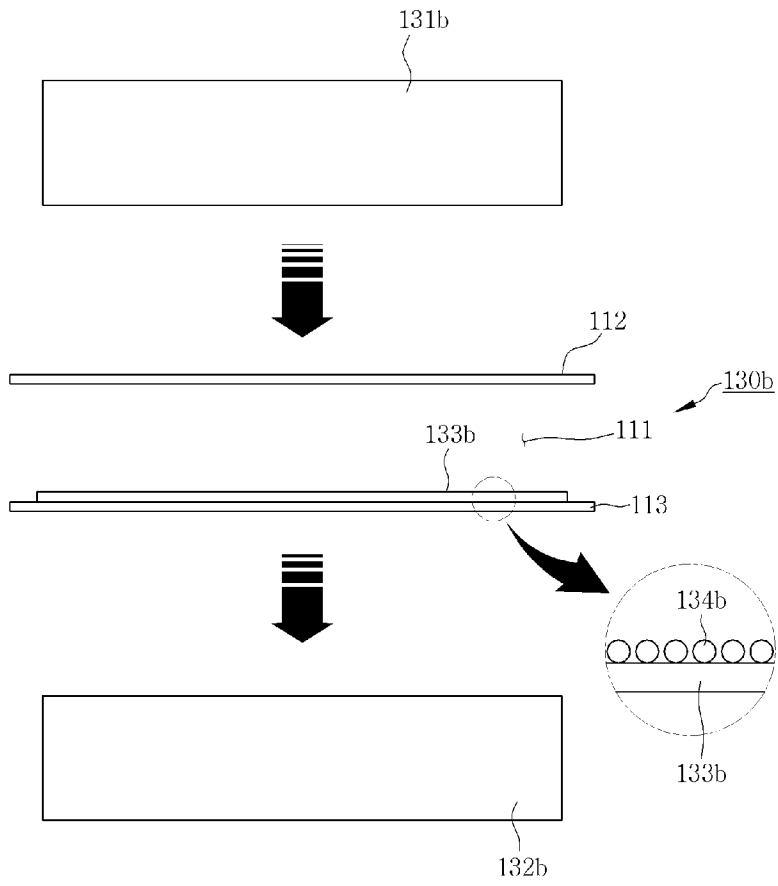
[도5]



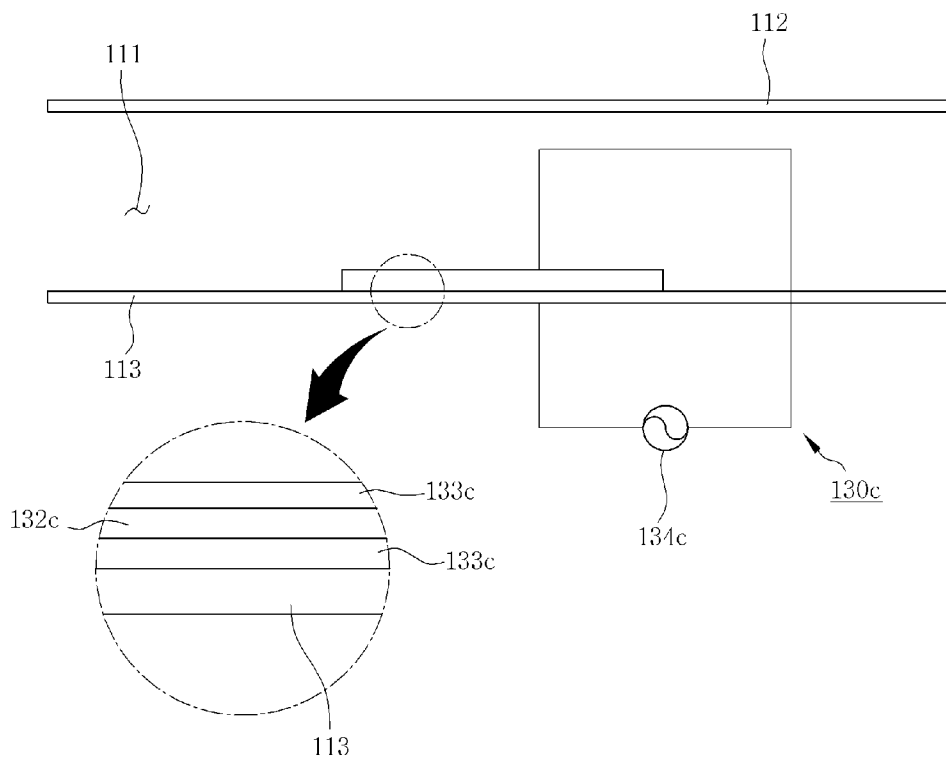
[도6]



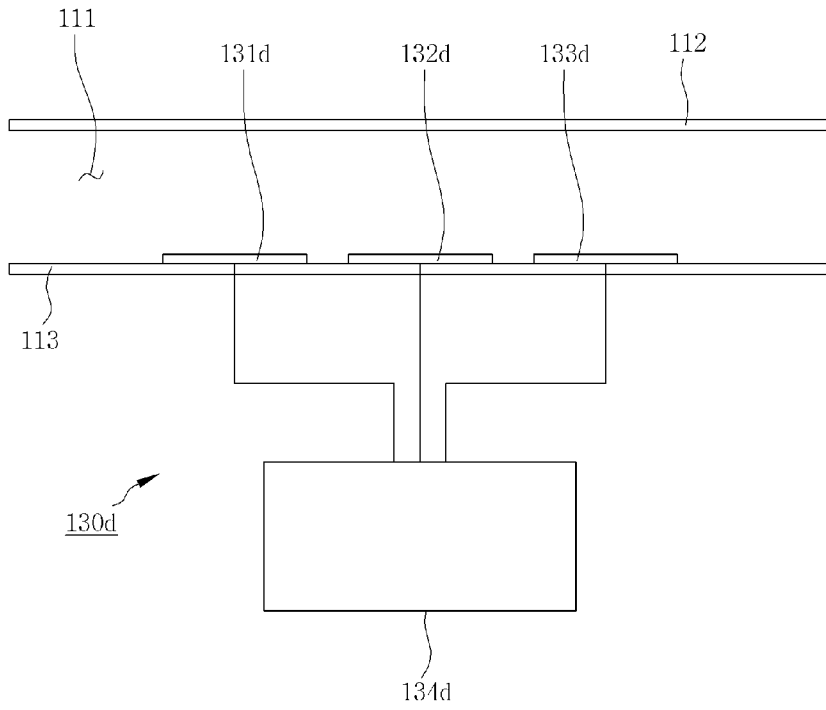
[도7]



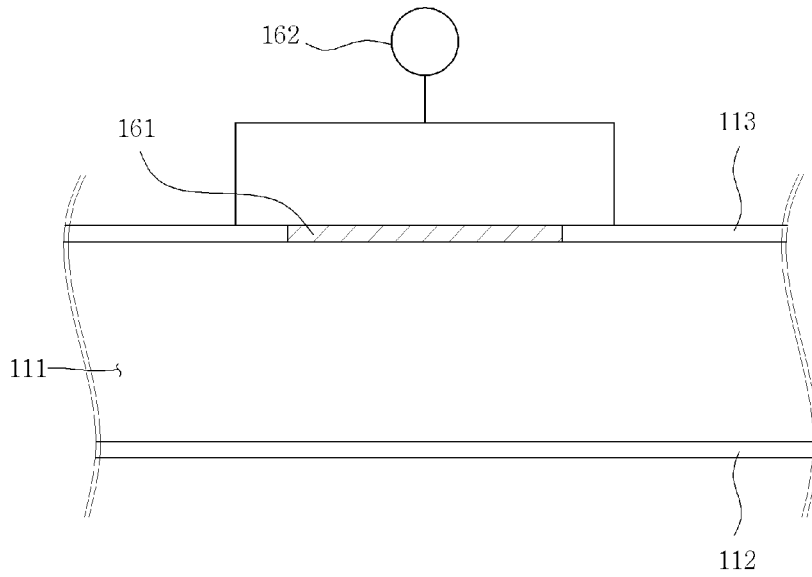
[도8]



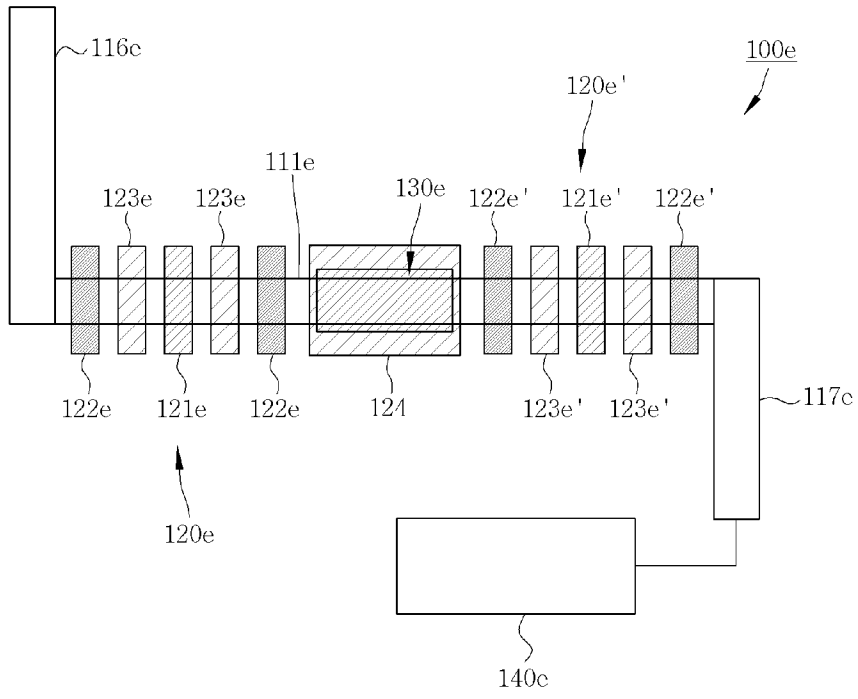
[도9]



[도10]



[도 11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/014981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01L 7/00(2006.01)i, C12Q 1/68(2006.01)i, G01N 21/552(2014.01)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)

B01L 7/00; H01L 27/146; H01L 31/02; G01N 27/30; C12P 19/34; G01N 21/00; C12Q 1/68; G01N 21/552

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) & Keywords: polymerase chain reaction, micro fluid chip, surface, plasmon resonance, fluid flowing part, nucleic acid amplification measurement part, nano plasmonic sensor, QCM sensor, 4-way valve

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002-0127152 A1 (BENETT, W. J. et al.) 12 September 2002 See claims 1, 15, 25; and figures 1-6.	1-24
Y	US 2008-0131939 A1 (ROPER, D. K.) 05 June 2008 See paragraphs [0018], [0041], [0042]; claim 15; and figures 1, 4.	1-24
Y	KR 10-2014-0028430 A (NANOBIOSYS INC. et al.) 10 March 2014 See claim 10.	3,4,12
Y	KR 10-2015-0021620 A (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 03 March 2015 See claims 1-3.	9,11
Y	KR 10-2008-0089834 A (SAMSUNG ELECTRONICS CO., LTD.) 08 October 2008 See claim 13.	10
Y	KR 10-2004-0024704 A (BIOMAEDRAB CO., LTD.) 22 March 2004 See claim 15; and figures 3, 4a, 5a.	14,15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 APRIL 2017 (18.04.2017)

Date of mailing of the international search report

18 APRIL 2017 (18.04.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/014981

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2002-0127152 A1	12/09/2002	US 6586233 B2 WO 02-072267 A1	01/07/2003 19/09/2002
US 2008-0131939 A1	05/06/2008	EP 2029721 A1 EP 2029721 A4 US 7998672 B2 WO 2007-143034 A1	04/03/2009 26/01/2011 16/08/2011 13/12/2007
KR 10-2014-0028430 A	10/03/2014	WO 2014-035163 A1	06/03/2014
KR 10-2015-0021620 A	03/03/2015	KR 10-1529660 B1 US 2015-0053980 A1 US 9240511 B2	22/06/2015 26/02/2015 19/01/2016
KR 10-2008-0089834 A	08/10/2008	KR 10-0873640 B1	12/12/2008
KR 10-2004-0024704 A	22/03/2004	KR 10-0558185 B1 WO 03-025547 A1	10/03/2006 27/03/2003

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
B01L 7/00(2006.01)i, C12Q 1/68(2006.01)i, G01N 21/552(2014.01)i

B. 조사된 분야
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
 B01L 7/00; H01L 27/146; H01L 31/02; G01N 27/30; C12P 19/34; G01N 21/00; C12Q 1/68; G01N 21/552

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: 중합효소 연쇄반응, 미세유체칩, 표면 플라즈몬 공명, 유체 유동 발생부, 핵산 증폭 측정 장치, 나노 플라즈모닉 센서, QCM 센서, 4웨이 밸브

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	US 2002-0127152 A1 (BENETT, W. J. 등) 2002.09.12 청구항 1, 15, 25; 및 도면 1-6 참조.	1-24
Y	US 2008-0131939 A1 (ROPER, D. K.) 2008.06.05 단락 [0018], [0041], [0042]; 청구항 15; 및 도면 1, 4 참조.	1-24
Y	KR 10-2014-0028430 A (나노바이오시스 주식회사 등) 2014.03.10 청구항 10 참조.	3,4,12
Y	KR 10-2015-0021620 A (한국과학기술연구원) 2015.03.03 청구항 1-3 참조.	9,11
Y	KR 10-2008-0089834 A (삼성전자주식회사) 2008.10.08 청구항 13 참조.	10
Y	KR 10-2004-0024704 A (주식회사 바이오메드랩) 2004.03.22 청구항 15; 및 도면 3, 4a, 5a 참조.	14,15

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
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2017년 04월 18일 (18.04.2017)	국제조사보고서 발송일 2017년 04월 18일 (18.04.2017)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 이기철 전화번호 +82-42-481-3353
---	------------------------------------

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2002-0127152 A1	2002/09/12	US 6586233 B2 WO 02-072267 A1	2003/07/01 2002/09/19
US 2008-0131939 A1	2008/06/05	EP 2029721 A1 EP 2029721 A4 US 7998672 B2 WO 2007-143034 A1	2009/03/04 2011/01/26 2011/08/16 2007/12/13
KR 10-2014-0028430 A	2014/03/10	WO 2014-035163 A1	2014/03/06
KR 10-2015-0021620 A	2015/03/03	KR 10-1529660 B1 US 2015-0053980 A1 US 9240511 B2	2015/06/22 2015/02/26 2016/01/19
KR 10-2008-0089834 A	2008/10/08	KR 10-0873640 B1	2008/12/12
KR 10-2004-0024704 A	2004/03/22	KR 10-0558185 B1 WO 03-025547 A1	2006/03/10 2003/03/27