



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0129053
(43) 공개일자 2018년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2006.01) G01N 15/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01L 3/502761 (2013.01)
B01L 3/502715 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0064490
(22) 출원일자 2017년05월25일
심사청구일자 2017년05월25일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
이창수
대전광역시 서구 둔산로 223, 6동 601호 (둔산동, 청솔아파트)
진시형
대전광역시 유성구 반석서로 109, 702동 504호(반석동, 반석마을7단지아파트)
(74) 대리인
김원준

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 이미지 기반 미세유체 분리 시스템

(57) 요약

본 발명은 타겟물질에 별도의 표지를 하지 않고 그 자체로 미세유체 시스템 내에서 시료 내의 타겟물질을 모양, 색상 또는 크기와 같은 원하는 기준으로 분리할 수 있는 미세유체 분리 시스템에 관한 것으로, 보다 상세하게는 (A) 시료의 주입구, 주입구와 연결된 미세유로, 미세유로로부터 분리된 둘 이상의 분리유로 및 분리유로의 후단에 각각 형성된 배출구를 포함하는 미세유체칩; (B) 현미경에 의해 상기 미세유로 내 특정 영역의 이미지를 획득하는 이미지인식부; (C) 상기 이미지인식부 후단에서 미세유로 내 미세유체의 흐름방향을 제어하는 작동부; 및 (D) 상기 이미지인식부에서 획득된 이미지를 분석하여, 상기 작동부의 동작을 제어하는 제어부;를 포함하는 미세유체 분리 시스템에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 15/1484 (2013.01)

B01L 2200/0652 (2013.01)

B01L 2300/0861 (2013.01)

G01N 2015/149 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

미세유체칩을 이용하여 시료 내의 타겟물질을 분리하기 위한 미세유체 분리 시스템에 있어서,

(A) 시료의 주입구, 주입구와 연결된 미세유로, 미세유로로부터 분리된 둘 이상의 분리유로 및 분리유로의 후단에 각각 형성된 배출구를 포함하는 미세유체칩;

(B) 현미경에 의해 상기 미세유로 내 특정 영역의 이미지를 연속적으로 획득하는 이미지인식부;

(C) 상기 이미지인식부 후단에서 미세유로 내 미세유체의 흐름방향을 제어하는 작동부; 및

(D) 상기 이미지인식부에서 획득된 이미지를 분석하여, 상기 작동부의 동작을 제어하는 제어부;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 미세유체 분리 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 이미지의 분석은 형상, 크기 또는 색상을 기준으로 하는 것을 특징으로 하는 미세유체 분리 시스템.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 이미지의 분석은 형상, 크기 또는 색상 중 둘 이상의 기준이 동시에 적용되는 것을 특징으로 하는 미세유체 분리 시스템.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 미세유체칩은,

시료 중 검체 간의 간격을 조절하기 위한 분산액이 주입될 수 있도록 상기 이미지인식부 전단의 미세유로와 연결되는 분산액 주입구;

를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 미세유체 분리 시스템.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 분산액 주입구는 주입구의 양 측면에 각각 하나씩 2개가 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 미세유체 분리 시스템.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

상기 제어부는 획득된 이미지에서 인식된 검체 간의 간격정보로부터 주입구로 주입되는 시료의 유속과 분산액 주입부로 주입되는 분산액의 유속을 자동 조절하는 것을 특징으로 하는 미세유체 분리 시스템.

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 작동부는 액츄에이터인 것을 특징으로 하는 미세유체 분리 시스템.

청구항 8

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 작동부는 각 분리유로의 최전단에 형성된 밸브의 형태인 것을 특징으로 하는 미세유체 분리 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 타겟물질에 별도의 표지를 하지 않고 그 자체로 미세유체 시스템 내에서 시료 내의 타겟물질을 모양, 색상 또는 크기와 같은 원하는 기준으로 분리할 수 있는 미세유체 분리 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 미세유체공학(microfluidics)은 수십~수백 마이크로미터 너비와 깊이를 갖는 미세유로 내에 제한된 유체의 흐름을 다루는 것으로, 마이크로 단위의 유체는 표면장력, 에너지 소실, 저항 등 시스템의 많은 변수들이 통상의 매크로 단위의 유체와는 다른 양상을 나타낸다. 최근 미세가공기술의 발달과 더불어 미세유체공학을 이용한 미세유체장비들이 공학, 물리학, 화학, 마이크로공학, 생명공학 등 다양한 분야에서 관심을 받고 있으며, 실제 잉크젯 프린터 헤드, DNA 칩, 랩온어칩(lab-on-a-chip) 등에서 널리 사용되고 있다.

[0003] 미세유체장비에서는 미세유로 내의 유체의 흐름을 이용하여 마이크로입자를 제조하거나 다양한 반응 및 분석을 행할 수 있다. 미세유로 내에서 유체의 유속, 연속상과 시료의 조합, 미세유로의 설계 등을 변형하는 것에 의해 섬유, 캡슐, 비드, 야누스 입자 등 다양한 형태의 단분산성 마이크로입자를 제조할 수 있다. 또한, 미세유로 내에서는 물질의 확산, 열전달 속도가 매우 빠르고 단위 부피당 활성면적이 매우 넓어 월등히 균일한 온도 및 압력 구배에서 매우 적은 양의 촉매 및 반응물질을 이용하여 높은 수율로 원하는 생성물을 얻을 수 있다는 장점이 있다. 특히 미세유로 내에서는 소량의 물질을 사용하여 반응과 분석이 가능하다는 장점이 있기 때문에 특히 고가의 시약을 사용하거나, 미량의 시료로 분석이 요구되는 바이오, 생화학, 화공, 의약, 의학 등 분야에서의 응용에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 최근에는 미세유체시스템을 이용하여 타겟물질을 분리하는 미세유체 분리 시스템 또한 많은 관심을 받고 있다.

[0004] 미세유체 분리 시스템은 시료 중의 특정 성분이나, 세포 배양이나 화학반응 등에 의해 형성된 산물 등의 타겟물질을 미세유체칩을 이용하여 분리할 수 있는 시스템으로, 타겟물질은 입자나 액적 또는 세포와 같은 검출 및 분리 가능한 다양한 형태일 수 있다.

[0005] 등록특허 10-1712940호는 미세유로 내에서 생체물질과 반응하는 자성 나노입자 및 생체물질을 인식하는 수용체가 결합된 프로브를 반응시켜 자성나노입자-생체물질-프로브 복합체를 형성시킨 후 자기력을 인가하여 분리하는 생체물질 분석방법에 관한 것이다. 등록특허 10-0947334호는 미세유로에 전기장을 가하여 유전영동에 의해 세포를 분리하는 유전영동 미세분리기에 관한 것이다. 등록특허 10-1138904호는 레이저 빔에 의한 광력에 의해 입자들을 크기별로 분리시킬 수 있는 입자 분리 유닛 및 이를 이용한 입자 분리 시스템에 관한 것이다. 공개특허 10-2017-0048121호는 T자형 형상을 갖는 것에 의해 밀도가 높은(크기가 작은) 입자는 채널의 하면으로 분리된 미분 출구로, 밀도가 작은 입자는 유체의 흐름방향인 조분 출구로 분리되는 마이크로유체 분리 장치에 관한 것이다. 이 중 등록특허 10-1712940호와 같은 방식은 타겟물질을 식별할 수 있도록 표지하는 과정을 거쳐야 하는데, 이는 타겟물질을 변형시켜야 하므로 경제성과 편의성이 저하될 뿐 아니라 그 자체로 타겟물질을 수거할 필요가 있는 경우에는 사용이 제한된다.

[0006] 등록특허 10-0947334호나 공개특허 10-2017-0048121호는 입자가 전하를 갖거나, 밀도의 차이를 갖는 경우에만 이용이 가능하며, 등록특허 10-1138904호는 입자에 가해지는 광력에 의해 흐름을 제어하여 입자를 분리하는 것이므로, 입자의 형상이 구형이 아닌 경우에는 미세유로 내 입자의 배열에 따라 입자에 가해지는 힘이 다르기 때문에 분류가 정확하게 이루어지기 어렵다.

[0007] 이와 같이 종래기술에 의하면 다양한 종류의 유용한 미세유체 분리 시스템이 개발되고 있으나, 각각의 경우 제한요소 역시 존재하기 때문에 이를 보완하여 간단하게 사용할 수 있는 미세유체 분리 시스템이 여전히 요구된다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 등록특허 10-1712940호
(특허문헌 0002) 등록특허 10-0947334호
(특허문헌 0003) 등록특허 10-1138904호
(특허문헌 0004) 공개특허 10-2017-0048121호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 타겟물질에 별도의 표지를 하지 않고도 타겟물질 고유의 특성을 기준으로 이용하여 타겟물질을 높은 정밀도로 분리할 수 있는 미세유체 분리 시스템을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 본 발명은 또한 다중 분획 분류가 가능하고, 모양, 색상, 크기와 같은 서로 다른 기준을 동시에 적용할 수 있는 간단한 구성의 미세유체 분리 시스템을 제공하는 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 미세유체칩을 이용하여 시료 내의 타겟물질을 분리하기 위한 미세유체 분리 시스템에 있어서, (A) 시료의 주입구, 주입구와 연결된 미세유로, 미세유로로부터 분지된 둘 이상의 분리유로 및 분리유로의 후단에 각각 형성된 배출구를 포함하는 미세유체칩; (B) 현미경에 의해 상기 미세유로 내 특정 영역의 이미지를 획득하는 이미지인식부; (C) 상기 이미지인식부 후단에서 미세유로 내 미세유체의 흐름방향을 제어하는 작동부; 및 (D) 상기 이미지인식부에서 획득된 이미지를 분석하여, 상기 작동부의 동작을 제어하는 제어부;를 포함하는 것을 특징으로 한다. 상기 미세유체칩은, 시료 중 검체 간의 간격을 조절하기 위한 분산액이 주입될 수 있도록 상기 이미지인식부 전단의 미세유로와 연결되는 용매 주입부;를 추가로 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0012] 이상과 같이 본 발명의 미세유체 분리 시스템에 의하면 이미지를 기반으로 하여 타겟물질을 서로 다른 분획으로 분류하기 때문에 타겟물질에 변형을 초래하지 않으면서 높은 정밀도로 분리할 수 있어, 분리작업이 단순할 뿐 아니라 타겟물질을 분리하여 추가적으로 반응 등에 사용할 필요가 있는 경우 더욱 유용하게 사용될 수 있다.

[0013] 또한 본 발명의 미세유체 분리 시스템은 현미경에 의해 얻어진 하나의 이미지 만으로도 모양, 색상, 크기와 같은 서로 다른 특성을 기준으로 동시에 적용할 수 있고, 다중 분획 분류가 가능하므로 유체내에 여러 가지 종류의 타겟물질이 혼합되어 있더라도 둘 이상의 기준을 동시에 적용하여 타겟물질을 더욱 효과적으로 분류할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 본 발명의 미세유체 분리 시스템의 구성도.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 의한 미세유체 분리 시스템의 모식도.

도 3은 본 발명의 또 다른 일 실시예에 의한 미세유체 분리 시스템의 모식도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 이하 첨부된 도면을 참조하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.
- [0016] 본 발명은 미세유체칩을 이용하여 시료 내의 타겟물질을 분리하기 위한 미세유체 분리 시스템에 관한 것으로, 도 1의 구성도에 도시한 바와 같이 본 발명의 미세유체 분리 시스템은 (A) 시료의 주입구(101), 주입구와 연결된 미세유로(102), 미세유로로부터 분지된 둘 이상의 분리유로(103) 및 분리유로의 후단에 각각 형성된 배출구(104)를 포함하는 미세유체칩(100); (B) 현미경에 의해 상기 미세유로 내 특정 영역의 이미지를 획득하는 이미지인식부(200); (C) 상기 이미지인식부 후단에서 미세유로 내 미세유체의 흐름방향을 제어하는 작동부(300); 및 (D) 상기 (B) 단계에서 획득된 이미지를 분석하여, 상기 작동부의 동작을 제어하는 제어부(400);를 포함한다. 도 2에는 본 발명의 일 실시예에 의한 미세유체 분리 시스템의 모식도를 도시하였다.
- [0017] 본 발명에서 '타겟물질'은 분리하고자 하는 물질로서, 입자이거나 액적 또는 세포 등 현미경에 의해 관측될 수 있는 것이라면 그 종류에 의해 제한되지 않는다.
- [0018] 본 발명의 미세유체 분리 시스템은 별도의 장비로 사용될 수도, 미세유체장비의 일부 구성요소로서 사용될 수도 있다.
- [0019] 상기 미세유체칩은 시료가 주입되어 시료 내에 포함되어 있는 타겟물질이 다른 물질로부터 각각 분리되어 배출될 수 있도록 주입구와 미세유로, 분리유로 및 배출구로 이루어진다.
- [0020] 주입구는 시료가 주입되는 부분으로, 반드시 외부와 연통되는 개방형 입구일 필요는 없다. 즉, 본 발명의 미세유체 분리 시스템이 별도의 장치로 사용되는 경우에는 개방형 입구의 형상으로 실린지와 같은 기구와 연결하여 시료를 주입할 수 있다. 혹은 본 발명의 미세유체 분리 시스템은 전체 미세유체장비의 일부를 구성하는 구성요소일 경우에는 개방형 입구가 아닌, 미세유로의 연장 형태일 수도 있다. 예를 들어, 본 발명의 미세유체 분리 시스템을 미세유체반응기의 하단에 연결시킨 경우, 미세유체반응기에서 반응이 완료된 반응액이 배출되는 미세유로를 본 발명의 미세유체 분리 시스템의 주입구로 사용할 수 있다.
- [0021] 이미지인식부는 시료가 이동하는 미세유로 내 특정 영역에 대한 현미경 이미지를 시간의 경과에 따라 획득할 수 있도록 설치되며, 주입구를 통해 주입된 시료가 주입구와 연결된 미세유로를 따라 연속적으로 이동할 때 시료에 포함되어 있는 검체에 대한 이미지를 제공한다. 상기 이미지는 연속적인 이미지로 제공될 수도 있으며, 혹은 소정 시간 간격으로 제공될 수도 있다. 다만 소정 시간 간격으로 제공되는 경우에는 시료 내의 검체를 감지하지 못한 채 유체가 이동하지 못하도록, 검체가 이미지인식부를 통과하는 데 걸리는 시간보다 짧게 조절하여야 할 것이다.
- [0022] 제어부는 이미지인식부에 의해 획득된 이미지를 분석하여, 이미지 중 시료 내 검체가 감지되면 해당 검체의 이미지가 미리 설정된 기준에 의해 부합하는 지를 판단(즉, 타겟물질인지를 판단)한다. 상기 "검체"란 미세유로 내의 이미지 중에서 연속적인 유체와 구분되는 불연속적인 이미지를 의미하는 것으로, 고상, 액상, 기상 등 그 상태나, 액적, 입자, 세포 등 물질의 종류에 제한되지 않는다. 검체에 대한 판단에 따라 제어부는 해당 검체를 각각 할당된 분리유로로 배출될 수 있도록 작동부를 동작시킨다.
- [0023] 상기 제어부에서의 이미지 분석은 형상이나 크기 또는 색상을 기준으로 할 수 있다. 예를 들어, 크기나 색상과 상관없이 검체가 구형 형상을 갖는 경우에는 타겟물질로 판단하거나, 형상이나 색상과 무관하게 크기가 소정 범위인 경우 타겟물질로 판단할 수 있다. 물론 색상만을 기준으로 할 수도 있다. 이 경우, 분리유로를 두 개로 형성하여 검체가 타겟물질이라면 검체를 포함한 미세유체를 제1분리유로로, 검체가 타겟물질이 아니라면 이를 포함한 미세유체를 제2분리유로로 배출되도록 작동부를 작동시킨다. 혹은, 하나의 형상을 기준으로 하는 경우에도 도 2에 도시된 바와 같이 구형, 사각형, 삼각형, 하트형을 타겟물질로 하는 다중 분류 분류 역시 가능하다. 이를 위해 분리유로는 미세유로로부터 분지된 둘 이상의 유로로 구성되어야 하며, 분리유로로 분리된 미세유체는 각각의 배출구로 배출되어 분리되게 된다. 상기 분리유로의 수는 둘 이상이면 충분할 뿐 그 상

한은 의미가 없다.

- [0024] 뿐만 아니라, 상기 제어부의 이미지 분석은 형상, 크기 또는 색상 중 둘 이상의 기준을 동시에 적용할 수도 있다. 즉, 구형이면서 크기가 $10\mu\text{m}$ 이하인 것만 타겟물질로 판단하거나, 크기가 $10\mu\text{m}$ 이하이지만 구형은 제외한 것만 타겟물질로 판단하는 것처럼 서로 다른 기준을 동시에 적용하여 타겟물질로 판단하는데 사용할 수 있다.
- [0025] 이때, 제어부와 작동부가 효과적으로 작동하기 위해서는 특정 영역을 통과하는 검체 간의 시간 간격이 제어부와 작동부의 동작에 소요되는 최소 시간 간격보다는 길어야 함은 당연하다. 또한 검체 간의 이동 시간 간격이 제어부와 작동부의 동작에 소요되는 시간 간격보다 너무 넓다면, 타겟물질의 분류에 소요되는 시간이 너무 길어지므로 시스템의 작동이 효율적이지 못하게 된다. 이와 같은 검체 간의 간격은 시료의 주입 속도를 조절하는 것에 의해 이루어질 수 있다. 그러나 시료의 농도가 높은 경우에는 검체 간의 간격을 확보하기 위하여 유속을 늦춰야 하는데, 유속이 지나치게 느려지면 미세유로 내에 안정적인 흐름이 이루어지지 않으므로 타겟물질의 분리가 정확하게 이루어지지 않을 수 있다. 따라서 시료를 적절한 농도로 희석하는 것이 필요하지만, 이는 시행착오에 의해 적절한 농도로 희석되도록 하여야 하기 때문에 효율적이지 못하고 편의성 또한 저하된다.
- [0026] 이를 위하여 본 발명의 미세유체 분리 시스템의 미세유체칩은 시료 중 검체 간의 간격을 조절하기 위한 분산액이 주입될 수 있도록 상기 이미지인식부 전단의 미세유로와 연결되는 분산액 주입구(105)를 추가로 포함하는 것이 바람직하다. 본 발명의 명세서에서 "전단"이라 함은, 유체 흐름방향의 앞쪽을 의미한다. 마찬가지로 "후단"은 유체 흐름방향의 뒤쪽을 의미한다. 분산액 주입구로 주입되는 분산액은 시료와 혼합되면서 검체와는 반응하지 않는 조건을 만족하는 것을 사용할 수 있다. 분산액은 시료의 유속이 낮은 경우에도 안정적인 층류를 이루도록 하는 효과가 있다.
- [0027] 상기 분산액 주입구는 시료가 주입되는 주입구의 양 측면에 각각 하나씩 두 개가 형성되어 있는 것이 더욱 바람직하다. 이 경우, 분산액이 시료의 양 측면에서 싸게 흐름을 형성하여 검체가 미세유로의 중앙에서 안정적으로 이동할 수 있도록 한다.
- [0028] 상기 제어부는 추가적으로 획득된 이미지에서 인식된 검체 간의 간격정보로부터 주입구로 주입되는 시료의 유속과 분산액 주입부로 주입되는 분산액의 유속을 자동 조절하도록 할 수 있다. 즉, 검체 간의 간격이 너무 좁다면 시료의 유속을 줄이거나, 시료의 유속은 줄이고 분산액의 유속을 증가시키도록 제어할 수 있다. 반대로, 검체 간의 간격이 너무 넓다면 시료의 유속을 늘리거나, 시료의 유속은 늘리고 분산액의 유속은 줄이도록 제어한다.
- [0029] 작동부는 제어부에 의해 작동되며, 이미지인식부의 후단에서 미세유로 내 미세유체의 흐름방향을 제어하는 역할을 한다. 작동부는 미세유로 내 미세유체의 흐름방향을 제어하여 타겟물질이 특정 분리유로로 배출되도록 할 수 있는 것이라면 어떤 형태라도 사용이 가능하다. 예를 들면, 상기 작동부는 액츄에이터의 형태일 수 있다. 액츄에이터로는 레이저 조사나 버블 발생에 의하여 미세유체의 흐름방향을 제어하는 것을 예로 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 액츄에이터는 상기 분리유로의 수가 3개 이상인 경우에도 하나만이 설치되어 신호의 강도에 의해 미세유체의 흐름방향을 제어할 수도 있으며, 두 개 이상이 설치될 수도 있다. 액츄에이터가 두 개 이상이 설치되는 경우 미세유로의 동일 횡단면상에 설치될 수도 있고 하나의 액츄에이터가 작동하는 미세유로의 후단에 추가적으로 작동하도록 설치될 수도 있다. 미세유체칩의 세부 구성에서 분리유로의 수 및 형태에 따른 액츄에이터의 수와 위치는 당업자라면 미세유체의 흐름을 제어할 수 있도록 적절히 설계할 수 있을 것이다.
- [0030] 상기 작동부는 각 분리유로의 최전단(즉, 분리유로의 시작부분)에 형성된 밸브의 형태일 수 있다. 상기 밸브는 분리유로마다 설치되어야 하므로, 분리유로의 수 이상이어야 함은 당연하다. 제어부는 검체를 포함한 미세유체가 배출되는 분리유로에 설치된 나머지 분리유로의 밸브를 닫아주는 것에 의해 간단히 미세유체의 흐름방향을 제어할 수 있다. 미세유체장비에 사용되는 밸브의 구성 및 작동에 대해서는 종래기술에 의해 알려져 있으므로 구체적인 기술은 생략한다.
- [0031] 상기 구성에 의해 본 발명의 미세유체 분리 시스템의 주입구로 주입된 시료는 별도로 표지하지 않더라도 이미지를 기반으로 하여 각각의 분리유로로 분리된 후 배출되므로, 시료 내의 타겟물질을 분리할 수 있다.

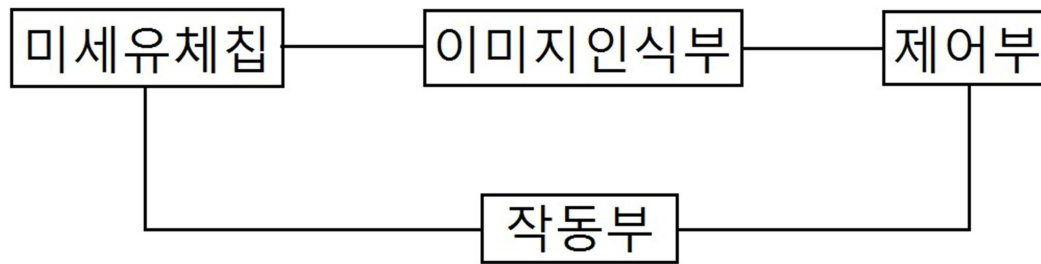
부호의 설명

- [0032] 100 : 미세유체칩
101 : 주입구 102: 미세유로

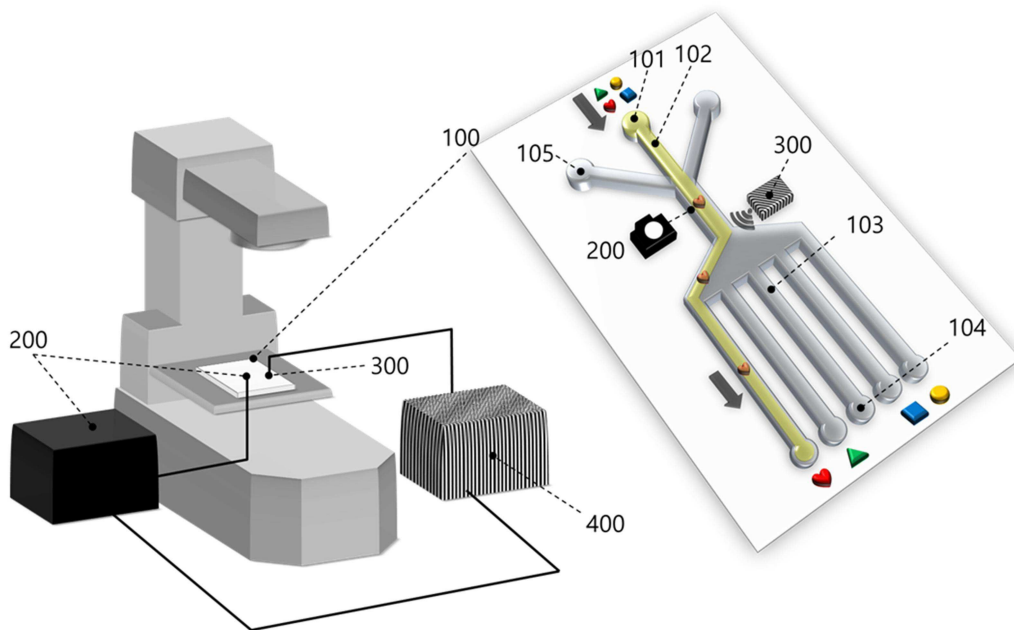
103 : 분리유로 104 : 배출구
 105 : 분산액 주입구
 200 : 이미지인식부
 300 : 작동부
 400 : 제어부

도면

도면1



도면2



도면3

