

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 8월 18일 (18.08.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/129894 A1

- (51) 국제특허분류:
G01N 27/30 (2006.01) G01N 27/02 (2006.01)
G01N 27/333 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/001306
- (22) 국제출원일: 2016년 2월 5일 (05.02.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0019579 2015년 2월 9일 (09.02.2015) KR
- (71) 출원인: 광운대학교 산학협력단 (KWANGWOON UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COLLABORATION FOUNDATION) [KR/KR]; 01897 서울시 노원구 광운로 20, Seoul (KR). 한국과학기술연구원 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 황교선 (HWANG, Kyo Seon); 02794 서울시 성북구 월곡로 14길 26, 108동 2002호, Seoul (KR). 김진식 (KIM, Jin Sik); 21994 인천시 연수구 신송로 118번길 6, 109동 601호, Incheon (KR). 김태송 (KIM, Tae Song); 06548 서울시 서초구 신반포로 32, 104동 504호, Seoul (KR). 이정훈 (LEE, Jeong Hoon); 13481 경기도 성남시 분당구 서판교로 29, 923동 501호, Gyeong-

gi-do (KR). 한성일 (HAN, Sung Il); 01891 서울시 노원구 광운로 39-1, B동 101호, Seoul (KR). 유용경 (YOO, Yong Kyung); 01886 서울시 노원구 광운로 86, 207호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 우인 (WOOIN PATENT & LAW FIRM); 06246 서울시 강남구 역삼로 157, 2층 (역삼동, 중평빌딩), Seoul (KR).

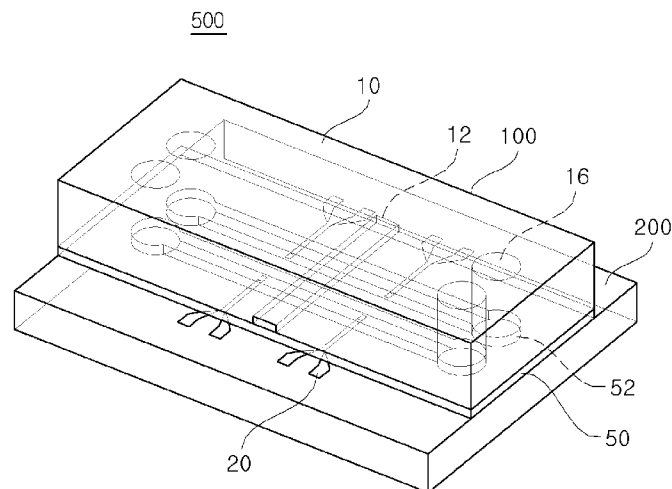
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, 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 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),

[다음 쪽 계속]

(54) Title: BIOMOLECULE CONCENTRATION FUNCTION-INTEGRATED SENSOR AND MANUFACTURING METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 생체분자 농축 기능 일체형 센서 및 그 제조방법



(57) Abstract: The present specification relates to a biomolecule concentration function-integrated sensor. According to one embodiment of the present specification, the sensor comprises: a concentrator comprising a microchannel, a reservoir formed at both ends of the microchannel and accommodating a target material sample, and an ion-selective permeable membrane pattern; and a sensor comprising an interdigitated microelectrode (IME) part, which has a pattern formed on a substrate such that two electrodes are distanced from each other at a predetermined interval while forming a slot together, and allowing the target material, which is concentrated in a predetermined region on the microchannel, to be captured at the slot formed by the two electrodes.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2016/129894 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, **공개:**
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 명세서는 생체분자 농축 기능 일체형 센서에 관한 것으로서, 본 명세서의 일실시예에 따른 센서는 마이크로 채널, 상기 마이크로 채널 양단에 형성된 표적물질 시료를 수용하는 레저버(reservoir) 및 선택적 이온투과막 패턴을 포함하는 농축기 및 두 전극이 상호 슬롯(slot)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 패턴 형성되는 교차전극부를 포함하며, 상기 마이크로 채널상의 소정 영역에 농축된 상기 표적물질이 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬롯에서 포획될 수 있는 감지기를 포함한다.

명세서

발명의 명칭: 생체분자 농축 기능 일체형 센서 및 그 제조방법 기술분야

- [1] 본 명세서는 바이오 센서 및 그 제조방법에 관한 것으로서, 생체분자 농축 기능이 포함된 전기적 미세 센서와 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 현대의학은 단순히 수명을 연장하는 것이 아니라, 건강하게 오래 사는 건강수명의 연장을 실현하는 것을 목적으로 한다. 따라서 미래의학은 치료의학 중심이 아니라, 예방의학(Preventive Medicine), 예측의학(Predictive Medicine), 맞춤의학(Personalized Medicine)의 3P를 구현하는 것으로 패러다임이 변화하고 있다. 이를 구체적으로 실현하기 위해서는 질병의 조기발견 및 조기 치료 등이 매우 중요한 수단이 되고 있으며, 이를 위한 수단으로서 바이오마커(biomarker)에 대한 연구가 매우 활발하게 이루어지고 있다.
- [3] 바이오마커는 정상이나 병적인 상태를 구분할 수 있거나 치료반응을 예측할 수 있고 객관적으로 측정할 수 있는 표지자를 말한다.
- [4] 바이오마커에는 핵산 DNA, RNA(유전자), 단백질, 지방질, 대사물질 등과 그 패턴의 변화 등이 이용되고 있다. 즉, 당뇨병의 진단을 위한 혈중 포도당 같은 간단한 물질부터 글리백의 치료 타겟인 만성골수성백혈병의 BCR-ABL 유전자 융합 같은 유전자 등이 모두 바이오마커에 해당하며 임상에서 실제로 사용하는 바이오마커이다.
- [5] DNA(Deoxyribonucleic Acid)는 핵내에 존재하는 유전자 물질이며, 유전자는 생물체가 생성하는 단백질의 종류를 결정해주는 화학 정보가 저장된 곳이다. 인체를 구성하는 정보들은 DNA를 분석함으로써 파악할 수 있으며, 질병의 예방 및 치료를 위하여 다양한 DNA 분석 기법이 연구 개발 및 활용되고 있다. DNA를 이용하여 질병을 분석하기 위해서는 PCR(Polymerase Chain Reaction)이라는 유전자 증폭기술을 사용하고 있다. PCR은 DNA의 이중나선을 연속적으로 분리시켜 생긴 단일가닥을 새로운 이중나선을 만드는 원본으로 사용하기 위하여 열에 안정한 DNA 중합효소로 가열 및 냉각을 반복하는 것으로서, 우선 DNA에 열을 가하여 2개의 사슬로 나눈다. 이것에 '프라이머(primer)'라고 하는 짧은 DNA를 추가하여 냉각하면 프라이머가 DNA에 결합하게 된다. 이것에 DNA 폴리머라아제(Polymerase)라는 효소를 더하면 프라이머 부분이 출발점이 되어 DNA가 복제된다. 이 '가열 및 냉각'이라고 하는 1사이클로 DNA는 2배가 된다. 이것을 수십 회 반복하면 약 1시간에 DNA는 수십억 배로 불어난다.
- [6] 단백질(protein)은 아미노산(amino acid)이라고 하는 비교적 단순한 분자들이 연결되어 만들어진 복잡한 분자로, 대체적으로 분자량이 매우 큰 편이다. 단백질을 이루고 있는 아미노산에는 약 20 종류가 있는데, 이 아미노산들이

화학결합을 통해 서로 연결되어 폴리펩티드(polypeptide)를 만든다. 이때 아미노산들의 결합을 펩티드결합이라 하며, 이러한 펩티드결합이 여러(poly-)개 존재한다는 뜻에서 폴리펩티드라 부른다. 넓은 의미에서 단백질도 폴리펩티드라 할 수 있으며, 일반적으로는 분자량이 비교적 작으면 폴리펩티드라 하고, 분자량이 매우 크면 단백질이라고 한다. 이와 같은 단백질은 생물체의 몸의 구성하는 대표적인 분자이며, 세포 내의 각종 화학반응의 촉매 역할과 면역(免疫)을 담당하는 물질이다. 단백질은 이처럼 생체를 구성하고 생체내의 반응 및 에너지 대사에 참여하는 매우 중요한 유기물이다.

- [7] 상기와 같은 DNA 또는 단백질을 분석하여 암 또는 질병의 발현 및 진행 정도를 파악할 수 있다. 특히 암 등의 난치병 조기진단과 치료를 위해서는 혈액 속에 들어 있는 단백질 중 정상세포가 암세포로 발전하는 초기 단계에서 미세한 변화를 보이는 지표 단백질을 찾아내는 혈액지문분석 기법이 알려져 있다.
- [8] 혈액지문분석이란, 암의 유무에 따라 인체의 대사 물질들이 변화될 수 있다는데 착안하여, 암환자들의 혈액 내에 존재하는 대사 물질들의 질량분석데이터를 종합적으로 분석해 패턴의 변화추이를 통해 암 발생 여부를 진단하는 기법이다.
- [9] 그러나 현재 소개되어 있는 단백질 분석을 위한 기술 및 소자들은 나노 기술을 이용함으로써 소자의 제작이 어렵고 비교적 고가이어서 보급화 되기 어려운 문제점이 있다. 또한, 단백질 분석 장치에 고감도의 센서가 필요하거나 적은 샘플로는 정확한 분석이 어렵다는 단점이 있다.
- [10] 한편, 일반적인 화학적/생물학적 센서는 동적인 검출범위(dynamic range)를 가지고 있으며, 센서가 가지고 있는 고유한 특성의 검출 한계가 존재한다. 따라서, 일반적인 화학적/생물학적 센서를 통해서 극 저농도의 표적물질을 검출하는 것이 매우 어려우며, 미세한 농도 차이를 구분하는 것도 극히 어렵다는 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 본 발명은 상기한 바와 같은 문제점을 해결하기 위하여 제안된 것으로서, 생체분자 농축 기능이 포함된 바이오 센서와 그 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [12] 또한, 외형적으로는 마이크로 채널을 형성하지만 실질적으로는 선택적 이온투과막을 통해서 마이크로 채널이 나노 채널의 기능을 수행할 수 있는 마이크로 유체 기반 표면전하 제어형 단백질 농축기를 포함하는 바이오 센서를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [13] 또한, 극 저농도의 표적물질을 용이하게 검출할 수 있는 바이오 센서를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [14] 이와 같은 목적을 달성하기 위한, 본 명세서의 제1 실시예에 따른 생체분자 농축 기능 일체형 센서는 마이크로 채널, 상기 마이크로 채널 양단에 형성된 표적물질 시료를 수용하는 레저버(reservoir) 및 선택적 이온투과막 패턴을 포함하는 농축기; 및 두 전극이 상호 슬롯(slot)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 패턴 형성되는 교차전극부를 포함하며, 상기 마이크로 채널상의 소정 영역에 농축된 상기 표적물질이 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬롯에서 포획될 수 있는 감지기;를 포함한다.
- [15] 상기 감지기는 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬롯에 상기 표적물질의 포획을 위한 수용체가 설치되는 것을 특징으로 한다.
- [16] 또한, 상기 농축기는 상기 선택적 이온투과막 패턴과 상기 레저버가 형성된 제1 레이어와, 상기 마이크로 채널이 형성된 제2 레이어를 포함하며, 상기 제1 레이어에 형성된 상기 선택적 이온투과막 패턴은 상기 제2 레이어에 형성된 상기 마이크로 채널과 상호 교접하는 것을 특징으로 한다.
- [17] 또한, 상기 레저버의 양단에는 각각 양전극과 음전극이 연결되어 상기 마이크로 채널 양단에 전위차가 발생될 수 있으며, 상기 전위차에 의해 상기 레저버의 상기 표적물질 시료 중 특정 표적물질이 상기 마이크로 채널을 통과하면서 상기 선택적 이온투과막 전단의 소정 영역에 농축되며, 상기 감지기의 상기 교차전극부는 상기 마이크로 채널의 상기 소정 영역에 대응하여 패턴 형성되는 것을 특징으로 한다.
- [18] 또한, 상기 농축기와 상기 감지기는 전사필름(transfer film)을 통해서 결합되는 것을 특징으로 한다.
- [19] 또한, 상기 감지기는, 상기 두 전극 중 일 전극으로 기설정된 주파수를 갖는 구동주파수 신호를 인가하는 구동신호 인가부; 및 상기 두 전극 중 나머지 전극으로 출력되는 신호를 이용하여 임피던스를 측정하는 임피던스 측정부를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [20] 또한, 상기 감지기는, 상기 두 전극 사이에 전류가 흐르는 채널이 형성되도록 하고, 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬롯에 상기 표적물질의 포획을 위해 설치된 수용체를 보호하기 위한 보호캡이 설치되며, 상기 수용체가 설치되지 않은 상기 보호캡의 내벽 및 상기 두 전극의 표면에 흡착방지층이 코팅되는 것을 특징으로 한다.
- [21] 또한, 상기 감지기의 상기 교차전극부는, 상기 표적물질의 포획이 이루어지지 않는 기준교차전극부와, 상기 두 전극 사이에 설치되는 수용체에 의하여 상기 표적물질의 포획이 이루어지는 신호교차전극부를 포함하고, 상기 감지기는 상기 기준교차전극부와 상기 신호교차전극부 각각의 두 전극 중 하나의 전극에 기설정된 주파수를 갖는 구동 주파수 신호를 각각 인가하는 구동신호 인가부; 상기 기준교차전극부의 두 전극 중 나머지 전극에서 감지되는 신호로부터 상기 기준교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 기준 임피던스로서 측정하는 기준임피던스 측정부; 상기 신호교차전극부의 두 전극 중 나머지 전극에서

감지되는 신호로부터 상기 신호교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 신호 임피던스로서 측정하는 신호임피던스 측정부; 및 상기 기준임피던스 측정부 및 상기 신호임피던스 측정부로부터 상기 기준 임피던스와 상기 신호 임피던스를 각각 입력받아 차동 증폭하는 차동증폭기를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.

[22] 또한, 선택적 이온투과막은 나피온(nafion), polystyrene sulfonate (PSS) 또는 polyallylamine hydrochloride(PAH) 중 하나로 형성될 수 있다.

[23] 이와 같은 목적을 달성하기 위한, 본 명세서의 제2 실시예에 따른 생체분자 농축 기능 일체형 센서는 선택적 이온투과막 패턴과 표적물질 시료를 수용하는 레저버(reservoir)가 형성된 제1 레이어; 양 끝단이 상기 레저버에 연결되는 마이크로 채널이 형성되어 상기 제1 레이어 하단에 상단이 결합되는 제2 레이어; 및 상기 제2 레이어의 하단에 결합되고, 기판 상에 소정 간격 이격되도록 패턴 형성되어 상호 슬롯(Slot)을 형성하는 두 전극으로 구성되어 상기 마이크로 채널의 상기 소정 영역에 대응하는 위치에 배치되는 교차전극부를 구비하는 제3 레이어;를 포함한다.

[24] 이와 같은 목적을 달성하기 위한, 본 명세서의 일 실시예에 따른 생체분자 농축 기능 일체형 센서 제조 방법은 기판(substrate)의 상부면에 마이크로 플로우 패턴닝(microflow patterning) 기법을 이용하여 선택적 이온투과막을 형성하는 단계; 상기 선택적 이온투과막이 형성된 상기 기판의 상부면에 PDMS(polydimethylsiloxane)를 부어서 상기 기판의 상부면으로 PDMS 몰드(mold)를 형성하는 단계; 상기 기판과 상기 PDMS 몰드를 분리하여, 상기 분리된 PDMS 몰드 내부에 상기 선택적 이온투과막이 포함되는 제1 PDMS 층을 형성하는 단계; 상기 제1 PDMS 층에 레저버(reservoir)를 형성하는 단계; 상기 선택적 이온투과막이 노출되는 상기 제1 PDMS 층으로 마이크로 채널이 형성된 제2 PDMS 층을 본딩(bonding)하는 단계; 및 두 전극이 상호 슬롯(Slot)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 전극 패턴을 형성하여 교차전극부를 생성하고, 상기 교차전극부가 생성된 기판을 상기 제2 PDMS 층에 결합하는 단계; 를 포함한다.

[25] 또한, 상기 제1 PDMS 층과 상기 제2 PDMS 층이 접하는 경계면에서는 상기 제1 PDMS 층에 포함된 상기 선택적 이온투과막과 상기 제2 PDMS 층에 포함된 상기 마이크로 채널이 상호 교접하는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[26] 본 명세서의 실시예에 따르면, 생체분자 농축 기능이 일체형으로 포함되는 전기적 미세 센서와 그 제조 방법이 제공되는 효과가 있다.

[27] 또한, 본 명세서의 실시예에 따른 농축 기능 일체형 센서는, 선택적 이온투과가 가능한 물질을 이용하여 이온투과막을 형성함으로써 나노 채널을 사용하지 않더라도 단백질 농축 효율이 매우 우수한 효과가 있다.

[28] 또한, 본 명세서의 실시예에 따른 농축 기능 일체형 센서는, 도전성 입자를

사용하지 않더라도 임피던스 측정을 통해서 생체 물질의 존재 유무 및 그 농도를 정밀하게 검출할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [29] 도 1은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서의 사시도이다.
- [30] 도 2는 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서의 분해 사시도이다.
- [31] 도 3은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 감지기의 전극 패턴을 도시한 도면이다.
- [32] 도 4는 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 감지기의 단면을 도시한 도면이다.
- [33] 도 5는 본 명세서의 일실시예에 따른 차동증폭기가 적용된 감지기의 블록도이다.
- [34] 도 6은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 감지기의 제조 방법을 설명하기 위한 참고도이다.
- [35] 도 7은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 농축기의 제1 레이어 제조 방법을 설명하기 위한 참고도이다.
- [36] 도 8은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 농축기의 제2 레이어 제조 방법을 설명하기 위한 참고도이다.
- [37] 도 9는 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 농축기와 감지기의 결합 과정을 설명하기 위한 참고도이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [38] 이하, 본 발명의 일실시예를 첨부된 도면들을 참조하여 상세히 설명한다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어, 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명은 생략한다.
- [39] 이하에서는 본 발명의 실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서의 구성 및 제조 방법을 관련된 도면을 참조하여 상세히 설명한다.
- [40] 도 1은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서(500)의 사시도이다.
- [41] 도시된 바와 같이, 본 명세서의 일실시예에 따른 센서(500)는 선택적 이온투과막 패턴(12)과 마이크로 채널(52)이 형성된 농축기(100)와, 농축기(100)를 통해서 표적물질이 소정 영역에 농축되면 이를 검출하는 감지기(200)를 포함한다.
- [42] 농축기(100)는 마이크로 채널(52), 마이크로 채널 양단에 형성된 표적물질 시료 레저버(reservoir)(16) 및 선택적 이온투과막 패턴(12)을 포함한다.
- [43] 본 실시예에서의 마이크로 채널(52)의 양 입구에는 각각 분석하고자 하는

단백질 시료가 수용되는 레저버(16)가 형성되며, 레저버(16)에는 각각 외부 전원과 연결될 수 있는 와이어(도시하지 않음)가 형성된다. 와이어를 통해서 레저버(16)에는 각각 음전극과 양전극이 연결되어 선택적 이온투과막(12)을 기준으로 양단에 전위차가 발생된다. 본 발명의 다른 실시예에 따르면 레저버(16)에는 외부 전원과 연결될 수 있도록 박막전극이 구비될 수도 있다.

- [44] 마이크로 채널(52)의 외부의 PDMS(polydimethylsiloxane) 층(10)에 패턴 형성되어 마이크로 채널과 교접하는 선택적 이온투과막(12)은 양성자(proton)를 선택하여 투과시키는 일종의 나노 필터의 역할을 수행한다.
- [45] 감지기(200)는 두개의 전극이 상호 슬롯(Slot)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 패턴 형성되는 교차전극부(20)를 포함하며, 상기 마이크로 채널(52)상의 소정 영역에 농축된 표적물질이 두 전극이 형성하는 슬롯에 배치된 수용체(미도시)에 의해 포획될 수 있다.
- [46] 도 2는 본 명세서의 일실시예에 따른 센서(500)의 분해 사시도이다.
- [47] 도 1을 참조하여 설명한 바와 같이, 본 명세서의 일실시예에 따른 센서(500)는 농축기(100)와 감지기(200)가 결합된 형태이며, 이는 3개의 레이어 구조가 결합된 형태로 구성된다.
- [48] 즉, 농축기(100)는 레저버(16)와 선택적 이온투과막 패턴(12)이 내부에 형성된 제1 레이어(10)와, 마이크로 채널(52)이 형성된 제2 레이어(50)를 포함한다. 또한, 감지기(200)는 제2 레이어(50) 하단으로 결합되는 제3 레이어(200)로서, 두 전극이 상호 슬롯을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 패턴 형성되는 교차전극부(20)가 형성된다.
- [49] 제1 레이어(10) 내부에 패턴 형성되어 제2 레이어(50)의 마이크로 채널(52)과 교접하는 선택적 이온투과막(12)은 양성자(proton)를 선택하여 투과시키는 일종의 나노 필터의 역할을 수행한다. 예를 들면, 선택적 이온투과막(12)이 나피온(nafion)으로 구현되는 경우, 나피온의 화학 구조 중 SO₃⁻ 로 인해서 H⁺ 이온이 호핑(hopping) 및 비히클 기전(vehicle mechanism)(K. -D. Kreuer, Chem. Mater. 1996, 8, 610-641)에 의하여 선택적으로 빠르게 투과되도록 한다. 따라서, 상기 선택적 이온 투과막(12)은 마이크로 채널(52)이 실질적으로 나노채널의 역할을 수행하도록 하는 기능을 부여하며, 나노채널의 양전극을 향한 전단부에 분석하고자 하는 단백질 물질들이 매우 빠른 시간에 효율적으로 농축될 수 있도록 한다. 본 발명은 마이크로 크기의 채널(52) 상부면에 선택적 이온투과 물질이 패터닝 된 PDMS층(10)이 배치되도록 소자를 구성함으로써, 선택적 이온투과막(12)의 형상 제한을 최소화하면서 비교적 손쉽게 소자를 제작할 수 있다. 또한, 외형적으로는 마이크로 채널(52)을 형성하지만 실질적으로는 선택적 이온투과막(12)을 통해서 마이크로 채널(52)이 나노 채널의 기능을 수행하는 것을 주요한 특징으로 한다.
- [50] 상기와 같은 마이크로 채널(52)에 혈액 샘플이 투입되면 선택적 이온투과막(12)의 표면과 혈액 유체가 접촉되어 둘 사이에 서로 다른 성질의

유도 전하가 발생한다. 이와 같이 유체 내에 발생한 유도 전하들이 존재하는 특정한 층을 전기 이중층(EDL: Electric Double Layer)이라고 한다. 이때 마이크로 채널(52) 양단으로 전기장을 걸어주면, 유체내에 존재하는 이온들이 이온들의 전기적 성질과 반대인 전극쪽으로 이끌리게 된다. 이와 같이 이온들이 전기적 성질에 따라서 마이크로 채널(52) 내에서 움직이면서 점성력에 의해 유체 입자들을 같이 이끌고 가게 된다. 따라서 전체적인 유체의 유동이 발생하게 되며, 이와 같은 유체의 이동현상을 전기삼투(EOF: electro-osmosis flow)라고 하고, 이온의 움직임을 전기영동(EP: electrophoresis) 이라 한다.

[51] 상기와 같은, 전기영동(Capillary electrophoresis) 및 전기삼투(electro-osmosis)의 특성은 나노채널 근처에서 그 특성이 달라지며 나노채널 혹은 선택적 이온 투과막(12) 근처에서 이온 농도 분극(ion concentration polarization)이 발생하여 나노채널을 기준으로 음극쪽에는 이온 농축(enrichment)이 양극쪽에서는 이온 결핍(depletion)이 발생하게 된다. 이때, 결핍된 낮은 이온농도와 그에 따른 높은 전기장에 의해 결핍 영역(depletion zone)이 전하(charge)를 띤 단백질에 대해 일종의 전기적 장벽(electric barrier)으로 작용을 하게 된다. 그 결과 단백질은 결핍 영역을 통과하지 못하고 그 앞에 농축된다.

[52] 마이크로 채널(52)이 형성된 제2 레이어(50) 하단으로 결합되는 제3 레이어는 표적물질의 농도를 검출하는 감지기(200)의 기능을 수행한다. 감지기(200)는 기관 상에 기설정된 전극 패턴을 형성하고 표적물질의 포획을 위한 수용체(receptor)가 전극 사이에 배치되어 화합물질 또는 생물학적 표적물질과 반응하도록 하고, 수용체의 변화를 감지하여 전기적 신호로 변환해주는 변환기(transducer)를 포함하여 구성될 수 있다.

[53] 감지기(200)의 상세 구성은 이하 도면을 참조하여 상세히 설명한다.

[54] 도 3은 본 명세서의 일실시예에 따른 감지기(200)의 전극 패턴(20)을 도시한 도면이고, 도 4는 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 감지기(200)의 단면을 도시한 도면이다.

[55] 도시된 바와 같이, 기관(60) 상에 교차전극부(20)가 설치되어 이루어진다. 교차전극부(interdigitated microelectrode part, IME part, 20)는 빗 모양을 하는 두 전극(21, 22)이 소정간격 이격되어 서로 엇갈리게 맞물리는 형태로 설치된다.

[56] 이때, 두 전극(21, 22) 사이의 임피던스는 다음 수학식 1과 같이 정리된다.

[57] [수학식 1]

$$[58] \quad Z = R + jX$$

$$[59] \quad = R + j(X_L - X_C)$$

$$[60] \quad = R - jX_C$$

$$[61] \quad = R - j(1/wC)$$

[62] 수학식 1에서, Z는 임피던스(impedance), R은 저항(resistance), X는 리액턴스(reactance), C는 정전용량(capacitance), w는 각주파수(angular frequency)이다. 리액턴스 X는 인덕터 성분인 X_L 과 커패시터 성분인 X_C

- 나뉘는데, 두 전극(21, 22) 사이는 전기적으로 직접 연결되어 있지 않기 때문에 인덕터 성분(XL)은 무시될 수 있어 커패시터 성분(XC)만 존재한다고 볼 수 있다.
- [63] 도 4를 참조하면, 두 전극(21, 22) 사이의 공간에 표적(target) 생체물질(32)에 특이적으로 반응하는 수용체(주로 항체, 압타머 등)(31)를 고정하고 표적 생체물질(32)이 수용체(31)에 반응했을 때의 두 전극(21, 22) 사이에서의 임피던스 변화를 확인하면 표적 생체물질(32)의 정량분석이 가능하다.
- [64] 즉, 전극(21, 22) 사이에 설치된 수용체(31)와 표적 생체물질(32)이 특이결합을 하게 되면 두 전극(21, 22) 사이에 존재하던 물(혹은 버퍼용액, 혈청, 혈액 등)을 밀어내고 표적 생체물질(32)이 위치하게 되므로 저항이 증가하게 된다. 또한, 리액턴스는 유전율이 물(혹은 버퍼용액, 혈청, 혈액 등)보다 작은 표적 생체물질(32)의 성질에 의해서 정전용량(C)의 값이 감소하게 되어 인덕터 성분(XC)의 값이 커지고 따라서 -XC 값은 감소하게 된다. 이러한 임피던스(저항과 리액턴스)의 변화량을 확인하여 표적 생체물질(32)의 양을 정확하게 검출 할 수 있다.
- [65] 감지기(200)에서 교차전극부(20)의 전극(21, 22) 사이의 임피던스는 2개의 전극(21, 22) 중 하나의 전극(21)으로 기설정된 구동주파수를 갖는 구동주파수 신호를 인가하고, 구동주파수 신호가 인가되지 않은 나머지 전극(22)으로부터 출력되는 신호를 분석하여 측정할 수 있다.
- [66] 다만, 상기한 바와 같이, 인덕터 성분은 무시되고 커패시터 성분의 리액턴스만 주로 고려될 경우에는, 감지기(200)에 인가되는 구동주파수 신호의 주파수가 높아야 임피던스의 변화를 확인하기가 용이하고, 주파수가 낮으면 감지되는 신호의 변화가 미미하여 그 변화를 확인하기가 어려운 것이 일반적이다. 따라서 미량의 표적 생체물질(32)을 검출하기 위해서는 높은 주파수의 구동주파수 신호를 사용할 수밖에 없다.
- [67] 그러나 구동주파수 신호의 주파수가 높으면, 특이적으로 결합된 표적 생체물질(32)의 상부 공간, 즉 도4에 도시된 A채널(A)를 통해서 전류가 주로 흐르게 되어, 표적 생체물질(32)의 검출이 제대로 이루어지지 않게 된다. 뿐만 아니라 주파수가 높으면, 표적 생체물질(32)이 고주파에 의해 손상되어 제대로 검출되지 않을 우려가 있다.
- [68] 따라서, 표적 생체물질(32)의 검출이 정확하게 이루어지기 위해서는 전류가 B채널(B)을 통해서 흐르는 것이 바람직하므로, 본 명세서의 실시예에서는 전류가 채널 B를 통해서 흐를 수 있도록 대략 10Hz ~100Hz의 구동주파수 신호를 사용하는 것을 특징으로 한다. 이와 같이 낮은 주파수의 구동주파수 신호를 사용할 경우에는, 주파수가 낮기 때문에 표적 생체물질(32)이 손상되는 것도 방지될 수 있다. 물론, 이 경우 구동주파수 신호의 주파수가 낮기 때문에 B채널(B)에서의 미세 임피던스 변화를 검출하기 어렵다는 단점이 있지만, 이러한 단점은 후술하는 바와 같이 차동증폭기를 이용하여 극복할 수 있다.
- [69] 본 명세서의 실시예에서와 같이 10Hz ~100Hz의 낮은 구동주파수 신호를

사용하면서 채널 B 상에 있는 생체물질(32)을 검출하고자 하는 경우에는 두 전극(21, 22)의 간극이 대략 3~7 μm 인 것이 바람직하다. 왜냐하면, 간극이 3 μm 보다 작으면 검출신호의 편차가 너무 커서 신뢰성 있는 테스트가 이루어지 못하고, 간극이 너무 커서 7 μm 보다 크면 민감도가 떨어져서 소량의 생체물질(32)을 검출하는데 부족함이 있기 때문이다. 편차와 민감도를 고려할 때에는 5 μm 인 경우가 가장 바람직하다.

- [70] 도 5는 본 명세서의 일실시예에 따른 차동증폭기가 적용된 센서의 블록도이다.
- [71] 도 5를 참조하면, 기판(60) 상에 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220)가 설치되며, 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220) 각각은 도 3의 교차전극부(20)와 같이 빗 모양을 하는 두 전극(21, 22)이 소정간격 이격되어 서로 엇갈리게 맞물리는 형태로 배치된다.
- [72] 신호교차전극부(120)에서는 두 전극(21, 22) 사이에 설치되는 수용체(31)에 의하여 표적 생체물질(32)의 포획이 이루어지는 반면에 기준교차전극부(220)에서는 이러한 포획이 이루어지지 않는다. 즉, 신호교차전극부(120)는 상기 농축기(100)의 마이크로 채널(52)의 선택적 이온투과막(12) 전단의 소정 영역에 특정 표적물질이 농축되는 영역에 전극 패턴이 형성되도록 하고, 기준교차전극부(220)는 상기 마이크로 채널(52)의 표적물질이 농축되지 않는 영역에 위치하도록 패턴이 형성된다.
- [73] 따라서, 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220) 모두에 수용체(31)를 설치한 후에 신호교차전극부(120)에만 표적 생체물질(32)을 제공함으로써 이루어질 수 있다.
- [74] 또는, 신호교차전극부(120)에만 수용체(31)를 설치하고 기준교차전극부(220)에는 수용체(31)를 설치하지 아니하며, 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220) 모두에 표적 생체물질(32)을 제공함으로써 결과적으로 표적물질의 포획이 신호교차전극부(120)에서만 가능하도록 함으로써 이루어질 수도 있다.
- [75] 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220) 각각의 2개의 전극(21, 22) 중 하나의 전극(21)에는 구동신호 인가부(1)를 통하여 구동주파수가 인가된다. 그리고 신호임피던스 측정부(125)는 신호교차전극부(120)의 나머지 전극(22)을 통해 인가되는 신호를 인가받아 신호교차전극부(120)의 임피던스를 신호임피던스로서 측정한다. 또한 기준임피던스 측정부(225)는 기준교차전극부(220)의 나머지 전극(22)을 통해 인가되는 신호를 인가받아 기준교차전극부(220)의 임피던스를 기준임피던스로서 측정한다.
- [76] 따라서 신호임피던스는 두 전극(21, 22) 사이에서 표적 생체물질(32)이 포획되는 경우에 대한 두 전극(21, 22) 사이의 임피던스가 될 것이고, 기준임피던스는 두 전극(21, 22) 사이에서 표적 생체물질(32)이 포획되지 않는 경우에 대한 두 전극(21, 22) 사이의 임피던스가 될 것이다.
- [77] 차동증폭기(300)는 상기 신호임피던스와 기준임피던스를 각각 입력받아 상기

신호임피던스를 차동증폭하면서 결과신호를 출력한다.

- [78] 도 3에서 설명한 바와 같이 차동증폭 없이 교차전극부(20)만을 사용하는 경우, 10Hz ~ 100Hz의 낮은 주파수 범위의 구동주파수 신호에 대해 B 채널(B)에서의 임피던스 변화가 미미하여 미소량의 표적 생체물질(32)를 검출하기 어렵다. 그에 비해 도 5에서와 같이, 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220)를 두어 기준교차전극부(220)의 임피던스를 기준으로 하여 신호교차전극부(120)의 임피던스를 차동증폭하면, 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220) 사이의 임피던스 차이가 명확하게 나타나기 때문에 표적 생체물질(32)이 미량이더라도 그 양을 정량적으로 정밀하게 검출할 수 있게 된다.
- [79] 도 6은 본 명세서의 일실시예에 따른 감지기(200)의 제조 과정을 설명하기 위한 참고도이다.
- [80] 우선, 도 6(a)에 도시된 바와 같이, 실리콘 기판(60) 상에 열산화법(thermal oxidation)으로 500nm 두께의 실리콘 산화막(SiO₂, 61)을 형성한 후, 실리콘 산화막(61) 상에 스퍼터링(sputtering)법으로 티타늄(Ti) 30nm, 백금(Pt) 150nm를 순차적으로 적층하여 금속층(20a)을 형성한다. 티타늄(Ti)층은 백금(Pt)층과 실리콘 산화막(11)의 결합력을 증가시키기 위한 접착층(adhesion layer)로서 사용된 것이다. 그 다음에 금속층(20a) 상에 감광막을 도포하고 포토리소그래프 공정으로 상기 감광막을 패터닝하여 감광막 패턴(40)을 형성한다.
- [81] 이어서, 도 6(b)에 도시된 바와 같이, 감광막 패턴(40)을 식각 마스크로 하여 실리콘 산화막(61)이 노출될 때까지 ICP-RIE(inductively coupled plasma reactive ion etcher)를 이용하여 금속층(20a)을 식각하여 두 전극(21, 22)을 형성한 후, 도 6(c)에 도시된 바와 같이 감광막 패턴(40)을 제거한다.
- [82] 이와 같이 형성된 전극 패턴을 이용한 표적 생체물질(32)의 특이적 결합은 다음과 같이 이루어진다.
- [83] 도 6(d)에 도시된 바와 같이, 두 전극(21, 22) 사이의 실리콘 산화막(61) 표면에 베타아밀로이드 항체를 선택적으로 고정하기 위한 연결분자층(33)으로서 Calixcrown SAM(Self-Assembled Monolayer)을 형성한 후에, 연결분자층(33)에 수용체(31)로서 베타아밀로이드 항체를 고정시킨다. 그러면 도 6(e)에서와 같이 표적 생체물질(32)인 베타아밀로이드가 수용체(31)에 선택적으로 특이 결합된다.
- [84] 도 6(e)에서와 같이 표적 생체물질(32)이 특이적으로 결합되는 영역이 외부에 완전 노출되어 버리면 검출 에러가 발생할 수 있으므로 이 부분을 덮어줄 필요가 있다. 이를 위해 두 전극(21, 22)이 채널 안에 놓이도록 두 전극(21, 22) 상에 보호캡(도시하지 않음)이 설치되는 것이 바람직하다. 보호캡에 의한 채널은 시료가 특이 결합 영역으로 유입되는 것을 도와주는 역할도 한다. 보호캡은 PDMS(Polydimethylsiloxane) 재질의 것을 사용하는 것이 바람직하다.
- [85] 여러 성분이 포함되어 있는 시료를 채널 내에 투입하면 수용체(31)에 특이 반응하는 표적 생체물질(32) 만이 수용체(31)에 결합된다. 위의 경우 표적

생체물질(32)이 베타아밀로이드가 될 것이다. 이 때, 베타아밀로이드 이외의 다른 물질들이 채널 내의 다른 부분에 비특이적으로 결합되어 버리는 것은 바람직하지 않으므로 이를 방지하기 위하여, 수용체(31)가 고정된 부분을 제외한 보호캡 내벽 및 전극(21, 22)의 표면에 흡착방지층(도시하지 않음)이 코팅되는 것이 바람직하다. 여기서의 흡착방지층은 BSA (Bovine Serum Albumin)으로 이루어지는 것이 바람직하다.

- [86] 상기와 같이 감지기(200)를 구성함으로써, 종래와 같이 도전성 입자를 사용하지 않고서도 임피던스 측정을 통해서 생체 물질의 존재 유무 및 그 농도를 정밀하게 검출할 수 있다. 또한 표적 생체물질(32)이 변성 또는 손상되지 않도록 10Hz ~100Hz의 낮은 주파수를 사용하면서도 정밀 검출이 이루어질 수 있다는 장점이 있다. 그리고 차동증폭기(300)를 이용함으로써 소량의 생체물질에 대해서도 정밀 검출이 가능하다는 장점이 있다.
- [87] 도 7은 본 명세서의 일실시예에 따른 농축기의 제1 레이어 제조 과정을 설명하기 위한 참고도이다.
- [88] 우선, 도 7(a)에 도시된 바와 같이 소정의 두께와 면적을 갖는 사각 형상의 기판(substrate)(11)을 형성한다. 상기 기판(11)은 글래스 기판, PC(Polycarbonate) 또는 PDMS(polydimethylsiloxane) 등의 플라스틱 기판, 또는 실리콘 기판 등으로 형성될 수 있다. 상기 기판의 상부는 표면에 테플론(Teflon) 등을 이용하여 표면 처리하는 것이 바람직하다.
- [89] 이후, 도 7(b)에 도시된 바와 같이, 테플론 처리된 기판(11)의 상부면에 마이크로플로우 패터닝 기법(microflow patterning method)를 이용하여 선택적 이온 투과가 가능한 permselective membrane(12)을 형성한다. 상기 permselective membrane(12)은 특정 이온을 선택적으로 투과시키는 막으로써 이하에서는 선택적 이온투과막(12)으로 칭한다. 선택적 이온투과막(12)은 선택적 이온 투과가 가능한 물질로 형성되며, 대표적으로 나피온(nafion)이 사용된다. 그러나 본 명세서에서는 나피온 이외에도 polystyrene sulfonate (PSS), polyallylamine hydrochloride (PAH) 등의 고분자 전해질(polyelectrolyte)을 적용할 수도 있으며, 본 발명에서는 이에 한정되지 아니하며 선택적으로 이온 투과가 가능한 물질이라면 어떠한 것을 적용하더라도 무방하다.
- [90] 도 7(b)에 도시된 바와 같이, 기판(11) 상부면에 패터닝 형성된 선택적 이온투과막(12)은 microflow patterning 기법을 통해서 소정의 두께와 길이를 갖는 나피온 멤브레인(12)으로 형성되며 수백나노에서 수십 마이크로미터의 두께를 갖도록 형성될 수 있다. 선택적 이온투과막(12)을 본 실시예와 같은 microflow patterning 기법을 사용하지 않고 기판(11) 상부면에 본딩(bonding) 기법으로 형성할 수도 있으나, 이 경우에는 불완전한 본딩으로 인한 리크(leak)가 발생될 수 있다.
- [91] 본 명세서의 일실시예에 따르면, 선택적 이온투과막(12)은 대략 폭이 500 μ m이며, 높이는 50 μ m로 형성될 수 있다.

- [92] 한편, 본 명세서의 다른 실시예에 따르면, 선택적 이온투과막(12)의 표면으로 SiO₂ 등의 산화물(Oxide)을 증착하여 옥사이드층을 형성할 수도 있다. 또한, 선택적 이온투과막(12)의 표면에 산화물이 증착된 후, 상기 산화물의 표면에 금속(metal)을 증착할 수도 있다. 금속은 Au, Pt 등을 이용하여 산화물의 표면에 증착될 수 있다. 증착된 금속막 또는 금속층은 전극의 역할을 하며, 나피온 멤브레인을 통과하는 이온의 양을 조절하거나 또는 나피온 멤브레인의 surface-potential 및 zeta-potential을 조절하는 역할을 한다. 따라서, 기관(11)의 상부면에는 각각 선택적 이온투과막(12), 옥사이드층(도시하지 않음) 및 금속층(도시하지 않음)이 순서대로 패턴 형성될 수도 있다.
- [93] 또한, PDMS층(10)의 양측 표면에는 금속박막층의 일부가 외부로 노출되도록 전극 패턴이 형성됨으로써 전하(charge)가 금속층으로 공급 혹은 소진될 수 있다. 예를 들어 전극 패턴을 통하여 전하(charge)가 소진됨으로써, 금속층 내부에는 음전하(negative charge)가 형성된다. 한편, 금속층과 접하고 있는 oxide층에는 이와 반대로 양전하(positive charge)가 형성되고, 반대쪽인 선택적 이온투과막(12) 표면과 접하고 있는 oxide층에는 음전하(negative charge)가 형성되는 특성을 띠게 된다. 이러한 oxide표면의 음전하를 보정하여 전기적중성을 유지하기 위해서 선택적 이온투과막은 유체내에 양이온을 더 많이 보유하게 된다. 이와 같이, 금속층에 가해지는 소스(source)의 특성에 따라서 유전체층(즉, oxide)의 surface-potential과 제타 포텐셜(zeta-potential)을 조절하는 것이 가능하며, 결과적으로 선택적 이온투과막을 통과하는 이온의 양을 조절할 수 있다. 선택적 이온투과막을 통과하는 이온의 양은 이온 농도 분극현상의 세기에 직접적으로 연관되며, 이를 조절함으로써 농축정도를 조절할 수 있게 된다. 여기서 제타 포텐셜은 대전된 입자표면에 붙어 있는 불가동수분과 입자로부터 쉽게 떨어져 나갈 수 있는 가동수분의 확산 이중층에서의 양전하 밀도차이에서 유래되는 전기역학적인 전위차를 말한다. 일반적으로 외부에서 전장을 가하면 콜로이드 입자는 그 표면전위의 부호와 반대방향으로 영동(이동)하게 되는데, 이때의 입자이동속도를 가해준 전장의 세기와 유체역학적인 효과(용매의 점도, 유전율 등)를 고려하여 계산되는 것이 제타 포텐셜이다.
- [94] 이후, 도 7(C)에 도시된 바와 같이, 선택적 이온투과막(12)이 패턴 형성된 기관(11)의 상부면에 PDMS(polydimethylsiloxane)를 부어서 PDMS 몰드(mold)(10)를 형성한다. 본 실시예에서는 PDMS를 이용하여 몰드(10)를 형성하는 것을 설명하였으나, 본 발명에서는 PDMS 이외에도 PD, PC 등의 폴리머(polymer)를 부어서 선택적 이온투과막(12)이 패턴 형성된 기관(11)의 상부면에 몰드(mold)(10)를 형성하는 것도 가능하다.
- [95] 이후, 그래핀 패터닝(graphene patterning) 기법을 통하여 기관(11)과 PDMS 몰딩 레이어(10)를 분리하면, PDMS 내부에 선택적 이온투과막(12)이 포함되는 PDMS 층(10)이 형성된다. 선택적 이온투과막(12)이 기관(11) 상부에서 분리되어 PDMS

층(10) 내부로 손쉽게 포함되도록 하기 위해서는 앞서 설명한 바와 같이 기관(11)의 상부 표면에 테플론(Teflon) 등을 이용하여 표면 처리하는 것이 바람직하다.

- [96] 이후, PDMS 층(10)에 분석하고자 하는 표적물질(예를 들면, 단백질) 시료가 수용되는 레저버(reservoir)(16)가 형성되며, 레저버(16)에는 각각 외부 전원과 연결될 수 있는 와이어(도시하지 않음)가 형성된다. 와이어를 통해서 레저버에는 각각 음전극과 양전극이 연결되어 상기 선택적 이온 투과막(12)을 기준으로 양단에 전위차가 발생된다. 본 발명의 다른 실시예에 따르면 레저버에는 외부 전원과 연결될 수 있도록 박막전극이 구비될 수도 있다.
- [97] 이후, 선택적 이온 투과막(12)과 접하면서 레저버(16)와 연결되는 마이크로 채널이 형성된 제2 레이어(50)를 형성하여 제1 레이어와 본딩한다.
- [98] 도 8은 본 명세서의 일실시예에 따른 농축기(100)의 제2 레이어 제조 과정을 설명하기 위한 참고도이다.
- [99] 우선, 도 8(a)에 도시된 바와 같이, 소정의 두께와 면적을 갖는 사각 형상의 기관(substrate)(51) 상부면에 얇은 필름 형태의 PDMS(53)를 침착(deposition)시킨다.
- [100] 그리고, 도 8(b)에 도시된 바와 같이, 전사필름(transfer film)(55)을 PDMS(53)에 부착한다.
- [101] 이후, 도 8(c)와 같이 전사필름(55)이 부착된 PDMS 층(53)을 기관(51)에서 분리한다.
- [102] 그리고, PDMS 층 내부에 마이크로 채널(52)을 형성한다. 상기 마이크로 채널(52)의 양 끝단은 제1 레이어에 형성된 레저버(16)가 각각 연결되도록 하며, 제1 레이어의 내부에 형성된 선택적 이온투과막(12)과 마이크로 채널(52)이 교접하도록 형성된다. 본 명세서의 일실시예에 따르면, 상기 마이크로 채널(52)은 폭이 대략 100 μ m이며, 두께가 대략 50 μ m 정도로 형성될 수 있다.
- [103] 도 9는 본 명세서의 일실시예에 따른 농축기(100)와 감지기(200)의 결합 과정을 설명하기 위한 참고도이다.
- [104] 앞서 도 7을 참조하여 설명한 제1 레이어(10)와, 도 8을 참조하여 설명한 제2 레이어(50)와, 도 6을 참조하여 설명한 제3 레이어(즉, 감지기)(200)가 순차적으로 레이어 본딩 및 결합되어 본 명세서의 센서(500)가 형성된다.
- [105] 우선, 도 9(a)와 같이, 제1 레이어(10)의 선택적 이온투과막(12)이 형성된 면과 제2 레이어(50)의 PDMS 층을 본딩하여, 도 9(b)와 같이 제1 레이어(10) 및 제2 레이어(50)를 결합한다. 이때, 제2 레이어(50)의 전사필름(55)은 제3 레이어와 결합되도록 하부면으로 향하도록 결합한다.
- [106] 그리고, 도 9(c)와 같이, 제2 레이어(50)의 전사필름(55)을 벗겨내고 그 하부면으로 제3 레이어(200)를 결합하여, 도 9(d)와 같이 농축기(100)와 감지기(200)가 결합된 형태의 소자를 완성한다.
- [107] 통상 기관(칩) 또는 레이어의 결합시 열 또는 플라즈마와 같은 에너지를 가하여

결합하는 것이 일반적이다. 그러나, 농축기와 감지기를 열 또는 에너지를 가하여 결합할 경우에는 수용체가 손상될 수 있으므로 본 실시예에서는 열 또는 에너지를 가하지 아니하고 농축기와 감지기를 결합하는 것을 특징으로 한다.

[108] 한편, 상기 센서(500)는 제3 레이어의 두 전극 사이에 구동주파수 신호를 인가하는 구동신호 인가부와, 제3 레이어의 두 전극 사이의 임피던스를 측정하는 임피던스 측정부가 더 포함될 수 있다.

[109] 본 발명의 명세서에 개시된 실시예들은 본 발명을 한정하는 것이 아니다. 본 발명의 범위는 아래의 특허청구범위에 의해 해석되어야 하며, 그와 균등한 범위 내에 있는 모든 기술도 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석해야 할 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 마이크로 채널, 상기 마이크로 채널 양단에 형성된 표적물질 시료를 수용하는 레저버(reservoir) 및 선택적 이온투과막 패턴을 포함하는 농축기; 및
두 전극이 상호 슬롯(slot)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 패턴 형성되는 교차전극부를 포함하며, 상기 마이크로 채널상의 소정 영역에 농축된 상기 표적물질이 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬롯에서 포획될 수 있는 감지기를 포함하는 센서.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 감지기는,
상기 두 전극이 형성하는 상기 슬롯에 상기 표적물질의 포획을 위한 수용체가 설치되는 것을 특징으로 하는 센서.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 농축기는,
상기 선택적 이온투과막 패턴과 상기 레저버가 형성된 제1 레이어와,
상기 마이크로 채널이 형성된 제2 레이어를 포함하며,
상기 제1 레이어에 형성된 상기 선택적 이온투과막 패턴은 상기 제2 레이어에 형성된 상기 마이크로 채널과 상호 교접하는 것을 특징으로 하는 센서.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 레저버의 양단에는 각각 양전극과 음전극이 연결되어 상기 마이크로 채널 양단에 전위차가 발생될 수 있으며,
상기 전위차에 의해 상기 레저버의 상기 표적물질 시료 중 특정 표적물질이 상기 마이크로 채널을 통과하면서 상기 선택적 이온투과막 전단의 소정 영역에 농축되며,
상기 감지기의 상기 교차전극부는 상기 마이크로 채널의 상기 소정 영역에 대응하여 패턴 형성되는 것을 특징으로 하는 센서.
- [청구항 5] 제4항에 있어서,
상기 농축기와 상기 감지기는 전사필름(transfer film)을 통해서 결합되는 것을 특징으로 하는 센서.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 감지기는,
상기 두 전극 중 일 전극으로 기설정된 주파수를 갖는 구동주파수 신호를 인가하는 구동신호 인가부; 및
상기 두 전극 중 나머지 전극으로 출력되는 신호를 이용하여 임피던스를 측정하는 임피던스 측정부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 감지기는,

[청구항 8]

상기 두 전극 사이에 전류가 흐르는 채널이 형성되도록 하고, 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬롯에 상기 표적물질의 포획을 위해 설치된 수용체를 보호하기 위한 보호캡이 설치되며, 상기 수용체가 설치되지 않은 상기 보호캡의 내벽 및 상기 두 전극의 표면에 흡착방지층이 코팅되는 것을 특징으로 하는 센서. 제1항에 있어서, 상기 감지기의 상기 교차전극부는, 상기 표적물질의 포획이 이루어지지 않는 기준교차전극부와, 상기 두 전극 사이에 설치되는 수용체에 의하여 상기 표적물질의 포획이 이루어지는 신호교차전극부를 포함하고, 상기 감지기는 상기 기준교차전극부와 상기 신호교차전극부 각각의 두 전극 중 하나의 전극에 기설정된 주파수를 갖는 구동 주파수 신호를 각각 인가하는 구동신호 인가부;

[청구항 9]

상기 기준교차전극부의 두 전극 중 나머지 전극에서 감지되는 신호로부터 상기 기준교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 기준 임피던스로서 측정하는 기준임피던스 측정부; 상기 신호교차전극부의 두 전극 중 나머지 전극에서 감지되는 신호로부터 상기 신호교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 신호 임피던스로서 측정하는 신호임피던스 측정부; 및 상기 기준임피던스 측정부 및 상기 신호임피던스 측정부로부터 상기 기준 임피던스와 상기 신호 임피던스를 각각 입력받아 차동 증폭하는 차동증폭기를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 센서. 제1항에 있어서, 상기 선택적 이온투과막은 나피온(nafion), polystyrene sulfonate (PSS) 또는 polyallylamine hydrochloride(PAH) 중 하나인 것을 특징으로 하는 센서.

[청구항 10]

선택적 이온투과막 패턴과 표적물질 시료를 수용하는 레저버(reservoir)가 형성된 제1 레이어; 양 끝단이 상기 레저버에 연결되는 마이크로 채널이 형성되어 상기 제1 레이어 하단에 상단이 결합되는 제2 레이어; 및 상기 제2 레이어의 하단에 결합되고, 기판 상에 소정 간격 이격되도록 패턴 형성되어 상호 슬롯(Slot)을 형성하는 두 전극으로 구성되어 상기 마이크로 채널의 상기 소정 영역에 대응하는 위치에 배치되는 교차전극부를 구비하는 제3 레이어; 를 포함하는 센서.

[청구항 11]

제10항에 있어서, 상기 제3레이어는, 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬롯에 상기 표적물질의 포획을 위한 수용체가 설치되는 것을 특징으로 하는 센서.

- [청구항 12] 제10항에 있어서,
 상기 제1 레이어에 형성된 상기 선택적 이온투과막 패턴은 상기 제2 레이어에 형성된 상기 마이크로 채널과 상호 교접하고,
 상기 제1레이어의 상기 레저버의 양단에는 각각 양전극과 음전극이 연결되어 상기 마이크로 채널 양단에 전위차가 발생될 수 있으며,
 상기 레저버의 상기 표적물질 시료 중 특정 표적물질이 상기 전위차에 의해 상기 마이크로 채널을 통과하면서 상기 선택적 이온투과막 전단의 소정 영역에 농축되는 것을 특징으로 하는 센서.
- [청구항 13] 제10항에 있어서,
 상기 제1 레이어 및 제2 레이어는 글래스 기판, PC(polycarbonate), PDMS(polydimethylsiloxane) 또는 실리콘 기판 중 하나로 구현되는 것을 특징으로 하는 센서.
- [청구항 14] 제10항에 있어서,
 상기 선택적 이온투과막은 나피온(nafion), polystyrene sulfonate (PSS) 또는 polyallylamine hydrochloride(PAH) 중 하나로 형성되는 것을 특징으로 하는 센서.
- [청구항 15] 제10항에 있어서,
 상기 제3 레이어의 상기 두 전극 중 하나의 전극으로 기설정된 주파수를 갖는 구동주파수 신호를 인가하는 구동신호 인가부; 및
 상기 제3 레이어의 상기 두 전극 중 나머지 전극으로 출력되는 신호를 이용하여 임피던스를 측정하는 임피던스 측정부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.
- [청구항 16] 제10항에 있어서, 상기 제3 레이어의 상기 교차전극부는,
 상기 표적물질의 포획이 이루어지지 않는 기준교차전극부와,
 상기 두 전극 사이에 설치되는 수용체에 의하여 상기 표적물질의 포획이 이루어지는 신호교차전극부를 포함하고,
 상기 제3 레이어는
 상기 기준교차전극부와 상기 신호교차전극부 각각의 두 전극 중 하나의 전극으로 기설정된 주파수를 갖는 구동주파수 신호를 인가하는 구동신호 인가부;
 상기 기준교차전극부의 두 전극 중 나머지 전극에서 감지되는 신호로부터 상기 기준교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 기준 임피던스로서 측정하는 기준임피던스 측정부;
 상기 신호교차전극부의 두 전극 중 나머지 전극에서 감지되는 신호로부터 상기 신호교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 신호 임피던스로서 측정하는 신호임피던스 측정부; 및

[청구항 17]

상기 기준임피던스 측정부 및 상기 신호임피던스 측정부로부터
 상기 기준 임피던스와 상기 신호 임피던스를 각각 입력받아 차동
 증폭하는 차동증폭기; 를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.
 기판(substrate)의 상부면에 마이크로 플로우 패터닝(microflow
 patterning) 기법을 이용하여 선택적 이온투과막을 형성하는 단계;
 상기 선택적 이온투과막이 형성된 상기 기판의 상부면에
 PDMS(polydimethylsiloxane)를 부어서 상기 기판의 상부면으로
 PDMS 몰드(mold)를 형성하는 단계;
 상기 기판과 상기 PDMS 몰드를 분리하여, 상기 분리된 PDMS
 몰드 내부에 상기 선택적 이온투과막이 포함되는 제1 PDMS 층을
 형성하는 단계;
 상기 제1 PDMS 층에 레저버(reservoir)를 형성하는 단계;
 상기 선택적 이온투과막이 노출되는 상기 제1 PDMS 층으로
 마이크로 채널이 형성된 제2 PDMS 층을 본딩(bonding)하는 단계;
 및
 두 전극이 상호 슬롯(slot)을 형성하며 소정 간격 이격되도록
 기판상에 전극 패턴을 형성하여 교차전극부를 생성하고, 상기
 교차전극부가 생성된 기판을 상기 제2 PDMS 층에 결합하는
 단계를 포함하는 센서 제조 방법.

[청구항 18]

제17항에 있어서,
 상기 제1 PDMS 층과 상기 제2 PDMS 층이 접하는 경계면에서는
 상기 제1 PDMS 층에 포함된 상기 선택적 이온투과막과 상기 제2
 PDMS 층에 포함된 상기 마이크로 채널이 상호 교접하고,
 상기 기판은 글래스 기판, PC(polycarbonate),
 PDMS(polydimethylsiloxane), 플라스틱 기판 또는 실리콘 기판 중
 하나인 것을 특징으로 하는 센서 제조 방법.

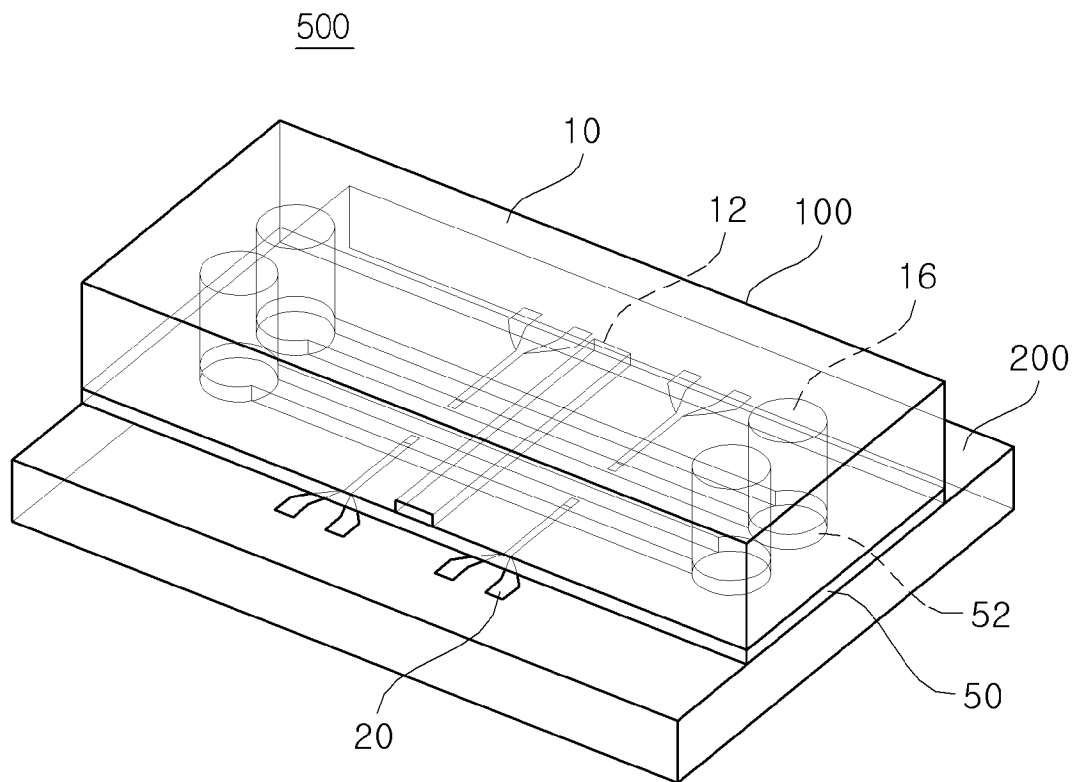
[청구항 19]

제17항에 있어서,
 상기 선택적 이온투과막은 나피온(nafion), polystyrene sulfonate
 (PSS) 또는 polyallylamine hydrochloride(PAH) 중 하나인 것을
 특징으로 하는 센서 제조 방법.

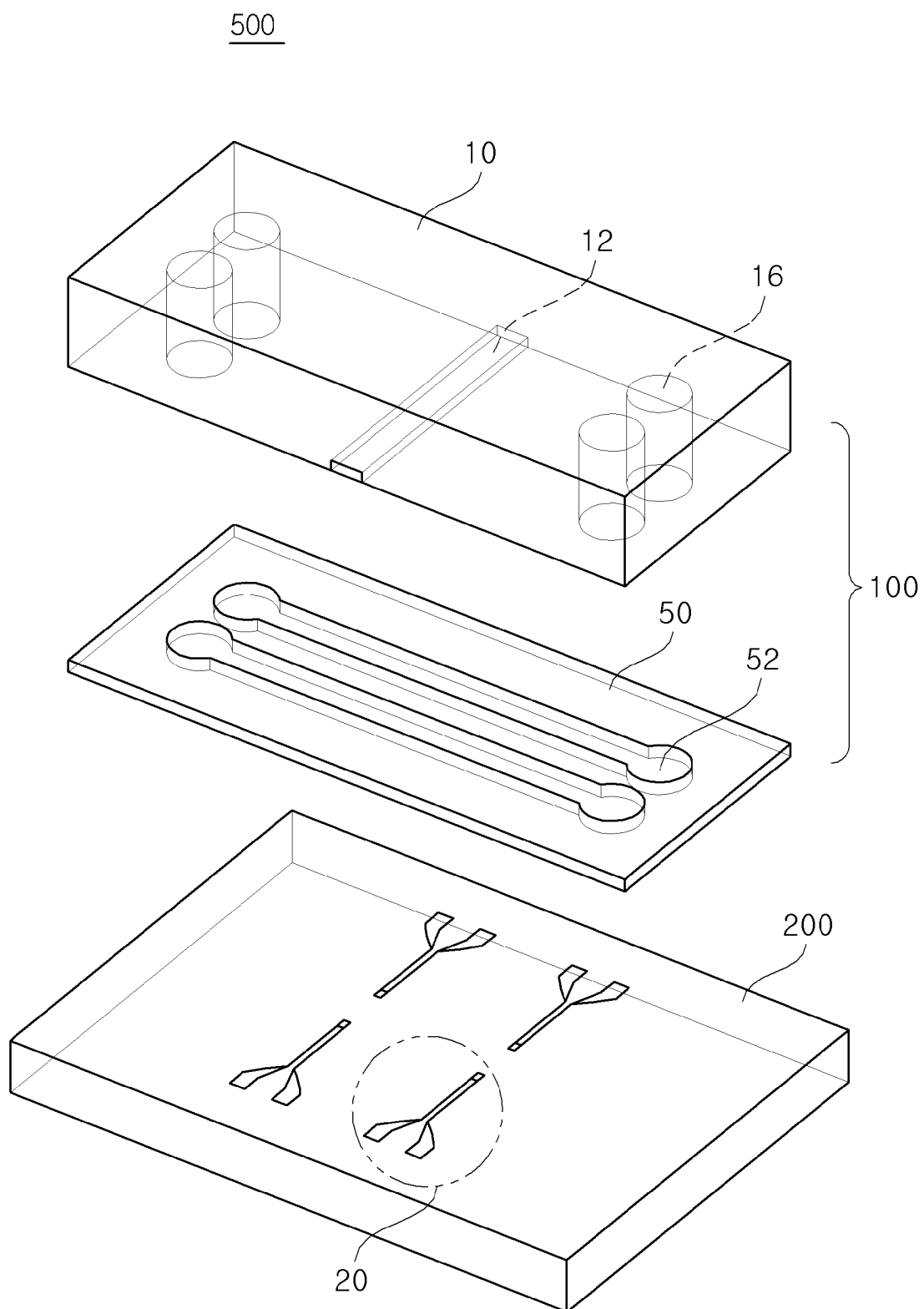
[청구항 20]

제17항에 있어서,
 상기 마이크로 채널의 양끝단은 각각 상기 레저버(reservoir)와
 결합되며, 상기 레저버는 외부 전원과 연결할 수 있는 와이어 또는
 박막전극이 각각 구비되는 것을 특징으로 하는 센서 제조 방법.

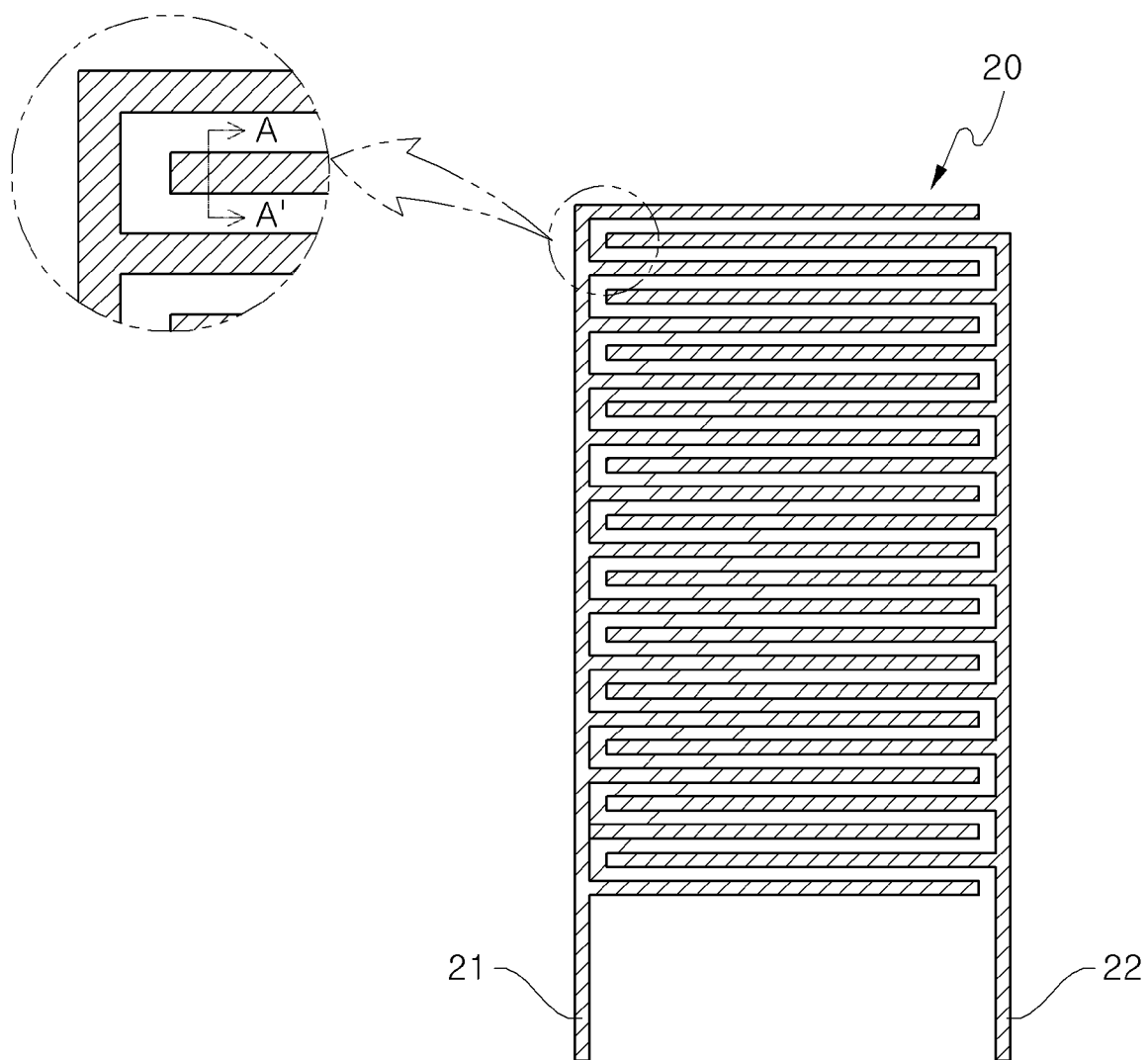
[도1]



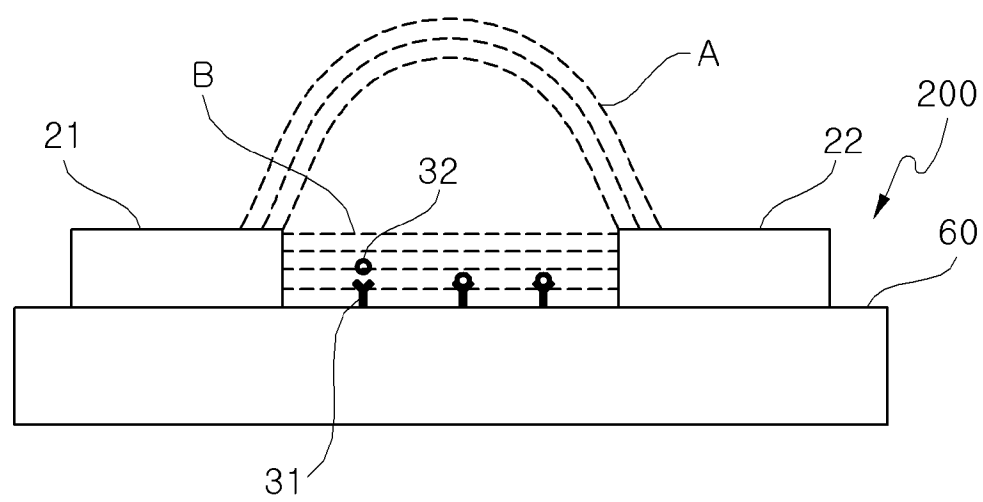
[도2]



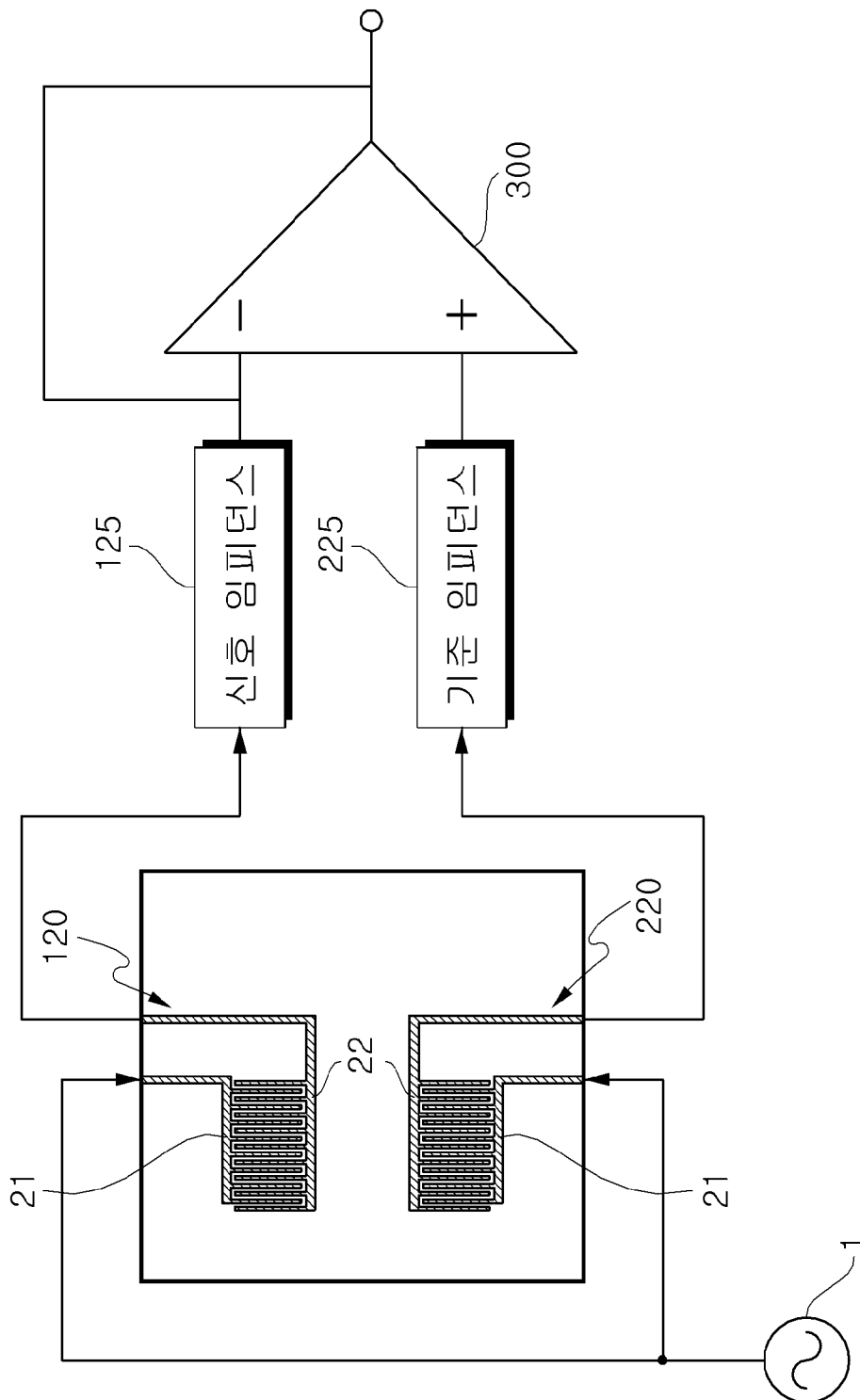
[도3]



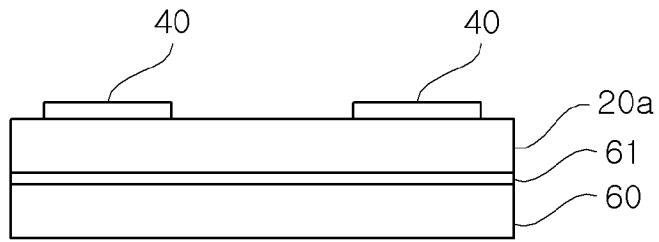
[도4]



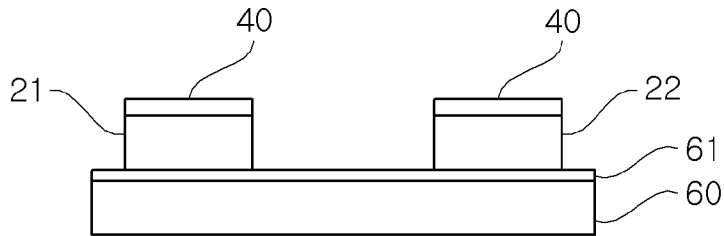
[도5]



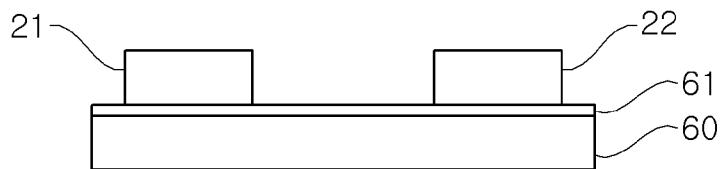
[도6]



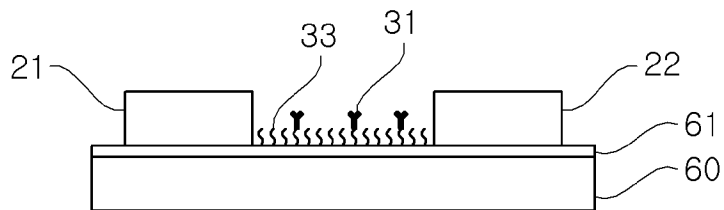
(a)



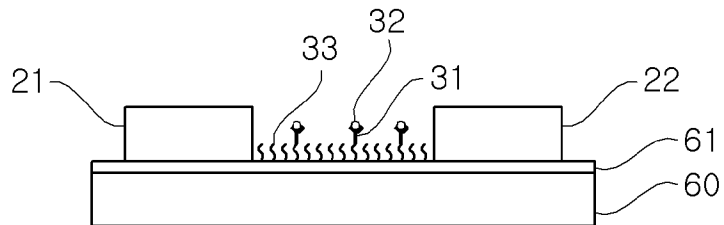
(b)



(c)

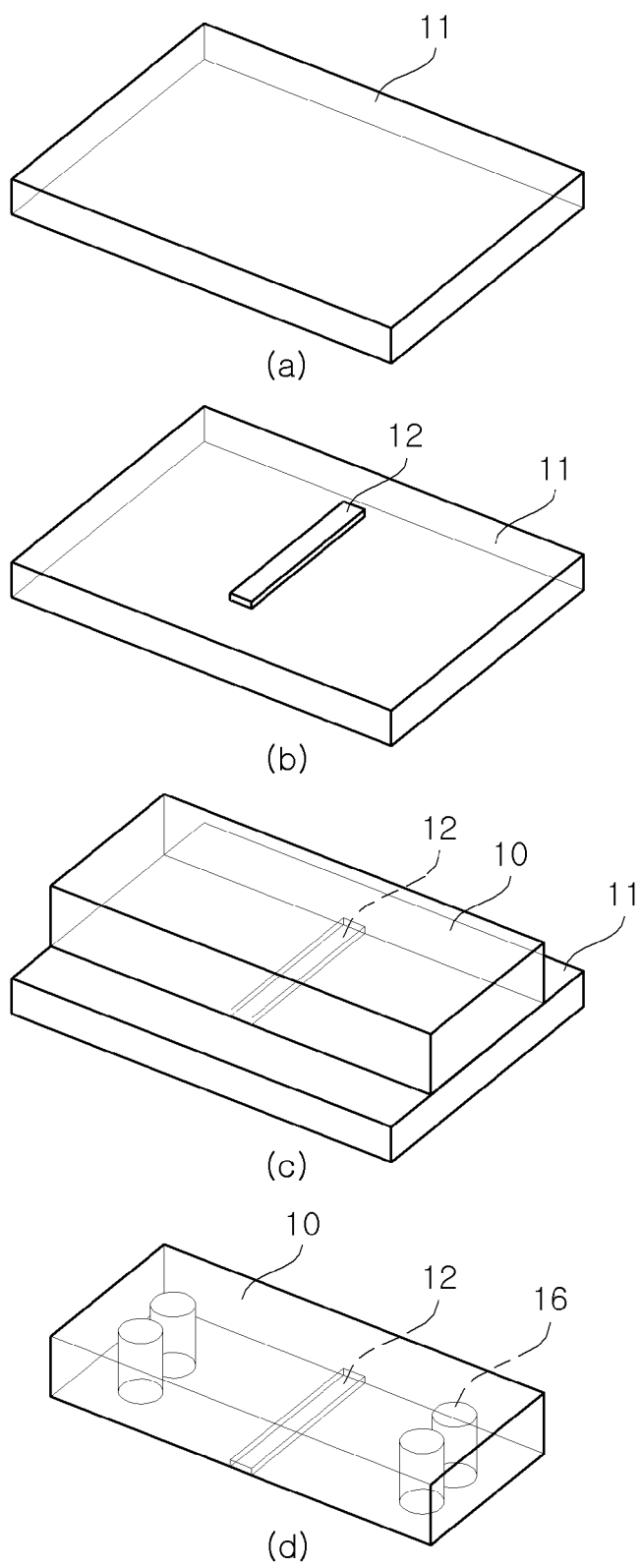


(d)

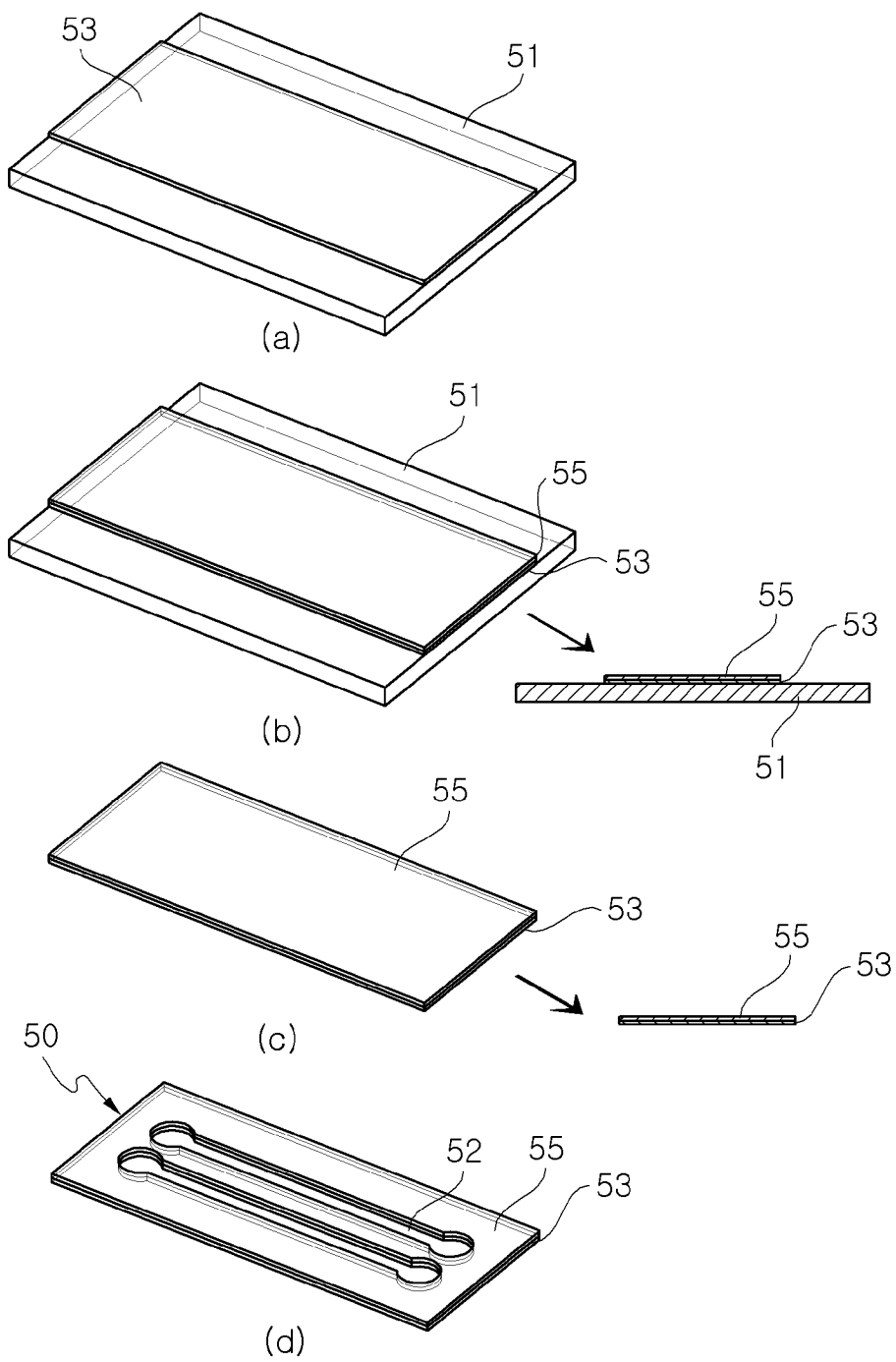


(e)

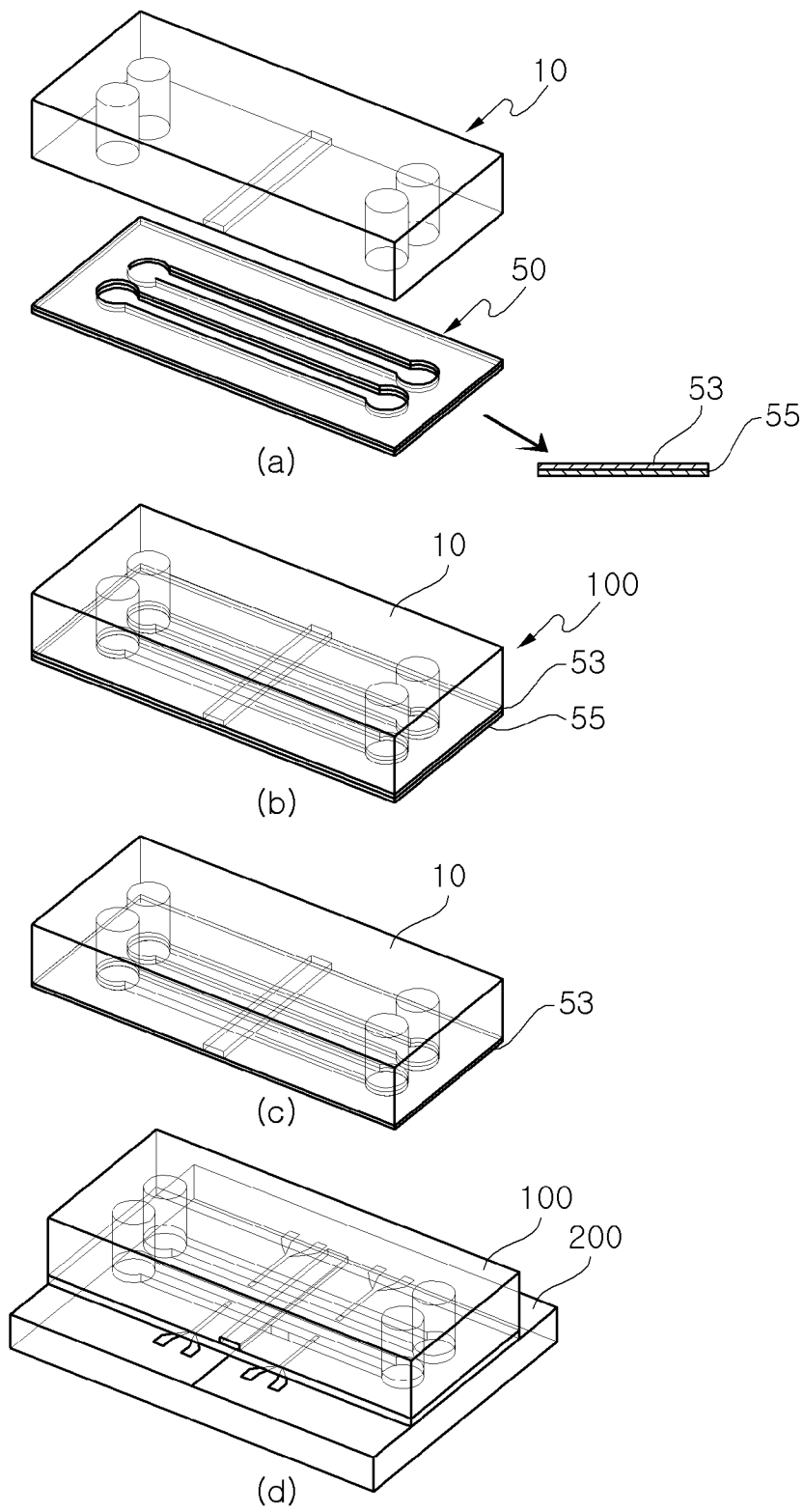
[도7]



[도8]



[도9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/001306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 27/30(2006.01)i, G01N 27/333(2006.01)i, G01N 27/02(2006.01)i, G01N 33/53(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)

G01N 27/30; G01N 33/48; G01N 27/26; G01N 27/333; H02N 3/00; G01N 33/50; G01N 27/02; G01N 33/53

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: nafion, reservoir, slot, cross electrode part, capture, target material, selective ion permeable membrane and channel

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2010-0087130 A (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 03 August 2010 See abstract, paragraphs [0021]-[0109], [0152]-[0200], claims 1, 21, 24 and figures 1-11b.	1,3,9,10,13,14
Y		17,19
A		2,4-8,11,12,15,16,18,20
Y	KR 10-2013-0095920 A (KWANGWOON UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COLLABORATION FOUNDATION) 29 August 2013 See abstract, paragraphs [0020]-[0029], claims 1, 3, 7, 9 and figure 1.	17,19
A	KR 10-2009-0101764 A (DIGITAL GENOMICS INC.) 29 September 2009 See abstract, claims 1-4 and figures 1-4.	1-20
A	KR 10-1248271 B1 (KWANGWOON UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COLLABORATION FOUNDATION) 27 March 2013 See abstract, claims 1-11 and figures 1a-3d.	1-20
A	KR 10-2010-0045640 A (DAEGU GYEONGBUK INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 04 May 2010 See abstract, claims 1-14 and figures 1-4.	1-20



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

25 MAY 2016 (25.05.2016)

Date of mailing of the international search report

25 MAY 2016 (25.05.2016)

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. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/001306

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0087130 A	03/08/2010	CA 2700397 A1 EP 2193361 A1 EP 2193361 A4 JP 2010-540940 A JP 5289452 B2 US 2009-0120796 A1 WO 2009-042921 A1	02/04/2009 09/06/2010 27/11/2013 24/12/2010 11/09/2013 14/05/2009 02/04/2009
KR 10-2013-0095920 A	29/08/2013	KR 10-1314420 B1	04/10/2013
KR 10-2009-0101764 A	29/09/2009	CN 101981445 A CN 101981445 B EP 2273263 A2 EP 2273263 A4 EP 2273263 B1 JP 2011-517769 A JP 5371061 B2 KR 10-0969667 B1 US 2011-0024309 A1 US 2013-0143775 A1 US 8354307 B2 US 9005545 B2 WO 2009-119971 A2 WO 2009-119971 A3	23/02/2011 04/09/2013 12/01/2011 11/05/2011 20/03/2013 16/06/2011 18/12/2013 14/07/2010 03/02/2011 06/06/2013 15/01/2013 14/04/2015 01/10/2009 19/11/2009
KR 10-1248271 B1	27/03/2013	NONE	
KR 10-2010-0045640 A	04/05/2010	KR 10-1043598 B1	22/06/2011

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 27/30(2006.01)i, G01N 27/333(2006.01)i, G01N 27/02(2006.01)i, G01N 33/53(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G01N 27/30; G01N 33/48; G01N 27/26; G01N 27/333; H02N 3/00; G01N 33/50; G01N 27/02; G01N 33/53

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: 나피온, 레저버, 슬롯, 교차전극부, 포획, 표적물질, 선택적 이온투과막 및 채널

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2010-0087130 A (메사주세즈 인스티튜트 오브 테크놀로지) 2010.08.03 요약, 단락 [0021]-[0109], [0152]-[0200], 청구항 1, 21, 24 및 도면 1-11b 참조.	1, 3, 9, 10, 13, 14
Y		17, 19
A		2, 4-8, 11, 12, 15, 16, 18, 20
Y	KR 10-2013-0095920 A (광운대학교 산학협력단) 2013.08.29 요약, 단락 [0020]-[0029], 청구항 1, 3, 7, 9 및 도면 1 참조.	17, 19
A	KR 10-2009-0101764 A (디지털 지노믹스(주)) 2009.09.29 요약, 청구항 1-4 및 도면 1-4 참조.	1-20
A	KR 10-1248271 B1 (광운대학교 산학협력단) 2013.03.27 요약, 청구항 1-11 및 도면 1a-3d 참조.	1-20
A	KR 10-2010-0045640 A (재단법인대구경북과학기술원) 2010.05.04 요약, 청구항 1-14 및 도면 1-4 참조.	1-20

☐ 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

2016년 05월 25일 (25.05.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 05월 25일 (25.05.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이현길

전화번호 +82-42-481-8525



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2010-0087130 A	2010/08/03	CA 2700397 A1 EP 2193361 A1 EP 2193361 A4 JP 2010-540940 A JP 5289452 B2 US 2009-0120796 A1 WO 2009-042921 A1	2009/04/02 2010/06/09 2013/11/27 2010/12/24 2013/09/11 2009/05/14 2009/04/02
KR 10-2013-0095920 A	2013/08/29	KR 10-1314420 B1	2013/10/04
KR 10-2009-0101764 A	2009/09/29	CN 101981445 A CN 101981445 B EP 2273263 A2 EP 2273263 A4 EP 2273263 B1 JP 2011-517769 A JP 5371061 B2 KR 10-0969667 B1 US 2011-0024309 A1 US 2013-0143775 A1 US 8354307 B2 US 9005545 B2 WO 2009-119971 A2 WO 2009-119971 A3	2011/02/23 2013/09/04 2011/01/12 2011/05/11 2013/03/20 2011/06/16 2013/12/18 2010/07/14 2011/02/03 2013/06/06 2013/01/15 2015/04/14 2009/10/01 2009/11/19
KR 10-1248271 B1	2013/03/27	없음	
KR 10-2010-0045640 A	2010/05/04	KR 10-1043598 B1	2011/06/22