



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0049323
(43) 공개일자 2023년04월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2023.01) B01L 7/00 (2023.01)
C12Q 1/70 (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01L 3/502738 (2013.01)
B01L 7/52 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0132311
(22) 출원일자 2021년10월06일
심사청구일자 2021년10월06일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
서태석
경기도 수원시 영통구 청명북로 33, 433-1901 (영통동, 청명마을삼성아파트)
옹우연 꺾 후인
경기도 용인시 기흥구 서그내로16번길 17, 4동 207호 (서천동, 진영빌라 4동)
(74) 대리인
특허법인 천지, 특허법인 다해

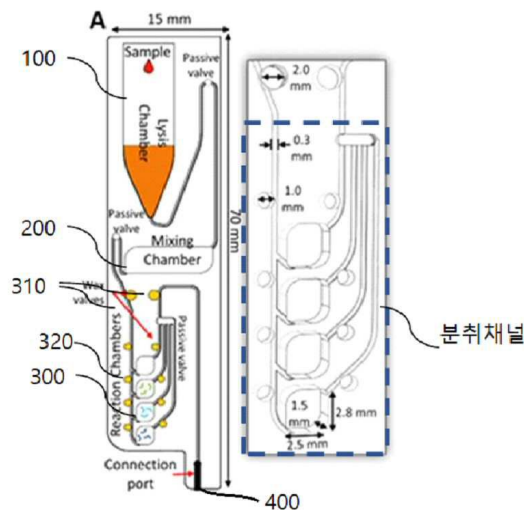
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 진단용 미세유체 칩 시스템 및 이를 포함하는 IoT 기반 유전자 분석시스템

(57) 요약

진단용 미세유체 칩으로, 샘플이 주입된 후 용해되는 용해챔버(100); 상기 용해챔버(100)로부터 용액을 유입받은 후, 중합효소와 혼합하는 혼합챔버(200); 상기 혼합챔버로부터의 용액을 유입받은 후 프라이머와 혼합한 후, 증폭반응을 진행하는 반응챔버(300)를 포함하며, 상기 반응챔버(300)는 적어도 2개 이상이며, 상기 반응챔버(300)는 상기 혼합챔버(200)로부터 유입된 용액의 증폭반응이 반응챔버간 서로 격리되어 분리된 채 진행되는 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 칩이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C12Q 1/70 (2022.05)
G16Y 40/10 (2020.01)
G16Y 40/20 (2020.01)
B01L 2200/0663 (2013.01)
B01L 2200/0689 (2013.01)
B01L 2300/023 (2013.01)
B01L 2300/1805 (2013.01)
C12Q 2527/101 (2019.08)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	0017363
과제번호	P0017363
부처명	산업통상자원부
과제관리(전문)기관명	한국산업기술진흥원
연구사업명	산업혁신인재성장지원
연구과제명	기능성유무기복합소재실용화전문인력양성사업
기 여 율	1/3
과제수행기관명	경희대학교 산학협력단 (주관기관:
연구기간	2021.03.01 ~ 2026.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711128916
과제번호	2021R1A5A6002853
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	선도연구센터지원사업
연구과제명	결정기능화공정기술센터 후속지원
기 여 율	1/3
과제수행기관명	경희대학교(국제캠퍼스)
연구기간	2021.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465032844
과제번호	HI20C0644
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	(혁신법) 감염병 예방·치료 기술개발
연구과제명	등온증폭법을 이용한 회전식 유전자 진단 기기 시작품 개발
기 여 율	1/3
과제수행기관명	경희대학교산학협력단
연구기간	2020.04.23 ~ 2021.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

진단용 미세유체 칩으로,

샘플이 주입된 후 용해되는 용해챔버(100);

상기 용해챔버(100)로부터 용액을 유입받은 후, 증합효소와 혼합하는 혼합챔버(200);

상기 혼합챔버로부터의 용액을 유입받은 후 프라이머와 혼합한 후, 증폭반응을 진행하는 반응챔버(300)를 포함하며,

상기 반응챔버(300)는 적어도 2개 이상이며, 상기 반응챔버(300)는 상기 혼합챔버(200)로부터 유입된 용액의 증폭반응이 반응챔버간 서로 격리되어 분리된 채 진행되는 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 칩.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 증폭반응은 직접 RT-LAMP(Direct RT-LAMP) 반응인 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 칩.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 진단용 미세유체칩은, 상기 증폭반응시 상기 반응챔버 각각의 입구와 출구를 밀봉하는 제 2 왁스밸브(320)를 더 포함하며, 상기 제 2 왁스밸브(320)의 왁스는 상기 증폭반응 온도에서 녹아 상기 반응챔버의 입구와 출구를 밀봉하는 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 칩.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 진단용 미세유체 칩은,

상기 혼합챔버(200)로부터의 용액을 적어도 2개 이상의 반응챔버(300)를 나눈 후, 상기 반응챔버(300)출구로부터 나오는 채널을 합치는 분취채널구조를 가지며, 상기 분취 구조의 입구와 출구에는 각각 제 1 왁스밸브(310)가 구비되는 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 칩.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 따른 진단용 미세유체 칩; 및

상기 진단용 미세유체 칩에 열을 인가하기 위한 히터를 포함하며,

여기에서 상기 히터는, 상기 용해챔버에 열을 인가하기 위한 용해히터;

상기 제 1 왁스밸브에 열을 인가하여 왁스를 녹이기 위한 왁스히터; 및

상기 반응챔버에 열을 인가하기 위한 반응히터를 포함하는 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 시스템.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 반응히터에 의하여 제 3항의 제 2 왁스밸브의 왁스는 녹아 상기 반응챔버를 입구와 출구를 밀봉하는 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 시스템.

청구항 7

제 5항에 있어서,

상기 진단용 미세유체 시스템은, 상기 용해챔버와 물리적으로 접촉하여 상기 용해챔버에 진동을 인가하기 위한 진동수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 시스템.

청구항 8

제 5항 또는 제 7항에 있어서,

상기 진동수단 및 상기 히터는 휴대용 배터리에 의하여 전력을 공급받는 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 시스템.

청구항 9

제 5항에 따른 진단용 미세유체 시스템을 포함하는 IoT 기반 유전자 분석시스템으로,

제 5항에 따른 진단용 미세유체 시스템;

상기 미세유체 시스템에 전력을 공급하기 위한 휴대용 배터리;

상기 미세유체 시스템의 진단결과를 확인하는 영상시스템; 및

상기 미세유체 시스템을 조작하고 상기 영상시스템으로부터 진단결과를 수신하여 표시하는 모바일 기기를 포함하는 것을 특징으로 하는 IoT 기반 유전자 분석시스템.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 IoT 기반 유전자 분석시스템은, 상기 모바일 기기를 통하여 상기 진단결과를 외부로 전송하는 것을 특징으로 하는 IoT 기반 유전자 분석시스템.

청구항 11

제 9항에 있어서,

상기 모바일 기기는 적어도 둘 이상의 반응챔버에서의 진단결과를 구분하여 표시하는 것을 특징으로 하는 IoT 기반 유전자 분석시스템.

청구항 12

제 9항에 있어서,

상기 영상시스템은, 실시간 형광 검출용 CMOS 센서로 상기 반응 챔버에서 방출된 빛을 포착하는 것을 특징으로 하는 IoT 기반 유전자 분석시스템.

청구항 13

제 9항에 있어서,

상기 모바일 기기는 휴대전화이며, 상기 진단결과를 외부통신망을 통하여 외부로 송신 가능한 것을 특징으로 하는 IoT 기반 유전자 분석시스템.

청구항 14

제 9항에 있어서,

상기 영상시스템은 상기 모바일 기기의 카메라를 사용하는 것을 특징으로 하는 IoT 기반 유전자 분석시스템.

청구항 15

제 9항에 있어서,

상기 휴대용 배터리는 상기 미세유체 시스템의 히터, 진동수단 및 영상시스템에 에너지를 공급하는 것을 특징으로 하는 IoT 기반 유전자 분석시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 진단용 미세유체 칩 시스템 및 이를 포함하는 IoT 기반 유전자 분석시스템에 관한 것으로, 보다 상세하게는 저전력으로 휴대용 배터리로 현장에서 분석기를 조작, 감염병 유무를 진단하여 이를 모바일 기기로 확인할 수 있고, 그 결과 등을 외부로 전송할 수 있는, 진단용 미세유체 칩 시스템 및 이를 포함하는 IoT 기반 유전자 분석시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 지난 20년 동안 세계 보건 기구와 전 세계 많은 국가는 코로나바이러스 질병의 확산을 통제하기 위해 노력하고 있다. 표면에 왕관 모양의 스파이크가 있는 양성 감각 단일 가닥 RNA 바이러스인 코로나바이러스는 사람 간에 전염될 수 있으며 일반적으로 가벼운 호흡기 질환을 유발한다(WHO, 2020).

[0003] 2002년 중국 광둥성에서 발생한 최초의 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(SARS-CoV)는 약 10%의 사망률로 전 세계적으로 8000명 이상의 확인 사례를 초래하였으며(WHO, 2003), 2012년 사우디아라비아 제다에서 중동호흡기증후군(MERS)이 처음 보고됐다.

[0004] 베타 코로나바이러스(MERS-CoV)는 27개국에 퍼져 약 2500명의 확인 사례를 일으켰고 약 34%의 높은 사망률을 보였다(WHO, 2018; Zaki et al., 2012). 2019년 12월, 중국 우한에서 또 다른 신종 코로나바이러스(SARS-CoV-2)의 발병이 보고되었는데, 발병 후 1년 반이 지난 2021년 7월 6일 기준으로 1억 8,300만 건이 넘는 사례와 거의 400만 명이 사망하였다(WHO, 2021).

[0005] 일부 국가에서 전염병이 진정될 조짐을 보이기 시작했지만 많은 국가에서는 새로운 SARS-CoV-2 변종 확산으로 계속 어려움을 겪고 있다. 보건 기관과 정부는 증가하는 SARS-CoV-2 테스트를 처리하고, 효과적인 치료법을 찾고, 백신을 개발 및 배포함으로써 전염병을 통제해야 하는 과도한 부담을 안고 있다(Taleghani and Taghipour, 2021).

[0006] 백신 개발은 알려진 변이체에 대해 긍정적인 결과를 보여주지만 다가오는 SARS-CoV-2 변종에 대해 동일한 면역 효과를 유지한다는 보장은 없으며, 이 대유행을 통제하는 열쇠 중 하나는 휴대형의 신속한 진단 시스템을 개발하고, 감염된 개인을 적절히 초기에 격리하는 것에 있다.

[0007] 다른 형태의 바이러스 감염성 폐렴에 사용되는 것과 유사한 SARS-CoV-2의 기존 검출 방법은 일반적으로 컴퓨터 단층 촬영, 혈청 검사 및 분자 진단을 기반이며, 이들 방법 중 분자진단은 SARS-CoV-2를 검출하는 가장 특이적이고 민감한 방법으로 보고되었다(Kubina and Dziedzic, 2020).

[0008] 하지만 PCR과 같은 분자 테스트에는 일반적으로 시설과 인력 같이 검사자원이 풍부한 시설, 여러가지 시약과 단계를 필요로 하며, 숙련된 인력 또한 필요하다(Lei et al., 2021).

[0009] 따라서 분자진단을 위한 POC 장치의 개선이 필요하며, 세계보건기구(WHO)는 자원이 제한된 환경에서 가장 적절한 POC 진단 테스트를 정의하기 위해 ASSURED 기준(저렴, 민감, 구체, 사용자 친화, 신속 강력, 장비 불필요, 최종 사용자에게 전달가능)이라는 기준을 권장한다(Kosack et al. al., 2017; Mauk et al., 2018).

[0010] 이러한 ASSURED 기준은 배터리 전원 또는 전기가 필요 없는 진단 장치와 같은 최소 계측 형식과 원격 이동 통신 및 GPS 위치를 위한 스마트폰 활용을 포함하는 POC 진단 개발의 최근 동향을 유도하고 있는데, 이러한 휴대용 장치는 일반적으로 한번 사용하며, 시약이 미리 로딩된 플라스틱 미세유체 칩 또는 카트리지를 사용한다.

[0011] 이러한 미세유체 기술이 가지는 장점으로 인해, 미세유체 칩을 사용하는 통합 POC 진단 시스템은 테스트 시간을 단축하고 시약 소비를 줄이며 사람의 간섭을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 또한 IoT 기술과 POCT 시스템이 결합되면 클라우드 서비스에 저장된 진단 데이터를 공유하여 의사와 환자 간의 유비쿼터스 의료 모니터링 또한 가능하다.

[0012] 이러한 IoT 기반 플랫폼은 데이터를 분석 및 저장하고 의료 센터와 자동으로 연동되어, 정부가 팬데믹 상황을 신속하고 명확하게 파악하여 더 나은 결정을 내릴 수 있게 한다. 따라서 IoT 기술이 통합된 미래 POC 진단 장치의 개발은 기존 진단 방법에 필적하는 정확도와 감도를 유지하면서 제한된 리소스 환경에서 여러 즉각적인 테스트

트를 용이하게 하는 데 필수적인 요소로 여겨진다.

- [0013] 칩 기반(On-chip) 분자 진단은 일반적으로 다음과 같은 순차적 단계로 구성된다.
- [0014] (1) 세포 또는 바이러스 입자의 용해
- [0015] (2) 용해물로부터 DNA 또는 RNA 추출
- [0016] (3) 특정 핵산 표적 서열의 증폭
- [0017] (4) 광학 또는 전기화학적 기기에 의한 최종 앰플리콘의 종말점 또는 실시간 검출(Nguyen et al., 2019; Taleghani 및 Taghipour, 2021).
- [0018] 분자 진단은 대부분 표적 서열의 효소적 증폭을 위한 중합효소 연쇄 반응(PCR)에 의존하며(Park et al., 2011; Saiki et al., 1988), 증폭을 위한 PCR은 정밀한($\pm 0.5^{\circ}\text{C}$) 및 빠른($>10^{\circ}\text{C/s}$) 열 순환을 달성하기 위해 상대적으로 비싸고 정교하며 부피가 큰 기기가 필요하다는 단점이 있다.
- [0019] 열적 사이클링과정과 히팅시스템을 단순화하기 위해 다양한 등온 증폭 방법이 제안되었으며, 이러한 방법은 종래 PCR보다 온도 측면에서 우수하여, POC 진단에 더 적합하다(Taleghani and Taghipour, 2021). recombinase polymerase amplification, helicase 의존 증폭, 핵산 염기서열 기반 증폭, 롤링 서클 증폭, 가닥 치환 증폭 등의 등온 증폭 기술(Oh et al., 2016) 중에서 LAMP(Loop-mediated isothermal amplification)는 가장 유망한 방법 중 하나이다.
- [0020] LAMP법은, 템플릿과의 엄격한 결합을 위해 4개의 프라이머와 증폭 효율을 높이기 위해 2세트의 루프 프라이머를 사용한다(Inaba et al., 2021; Khan et al., 2018; Singh et al., 2019). 또한 온화한 반응 온도($63\sim 65^{\circ}\text{C}$)로 인해 기포 형성 및 증발 문제가 방지되고(Dan Van et al., 2019; Lee et al., 2016; Mauk et al., 2018; Nguyen et al., 2020), LAMP 반응의 Bst 중합효소는 임상 표본에서 일반적으로 발견되는 억제제에 대한 내성이 더 높다(Francois et al., 2011; Kaneko et al., 2007; Nkouawa et al., 2010).
- [0021] 또한, DNA/RNA 정제 없이 세포 용해와 유전적 증폭이 동시에 일어나는 "직접" LAMP 반응이 보고되었으며(Dudley et al., 2020; Gadkar et al., 2018; Lee et al., 2016), 이로써 직접 용해 완충액과 LAMP 반응의 조합을 통해 단순화된 POC 분자 진단 시스템을 구현할 수 있다.
- [0022] 하지만 휴대전화를 이용하는 IoT 기술과 LAMP 기술을 융합하여 정확한 진단과 현장형 신속진단을 동시에 구현하는 효과적 기술은 아직 개시되지 않은 상황이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0023] 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 IoT 기반 현장진단이 가능한 미세유체 칩과, 이를 활용한 진단시스템을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0024] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 진단용 미세유체 칩으로, 샘플이 주입된 후 용해되는 용해챔버(100); 상기 용해챔버(100)로부터 용액을 유입받은 후, 중합효소와 혼합하는 혼합챔버(200); 상기 혼합챔버로부터의 용액을 유입받은 후 프라이머와 혼합한 후, 증폭반응을 진행하는 반응챔버(300)를 포함하며, 상기 반응챔버(300)는 적어도 2개 이상이며, 상기 반응챔버(300)는 상기 혼합챔버(200)로부터 유입된 용액의 증폭반응이 반응챔버간 서로 격리되어 분리된 채 진행되는 것을 특징으로 하는 진단용 미세유체 칩을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 증폭반응은 직접 RT-LAMP(Direct RT-LAMP) 반응이며, 상기 진단용 미세유체칩은, 상기 증폭반응시 상기 반응챔버 각각의 입구와 출구를 밀봉하는 제 2 왁스밸브(320)을 더 포함하며, 상기 제 2 왁스밸브(320)의 왁스는 상기 증폭반응 온도에서 녹아 상기 반응챔버의 입구와 출구를 밀봉한다.
- [0026] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 진단용 미세유체 칩은, 상기 혼합챔버(200)로부터의 용액을 적어도 2개 이상의 반응챔버(300)를 나눈 후, 상기 반응챔버(300)출구로부터 나오는 채널을 합치는 분취채널구조를 가지며, 상기 분취 구조의 입구와 출구에는 각각 제 1 왁스밸브(310)가 구비된다.
- [0027] 본 발명은 또한 상술한 진단용 미세유체 칩; 및 상기 진단용 미세유체 칩에 열을 인가하기 위한 히터를 포함하

며, 여기에서 상기 히터는, 상기 용해챔버에 열을 인가하기 위한 용해히터; 상기 제 1 왁스밸브에 열을 인가하여 왁스를 녹이기 위한 왁스히터; 및 상기 반응챔버에 열을 인가하기 위한 반응히터를 포함하는 진단용 미세유체 시스템을 제공한다.

- [0028] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 반응히터에 의하여 제 3항의 제 2 왁스밸브의 왁스는 녹아 상기 반응챔버를 입구와 출구를 밀봉하며, 상기 시스템은, 상기 용해챔버와 물리적으로 접촉하여 상기 용해챔버에 진동을 인가하기 위한 진동수단을 더 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 진동수단 및 상기 히터는 휴대용 배터리에 의하여 전력을 공급받을 수 있다.
- [0030] 본 발명은 또한 상술한 진단용 미세유체 시스템을 포함하는 IoT 기반 유전자 분석시스템으로, 상술한 진단용 미세유체 시스템; 상기 미세유체 시스템에 전력을 공급하기 위한 휴대용 배터리; 상기 미세유체 시스템의 진단결과를 확인하는 영상시스템; 및 상기 미세유체 시스템을 조작하고 상기 영상시스템으로부터 진단결과를 수신하여 표시하는 모바일 기기를 포함하는 것을 특징으로 하는 IoT 기반 유전자 분석시스템을 제공한다.
- [0031] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 IoT 기반 유전자 분석시스템은, 상기 모바일 기기를 통하여 상기 진단결과를 외부로 전송하며, 상기 모바일 기기는 적어도 둘 이상의 반응챔버에서의 진단결과를 구분하여 표시할 수 있다.
- [0032] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 영상시스템은, 실시간 형광 검출용 CMOS 센서로 상기 반응 챔버에서 방출된 빛을 포착할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 모바일 기기는 휴대전화이며, 상기 진단결과를 외부통신망을 통하여 외부로 송신 가능하며, 상기 영상시스템은 상기 모바일 기기의 카메라를 사용한다.
- [0034] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 휴대용 배터리는 상기 미세유체 시스템의 히터, 진동수단 및 영상시스템에 에너지를 공급한다.

발명의 효과

- [0036] 본 발명에 따른 통합 미세유체 칩과 현장진단(POC) 장치 통합 시스템은 샘플에 대한 측정 방식으로 SARS-CoV-2 등과 같은 감염병 진단이 가능하며, 특히 손바닥 크기의 IoT 기반 유전자 분석 시스템을 제공하며, 본 발명에 따른 플랫폼은 저전력으로 구동되므로 휴대용 배터리로 작동할 수 있다.
- [0037] 또한 RT-LAMP 온도 제어, 진동 기능, 데이터 표시 등을 모바일 기기로 조작할 수 있으며, 바이러스 용해, 직접 RT-LAMP 반응 및 실시간 형광 검출과 같은 전체 프로세스를 미세 유체 칩에서 자동으로 수행할 수 있다. 더 나아가, SARS-CoV-2의 다중 유전자를 동시에 분석하여 낮은 LOD로 판단의 정확도를 향상시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0038] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체 칩의 레이아웃에 대한 구성도이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체 칩에서의 반응 단계를 설명하는 도면이다.
- 도 3은 본 발명의 시스템에 구비된 전극 히터와 시스템간 대응 모식도이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 용해히터, 왁스 밀봉 히터 및 RT-LAMP 반응히터의 가열 프로파일이다.
- 도 5는 (A) 진동효과를 이용한 생성된 기포의 제거를 보여주는 도면, (B) 진동 유무에 따른 용해 샘플의 증폭 곡선. (C) 진동 유무에 따른 샘플의 용해 효율을 나타내는 도면이다.
- 도 6은 (A) 반응 챔버 C1 및 C3에서 사전 건조된 A1se 유전자의 프라이머 세트가 있는 칩의 증폭 프로파일, (B) 반응 챔버 C2 및 C4에서 사전 건조된 SARS-CoV-2의 A1se 유전자 프라이머 세트를 갖는 칩의 증폭 프로파일이다.
- 도 7은 (A) 바이러스 농도에 따른 SARS-CoV-2의 3개 유전자(A1se, N 및 E 유전자)의 증폭 프로파일 및 (B) SARS-CoV-2의 3개 유전자에 대한 해당 임계값 시간에 대한 결과이다.
- 도 8은 임상 시료에 대한 분석결과이다. 도 8에서 (A)의 증폭 프로파일은 상용 qPCR 기계를 사용하여 테스트한 각 바이러스에 대한 양성 결과를 보여주며, (B)는 본 발명에 따른 플랫폼의 임상 샘플 분석결과로, 증폭 프로파일은 (1) SARS-CoV-2, (2) 인플루엔자 A, (3) RSV A, (4) RSV B의 바이러스 샘플에 대한 진단 분석 결과이다.

도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 이동형 현장진단시스템의 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] 이하, 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세히 설명하면 다음과 같다.
- [0040] 본 발명을 상세하게 설명하기 전에, 본 명세서에서 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 무조건 한정하여 해석되어서는 아니 되며, 본 발명의 발명자가 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해서 각종 용어의 개념을 적절하게 정의하여 사용할 수 있다.
- [0041] 더 나아가 이들 용어나 단어는 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야 함을 알아야 한다.
- [0042] 즉, 본 명세서에서 사용된 용어는 본 발명의 바람직한 실시예를 설명하기 위해서 사용되는 것일 뿐이고, 본 발명의 내용을 구체적으로 한정하려는 의도로 사용된 것이 아니다.
- [0043] 이들 용어는 본 발명의 여러 가지 가능성을 고려하여 정의된 용어임을 알아야 한다.
- [0044] 또한, 본 명세서에 있어서, 단수의 표현은 문맥상 명확하게 다른 의미로 지시하지 않는 이상, 복수의 표현을 포함할 수 있다.
- [0045] 또한, 유사하게 복수로 표현되어 있다고 하더라도 단수의 의미를 포함할 수 있음을 알아야 한다.
- [0046] 본 명세서의 전체에 걸쳐서 어떤 구성 요소가 다른 구성 요소를 "포함"한다고 기재하는 경우에는, 특별히 반대되는 의미의 기재가 없는 한 임의의 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 임의의 다른 구성 요소를 더 포함할 수도 있다는 것을 의미할 수 있다.
- [0047] 더 나아가서, 어떤 구성 요소가 다른 구성 요소의 "내부에 존재하거나, 연결되어 설치된다"고 기재한 경우에는, 이 구성 요소가 다른 구성 요소와 직접적으로 연결되어 있거나 접촉하여 설치되어 있을 수 있다.
- [0048] 또한, 일정한 거리를 두고 이격되어 설치되어 있을 수도 있으며, 일정한 거리를 두고 이격되어 설치되어 있는 경우에 대해서는 해당 구성 요소를 다른 구성 요소에 고정 내지 연결시키기 위한 제 3의 구성 요소 또는 수단이 존재할 수 있다.
- [0049] 한편, 상기 제 3의 구성 요소 또는 수단에 대한 설명은 생략될 수도 있음을 알아야 한다.
- [0050] 반면에, 어떤 구성 요소가 다른 구성 요소에 "직접 연결"되어 있다거나, 또는 "직접 접속"되어 있다고 기재되는 경우에는, 제 3의 구성 요소 또는 수단이 존재하지 않는 것으로 이해하여야 한다.
- [0051] 마찬가지로, 각 구성 요소 간의 관계를 설명하는 다른 표현들, 즉 " ~ 사이에"와 "바로 ~ 사이에", 또는 " ~ 에 이웃하는"과 " ~ 에 직접 이웃하는" 등도 마찬가지로 취지를 가지고 있는 것으로 해석되어야 한다.
- [0052] 또한, 본 명세서에 있어서 "일면", "타면", "일측", "타측", "제 1", "제 2" 등의 용어는, 하나의 구성 요소에 대해서 이 하나의 구성 요소가 다른 구성 요소로부터 명확하게 구별될 수 있도록 하기 위해서 사용된다.
- [0053] 하지만, 이와 같은 용어에 의해서 해당 구성 요소의 의미가 제한적으로 사용되는 것은 아님을 알아야 한다.
- [0054] 또한, 본 명세서에서 "상", "하", "좌", "우" 등의 위치와 관련된 용어는, 사용된다면, 해당 구성 요소에 대해서 해당 도면에서의 상대적인 위치를 나타내고 있는 것으로 이해하여야 한다.
- [0055] 또한, 이들의 위치에 대해서 절대적인 위치를 특정하지 않는 이상은, 이들 위치 관련 용어가 절대적인 위치를 언급하고 있는 것으로 이해하여서는 아니 된다.
- [0056] 더욱이, 본 발명의 명세서에서는, "...부", "...기", "모듈", "장치" 등의 용어는, 사용된다면, 하나 이상의 기능이나 동작을 처리할 수 있는 단위를 의미한다.
- [0057] 이는 하드웨어 또는 소프트웨어, 또는 하드웨어와 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있음을 알아야 한다.
- [0058] 본 명세서에 첨부된 도면에서 본 발명을 구성하는 각 구성 요소의 크기, 위치, 결합 관계 등은 본 발명의 사상을 충분히 명확하게 전달할 수 있도록 하기 위해서 또는 설명의 편의를 위해서 일부 과장 또는 축소되거나 생략되어 기술되어 있을 수 있고, 따라서 그 비례나 축척은 엄밀하지 않을 수 있다.
- [0059] 또한, 이하에서, 본 발명을 설명함에 있어서, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 구성, 예

를 들어, 종래 기술을 포함하는 공지 기술에 대한 상세한 설명은 생략될 수도 있다.

- [0060] 본 발명은 COVID-19 전염병에 대처하기 위해 신속 SARS-CoV-2 진단 플랫폼을 개발하였다. 특히, SARS-CoV-2를 진단하기 위한 실시간 RT-LAMP 기반 칩단 IoT 기반 POC 장치를 제공하며, 특히 본 발명에 따른 진단장치는 휴대용 배터리로 구동될 수 있는 저전력이며, 통합 미세유체 칩에서 바이러스 용해(Lysis) 및 RT-LAMP 반응을 동시에 수행할 수 있다.
- [0061] 또한, 본 발명에 따른 진단 플랫폼은, 반응 중 각 반응 챔버의 형광 신호를 병렬로 자동측정, 처리하여 Wi-Fi 네트워크를 통해 실시간으로 스마트폰으로 전송한다.
- [0062] 본 발명의 일 실시예에서는 SARS-CoV-2의 3가지 표적 유전자(As1e, N, E 유전자)를 분석, 위양성 결과를 방지하는 효과를 보여주었으며, 더 나아가 SARS-CoV-2 바이러스를 또한 다른 호흡기 바이러스(인플루엔자 A, RSV A 및 RSV B)와 함께 분석, 진단하였다. 이것은 결국 현장에서 구현되는 IoT 기반 분자 진단 플랫폼으로서의 본 발명의 효과를 나타내는데, 이는 이하 보다 상세히 설명한다.
- [0063] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체 칩 레이아웃에 대한 구성도이다.
- [0064] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체 칩은 샘플이 용해되는 용해챔버(100), 상기 용해챔버로부터의 유체와 중합효소를 혼합하는 혼합챔버(200), 상기 혼합챔버로부터 중합효소와 유체를 프라이머와 혼합한 후, 증폭반응을 진행하는 반응챔버(300)를 포함한다. 도 1에서는 총 4개의 반응챔버가 개시되나 본 발명의 범위는 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 따른 반응챔버(300)는 적어도 2개 이상이며, 상기 반응챔버(300)는 상기 혼합챔버(200)로부터 유입된 RT-LAMP 액의 RT-LAMP 반응이 챔버간 상호 격리되어 분리된 채 진행된다.
- [0065] 본 발명은 이를 위하여 용해챔버(100)-혼합챔버(200) 사이, 상기 혼합챔버(200)와 반응챔버(300), 그리고 상기 반응챔버(300)와 외부로 시료가 배출되는 연결포트(400) 사이에는, “패시브 밸브((Passive valve))”가 구비되는데, 여기에서 패시브 밸브는 소수성으로 코팅된 채널 구간으로 외부 주사기 등에 의한 흡인력이 인가되지 않는 경우 채널로 친수성 용액이 흐르지 않는 구간을 말한다.
- [0066] 본 발명은 증발, 챔버간 의도하지 않는 혼합 등에 의한 오염 등을 방지하기 위하여 온도에 따라 점성이 바뀌어 채널을 채우게 되는 제 2 왁스 밀봉 밸브(320)를 상기 반응챔버 각각의 유입과 출구에 구비한다. 또한 반응챔버로 나누어 흐른 후 반응 후 합쳐지는 채널 구조인 분취(aliquot)채널에는 분취 구조의 입구와 출구에 분취구조를 밀봉하게 되는 제 1 왁스 밀봉 밸브(310)가 구비되며, 상기 제 1 왁스 밀봉 밸브(310)는 별도의 히터로 채널을 채워 RT-LAMP 반응챔버로부터의 증발문제를 원천적으로 방지한다.
- [0067] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체 칩에서의 반응 단계를 설명하는 도면이다.
- [0068] 도 2를 참조하면, 본 발명에 따른 미세유체 칩을 이용한 공정 방법은 6단계로 구성된다.
- [0069] 도 2를 참조하면, 각 단계별 공정방법은 다음과 같으나, 하기 설명되는 구체적인 실시예의 조건 등에 의하여 본 발명의 범위는 제한되지 않는다.
- [0070] (1) 샘플 로딩 단계
- [0071] 본 발명의 일 실시예에서 먼저 2.0 μ L의 바이러스 샘플을 58 μ L의 RT-LAMP 용액이 미리 로드된 미세유체 칩의 용해챔버(도 1의 100)에 로딩하였다.
- [0072] (2) 바이러스 용해 단계
- [0073] 시스템에 구비된 용해히터를 켜서 95도까지 10분 동안 가열하고 진동기가 1분마다 용액을 30초 동안 진동시켜 바이러스를 용해(Lysis)시켰다.
- [0074] (3) 효소 혼합 단계
- [0075] 연결포트(connection port)에 연결된 주사기를 이용, 흡인(70 μ L)하여 용해챔버(100)에서 용해된 시료(60 μ L)를 도 1의 혼합챔버(200)로 옮겼다. 상기 혼합챔버에는 EM(Bst DNA 중합효소 및 역전사효소)이 사전 건조된 상태로 구비되어 있으며, EM과 RT-LAMP 용액 사이의 효율적인 혼합을 위해 진동 효과 등을 이용할 수 있다.
- [0076] (4) 분취 단계
- [0077] 효소 혼합 단계 후, RT-LAMP 혼합물(60 μ L)을 분취채널(반응챔버로 RT-LAMP 용액이 나누어 흘러가는 채널 구조)로 천천히 주사기 등을 사용하여 흡인/유동시켰다. 마지막 분취 구조 말단에 있는 패시브 밸브는 소수성

시약으로 코팅되어 RT-LAMP 혼합물이 모든 반응챔버를 부드럽게 채울 수 있었다.

[0078] (5) 왁스 밀봉 단계

[0079] 반응챔버(300)가 RT-LAMP 용액 혼합물(RNA, 증합효소 등)로 채워진 후, 왁스 밀봉 히터의 온도를 2분 동안 섭씨 75도로 상승시켰다. 그 결과, 두 개의 제 1 왁스 밸브(310)에 있는 왁스가 녹아서 연결된 마이크로 채널로 흘러 들어가 분취 구조의 입구와 출구를 차단하였다. 도 2B(빨간색 점선 상자)의 단계 (5)는 인접한 마이크로채널로의 왁스 방출과 왁스로 인한 마이크로채널의 녹색 용액 분리를 보여준다. 왁스 밀봉 공정은 특히 RT-LAMP 반응 중에 RT-LAMP 혼합물이 증발하는 것을 방지하는 데 중요한 역할을 하게 된다.

[0080] (6) RT-LAMP 반응 단계

[0081] 반응히터의 온도를 상승시킨 후, 혼합물을 섭씨 65도에서 60분 동안 인큐베이션하여 1단계 RT-LAMP 반응을 수행한다. 이 온도에서 반응 챔버 입구와 출구 라인에 각각 있는 8개의 왁스 밸브(제 2 왁스 밸브, 320) 내부의 왁스가 녹아서 마이크로 채널로 흘러 반응 챔버가 격리된다. 즉, 본 발명에 따른 제 2 왁스 밸브(320)는 각 반응 챔버 각각의 입구와 출구에 구비되며, RT-LAMP 반응온도에서 녹아 각 반응챔버를 분리하여 증발을 차단할 뿐만 아니라 반응 챔버 간의 교차 오염을 방지한다. 이후 인큐베이션 시간 동안 각 반응 챔버의 형광 이미지가 1분마다 기록된다.

[0082] 도 3은 본 발명의 시스템에 구비된 전극 히터와 시스템간 대응 모식도이다.

[0083] 도 3을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 시스템의 히터는 용해챔버에 대응하는 용해히터(Lysis Heater), 분취채널구조를 밀봉하는 위치에 대응하는 제 1 왁스 밀봉 히터(Wax Sealing Heater), 그리고 RT-LAMP 반응을 위한 반응히터(Reaction Heater)로 구성되며, 각 히터는 대응하는 챔버또는 왁스밸브에 근접하는 위치로 구성된다.

[0084] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 용해히터, 왁스 밀봉 히터 및 RT-LAMP 반응히터의 가열 프로파일이다.

[0085] 진동에 따른 증폭반응 촉진 효과

[0086] 본 발명은 상술한 바와 같이 용해 시간 단축과 효율을 향상시키기 위하여 온도만 아니라 진동효과를 이용하였다. 즉, 본 발명은 신속한 on-chip 바이러스 검출을 위해 용해(lysis) 시간을 15분에서 10분으로 단축하고 1분마다 30초 동안 고주파 진동기(10000 RPM)로 용해 효율을 높였다. 본 발명의 일 실시예에서는 2×10^5 copies/ μ L 농도의 SARS-CoV-2 샘플을 사용하여 As1e 프라이머 세트와 수정된 용해 프로토콜을 검증하였다.

[0087] 도 5는 (A) 진동효과를 이용한 생성된 기포의 제거를 보여주는 도면, (B) 진동 유무에 따른 용해 샘플의 증폭 곡선. (C) 진동 유무에 따른 샘플의 용해 효율을 나타내는 도면이다.

[0088] 도 5A에 도시된 바와 같이, 본 발명에서 사용된 진동은 가열 동안 용해 챔버 내부에서 생성된 기포를 제거하는데 유용하였다. 가열 외에도 용해 챔버의 진동도 칩 상에서의 샘플 용해 효율을 크게 증가시켰으며, 진동으로 용해된 샘플은 진동이 없는 샘플보다 빠르게 증폭되었다(도 5B 참조). 임계값 시간은 30.2분에서 12.8분으로 크게 감소하여 가열 및 진동 기능을 결합하여 우수한 온칩 용해 성능을 확인하였다(도 5C 참조).

[0089] 교차 오염 테스트

[0090] 본 발명에 따른 칩 설계는 표적 유전자의 다중 분석을 위한 4개의 반응 챔버를 포함하므로 RT-LAMP 반응에서 교차 오염이 없는지 확인하여야 한다.

[0091] 이를 위해 반응 챔버를 둘러싸는 왁스 밸브를 사용하고 섭씨 65도의 온도에서 반응 챔버를 격리하기 위하여, 마이크로 채널에 녹은 왁스를 채웠다. 상술한 바와 같이 상기 반응챔버 입구 및 출구에 각각 구비된 왁스밸브는 도 3 및 4의 왁스 밀봉 히터가 아닌 반응 히터에 의하여 녹게 된다.

[0092] 인접한 반응챔버 사이에 교차 오염이 발생하는지 확인하기 위해 SARS-CoV-2에 대한 As1e 유전자의 프라이머 세트를 반응실 C1과 C3 또는 C2와 C4에서 사전 건조시켰다.

[0093] 이후 ARS-CoV-2의 농도가 2×10^2 copy/ μ L인 샘플을 추가하고 전체 프로세스를 본 발명에 따른 미세 유체 칩에서 상술한 프로토콜에 따라 수행하였으며, LAMP 반응 동안 모든 반응 챔버의 형광 강도는 CMOS 센서에 의해 모니터링되었다.

[0094] 도 6은 (A) 반응 챔버 C1 및 C3에서 사전 건조된 A1se 유전자의 프라이머 세트가 있는 칩의 증폭 프로파일, (B)

반응 챔버 C2 및 C4에서 사전 건조된 SARS-CoV-2의 As1e 유전자 프라이머 세트를 갖는 칩의 증폭 프로파일이다.

[0095] 도 6을 참조하면, As1e 프라이머가 미리 건조된 반응챔버 C1과 C3에서만 형광강도가 점차 증가하였다(도 6A). 유사하게, 반응 챔버 C2 및 C4만이 증폭 프로파일을 나타내며, 여기서 As1e 프라이머는 챔버 C2 및 C4에서만 사전 건조되어 구비된 상태였다(도 6B). 따라서 본 발명에 따라 칩에 RT-LAMP 반응에 따라 녹아서 채널을 밀봉할 수 있는 왁스밸브를 반응챔버에 통합하면 반응챔버간 교차 오염 문제가 제거되어 다중 표적 유전자 검출을 위한 신뢰할 수 있는 데이터를 얻을 수 있다.

[0096] 검출 한계 테스트

[0097] SARS-CoV-2의 바이러스 소수 입자가 사람의 호흡기를 감염시킬 수 있다는 점을 고려하면 검출 한계(LOD)가 진단 방법에 중요하다. 따라서 본 발명에 따른 진단 플랫폼의 감지 민감도 평가를 본 실험예에서 진행하였다.

[0098] 이를 위해 열불활성화된 SARS-CoV-2 샘플을 연속 희석하여 다양한 농도를 준비하였다(2×10^5 , 2×10^4 , 2×10^3 , 2×10^2 , 2×10^1 genomic copy number/ μ L). 이후 각 농도별 LOD 테스트를 수행하였다.

[0099] 도 7은 (A) 바이러스 농도에 따른 SARS-CoV-2의 3개 유전자(As1e, N 및 E 유전자)의 증폭 프로파일 및 (B) SARS-CoV-2의 3개 유전자에 대한 해당 임계값 시간에 대한 결과이다.

[0100] 도 7을 참조하면, 도 7A에서 SARS-CoV-2의 3개 유전자의 증폭 곡선이 농도에 따라 도시되었다.

[0101] 도 7을 참조하면, SARS-CoV-2 샘플의 유전자 대부분은 반응 시간 13분에서 51분 사이에 성공적으로 검출되었다. As1e와 N 유전자의 증폭 효율은 비슷해 보이지만 E 유전자의 증폭 효율은 더 느리며, 가장 낮은 농도인 2×10^1 copy/ μ L에서 증폭은 재현할 수 없었다.

[0102] 형광 강도의 임계값(Threshold)을 100(흰색 선)으로 설정하여 임계 시간을 결정하였다. 3개의 유전자의 역치 시간은 도 7B에 도시되어 있다. 모든 실험은 3회 이상 반복하였으며, 계산된 표준편차는 오차 막대로 표시하였다. E 유전자의 역치 시간은 As1e 및 N 유전자의 역치 시간보다 훨씬 컸지만 As1e 및 N 유전자의 역치 시간은 상당히 동일하였다. 도 7A의 파란색 선에서 볼 수 있듯이 음성 대조군 실험에서는 항상 형광 신호가 나타나지 않았다. 따라서 3개의 유전자(As1e, N 및 E 유전자)를 사용하여 SARS-CoV-2를 높은 신뢰도로 식별하려면 LOD는 2×10^2 copy/ μ L이었으며, 만약 두 개의 유전자(As1e 및 N 유전자)를 사용하는 경우라면 LOD는 10배, 즉 2×10^1 copy/ μ L까지 향상될 수 있다.

[0103] 임상 샘플 테스트

[0104] 임상 시료 분석을 위한 현장진단 분자 진단 플랫폼의 실제 적용 가능성을 입증하기 위해 경희대학교 병원에서 4가지 임상 호흡기 바이러스 시료(SARS-CoV-2, Influenza A, RSV A, RSV B)를 입수하여 테스트하였다. 먼저 시판되는 Real-Time PCR 기계를 이용하여 임상 시료를 분석하고, SARS-CoV-2의 As1e, N, E 유전자, Influenza A의 Neuraminidase 유전자, RSV A 및 RSV B에 대한 융합 당단백질 유전자를 분석하였다.

[0105] 도 8은 임상 시료에 대한 분석결과이다. 도 8에서 (A)의 증폭 프로파일은 상용 qPCR 기계를 사용하여 테스트한 각 바이러스에 대한 양성 결과를 보여주며, (B)는 본 발명에 따른 플랫폼의 임상 샘플 분석결과로, 증폭 프로파일은 (1) SARS-CoV-2, (2) 인플루엔자 A, (3) RSV A, (4) RSV B의 바이러스 샘플에 대한 진단 분석 결과이다.

[0106] 도 8을 참조하면, 네 가지 임상 샘플 모두 양성 결과를 알 수 있다(도 8A). 이후 반응 챔버 C2, C3 및 C4를 각각 As1e, N 및 E 유전자를 표적으로 하는 프라이머 세트로 반응챔버를 코팅하고 챔버 C1에는 교차 오염을 확인하기 위해 음성 대조군으로 프라이머가 코팅하지 않았다. 3개의 반응 챔버(C2, C3, C4)의 증폭 곡선은 SARS-CoV-2의 임상 샘플이 로드되었을 때만 감지할 수 있었다(도 8B(1)). 다른 호흡기 바이러스(인플루엔자 A의 경우도 8B(2), RSV A의 경우도 8B(3), RSV B의 경우도 8B(4))는 형광 신호를 생성하지 않았다. 이러한 결과는 SARS-CoV-2용 RT-LAMP 프라이머가 높은 특이도로 설계되었으며 본 발명에 따른 마이크로 칩을 활용한 휴대용 유전자 분석기가 SARS-CoV-2의 임상 샘플을 높은 정확도로 정확하게 동시에 동시에 검출할 수 있음을 나타낸다.

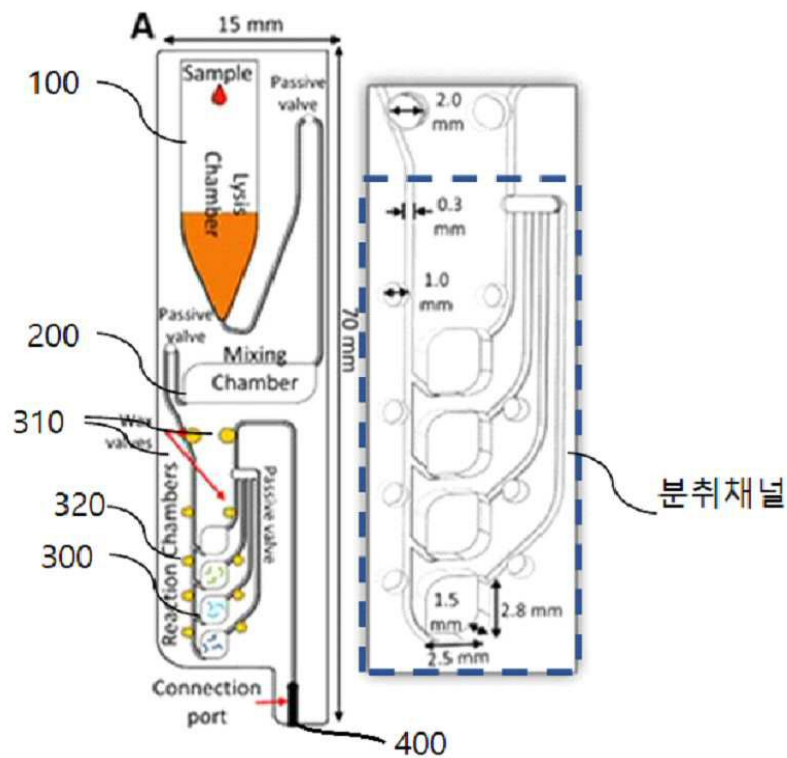
[0107] 이동형 현장진단시스템

[0108] 본 발명은 상술한 마이크로 유체칩을, 이동형 장치로부터 전력을 공급받아 진동, 히팅 등을 현장에서 수행하고, 모바일 기기(휴대전화 등)로 시스템을 조작, 결과를 확인하고 필요한 경우 이를 외부로 전송하는 일체형 진단 시스템을 제공한다.

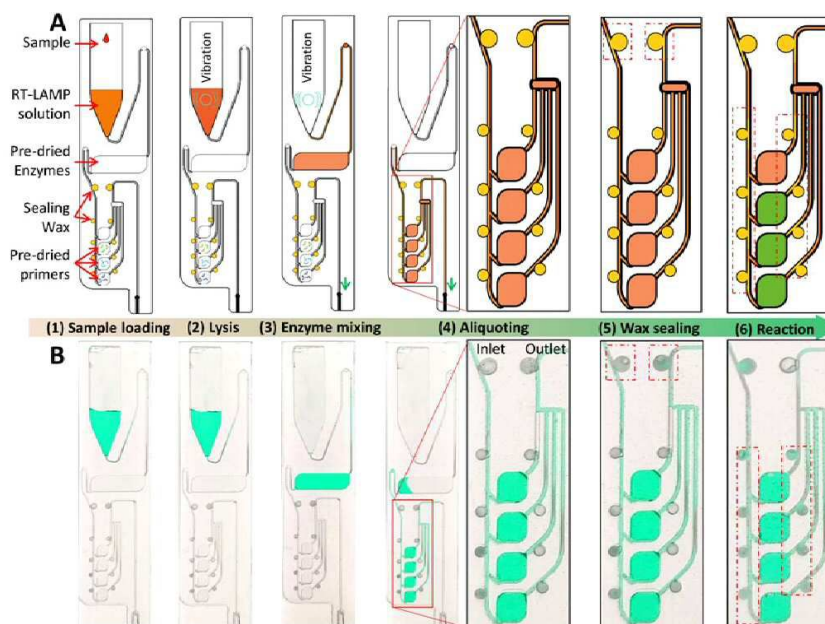
- [0109] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 이동형 현장진단시스템의 사진이다.
- [0110] 도 9에서 (A) 마이크로칩이 내장되며, 휴대용 배터리로 구동되며 Wi-Fi 연결을 통해 스마트폰으로 제어되는 휴대용 유전자 분석기, (B) POC 유전자 분석기 내부 구조의 3D 모델, (C) 제작된 POC 유전자 분석기의 전면 및 후면 디지털 이미지이다. 본 발명에 따른 IoT 기반 유전자 분석시스템은, 미세유체 칩, 히터, 진동수단을 포함하는 진단용 미세유체 시스템과, 상기 미세유체 시스템에 전력을 공급하기 위한 휴대용 배터리; 상기 미세유체 시스템의 진단결과를 확인하는 영상시스템; 및 상기 미세유체 시스템을 조작하고 상기 영상시스템으로부터 진단결과를 수신하기 위한 모바일 기기를 포함한다.
- [0111] 본 발명에 따른 시스템의 유체제어 서브시스템은 3mL 주사기를 당기거나 밀기 위해 기어 세트를 작동하는 고토크 서보(TowerPro, MG996R)를 포함한다. 즉, 주사기의 흡입을 위해 서보는 시계 반대 방향으로 회전하고, 밀기를 위해서는 시계 방향으로 회전한다. 따라서, 상술한 통합 미세유체 칩이 휴대용 유전자 분석기에 삽입되면(도 9A의 삽입이미지), 실리콘 튜브(직경 2mm)를 통해 주사기와 연결된 어댑터로 칩의 바닥이 자동으로 클릭된다. 따라서, 미세유체 칩 내부의 용액의 이동은 주사기를 밀거나 당겨서 조작할 수 있다.
- [0112] 본 발명에 따른 플랫폼의 온도 제어를 위한 서브 시스템은 3개의 독립적인 히터로 구성되며, 이는 상술한 바와 같다, 각각은 칩의 3개 영역(용해 챔버, 왁스 밸브 및 반응 챔버)의 온도를 조정하도록 설계되며, 본 발명에 따른 맞춤형 히터는 0.3mm 엔드밀이 있는 CNC 기계로 1.6mm 두께의 동박 적층판(동박 두께: 18 μ m)으로 제작되었다. 용해, 왁스 밀봉 및 LAMP 반응을 위해 제작된 히터의 저항은 각각 2.4, 1.6, 2.4옴이었다.
- [0113] 본 발명에 따른 플랫폼의 바이러스 용해를 위한 하위 시스템은, 상기 용해챔버와 물리적으로 접촉하여 상기 용해챔버에 진동을 인가하기 위한 진동수단을 포함하는데, 이를 위하여 본 발명은 용해 챔버 뒷면에 접촉하여 이를 진동시키기 위한 작은 진동 모터(직경 2.7mm, 3.5V, 10000RPM)를 포함한다. 상기 진동수단은 바이러스 입자의 용해 효율을 가속화하기 위해 용해 단계 동안 샘플 용액을 진동시키는 역할을 수행한다.
- [0114] 또한, 본 발명에 따른 플랫폼은 반응챔버에서의 진단결과를 영상으로 확인하기 위한 영상진단 시스템을 더 포함하는데, 본 발명의 일 실시예에 따른 실시간 형광 검출용 서브시스템은 여기 파장이 488nm(488T-60 DS5, 중국)인 고강도(60mW) 발광 다이오드(LED)와 Sony IMX219 8메가픽셀 CMOS 센서로 구성되며, LED는 반응 챔버를 조명하기 위해 45°로 기울어진 각도로 미세 유체 칩 표면에서 3cm 떨어진 곳에 배치되며, 밴드패스 필터(525 nm CWL, Dia. 25 mm, 70 nm bandwidth, Edmund Optics, USA)로 덮인 CMOS 센서는 반응 챔버에서 방출된 빛을 포착하기 위해 미세 유체 칩의 전면에서 3.5 cm 떨어진 곳에 배치된다.
- [0115] 이상 설명한 본 발명은 COVID-19의 현장진단 분자 진단을 위한 손바닥 크기의 IoT 기반 유전자 분석 시스템을 제공하며, 본 발명에 따른 플랫폼은 저전력으로 구동되므로 휴대용 배터리로 작동할 수 있다. 특히 RT-LAMP의 유체 제어, 온도 제어, 진동 기능, 데이터 표시 등을 상기 휴대용 배터리로 공급받아, 모바일 기기로 조작하며, 그 결과를 외부통신망을 이용 수신 또는 송신할 수 있다. 따라서, 바이러스 용해, 직접 RT-LAMP 반응 및 실시간 형광 검출과 같은 전체 프로세스를 미세 유체 칩에서 자동으로 수행할 수 있으며, SARS-CoV-2의 다중 유전자를 동시에 분석하여 낮은 LOD로 판단의 정확도를 향상시킬 수 있다.
- [0116] 본 발명은 전술한 실시예 및 첨부된 도면에 의해 한정되는 것이 아니다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명에 따른 구성요소를 치환, 변형 및 변경할 수 있다는 것이 명백할 것이다.

도면

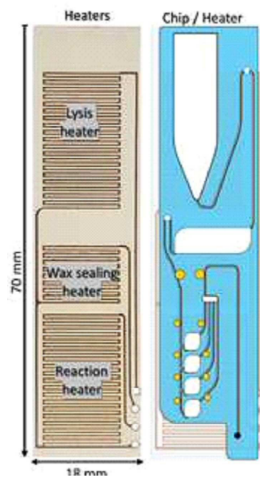
도면1



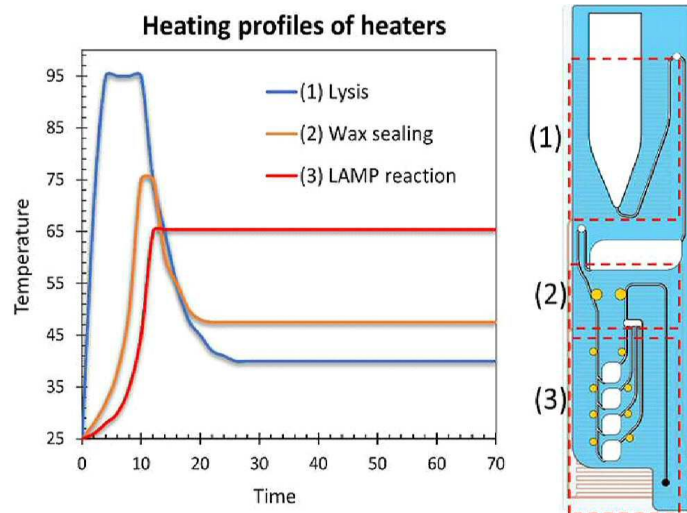
도면2



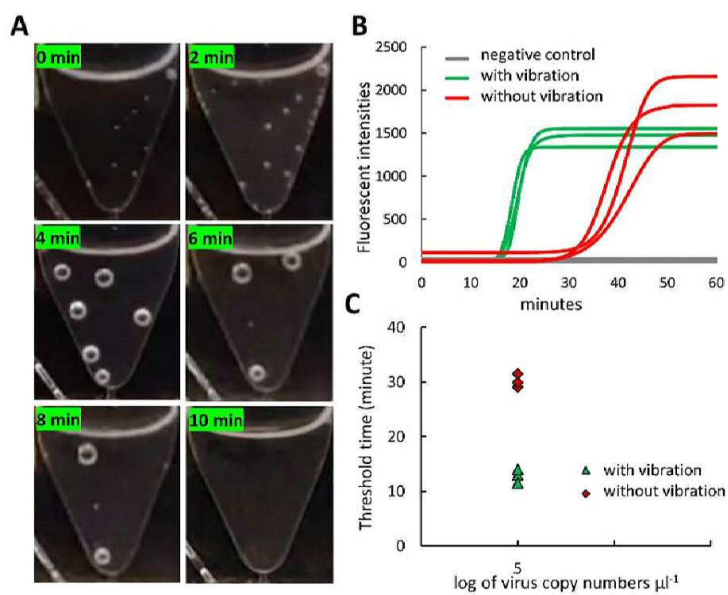
도면3



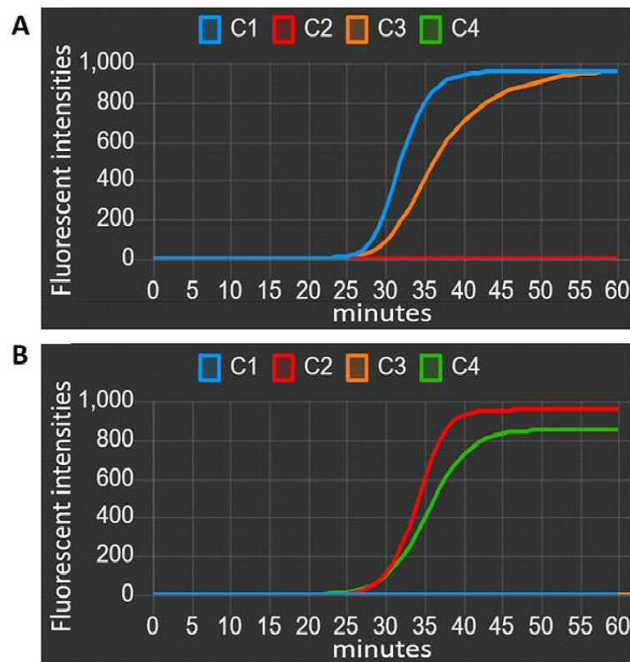
도면4



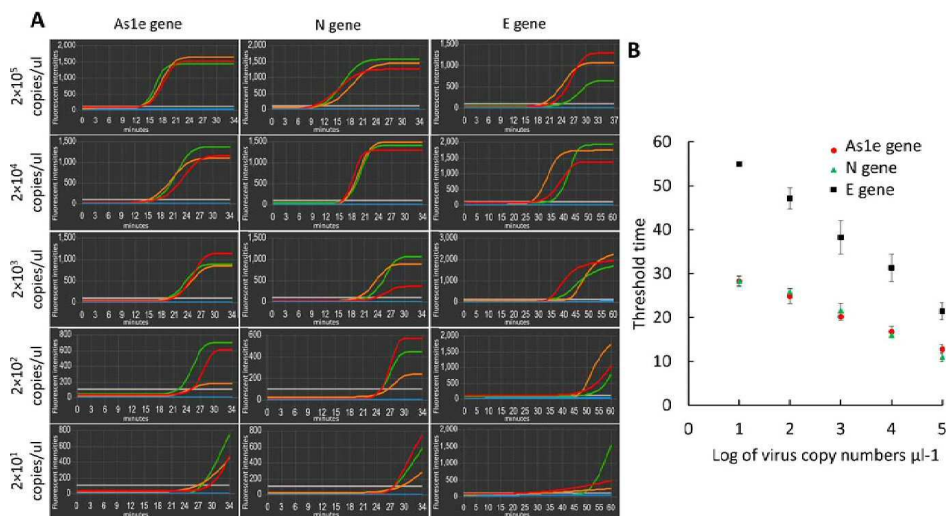
도면5



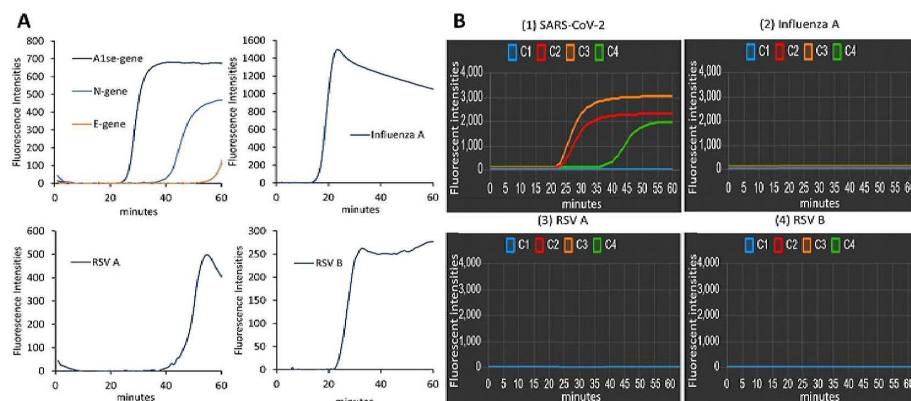
도면6



도면7



도면8



도면9

