(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0023076
(43) 공개일자 2025년02월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2023.01)
(52) CPC특허분류
B01L 3/502715 (2013.01)
B01L 3/502738 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0104101
(22) 출원일자 2023년08월09일
심사청구일자 2023년08월09일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
서태석
경기도 수원시 영통구 청명북로 33, 433동 1901호(영통동,청명마을삼성아파트)
단 반 웅우옌
경기도 수원시 영통구 덕영대로1681번길 13, 304호(영통동)
김이형
경기도 성남시 수정구 위례중앙로 216, 5311-304(창곡동, 위례 호반써밋 에비뉴)
(74) 대리인
특허법인 천지

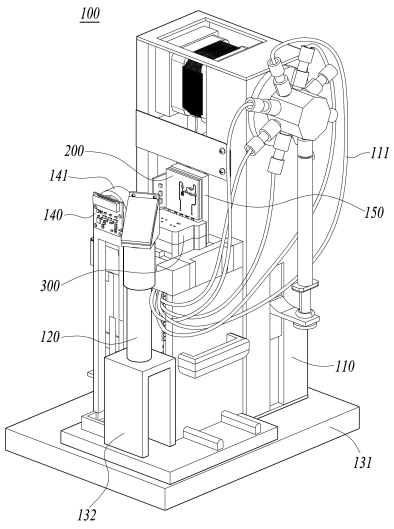
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **미세유체 칩, 카트리지 및 이를 포함하는 유전자 분석장치**

(57) 요 약

본 발명은 미세유체 칩, 카트리지 및 이를 포함하는 유전자 분석장치에 관한 것으로써, 구체적으로는 유전자 증폭반응 및 이를 위한 용액을 수용할 수 있는 분석도구를 비롯하여 크기가 작고, 현장에서 빠른 분석결과를 얻을 수 있으며, 원격으로 제어가 가능한 장치에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
B01L 3/502761 (2013.01)
B01L 2200/04 (2013.01)
B01L 2200/0663 (2013.01)
B01L 2300/023 (2013.01)
B01L 2300/0654 (2013.01)
B01L 2300/0819 (2013.01)
B01L 2400/0666 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711154202
과제번호 NRF-2021R1A5A6002853
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 선도연구센터지원사업
연구과제명 ERC-결정기능화공정기술센터-후속지원
과제수행기관명 경희대학교 산학협력단
연구기간 2021.03.01 ~ 2024.02.29
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1415177485
과제번호 P0017363
부처명 산업통상자원부
과제관리(전문)기관명 한국산업기술진흥원
연구사업명 산업혁신인재성장지원
연구과제명 기능성 유무기 복합소재 실용화 전문인력 양성사업
과제수행기관명 경희대학교 산학협력단
연구기간 2021.03.01 ~ 2026.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1465038639
과제번호 HI22C0426000023
부처명 보건복지부
과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원
연구사업명 의료현장 맞춤형 진단기술개발
연구과제명 다종 호흡기 바이러스 신속 및 고용량 (High-throughput) 진단을 위한 회전형 현장 분자진단 (Point-of-care molecular diagnostics) 시스템 개발
과제수행기관명 경희대학교산학협력단
연구기간 2022.04.01 ~ 2024.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711189706
과제번호 2020R1A2C1003960
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
연구과제명 실시간 자동제어 마이크로 통합 프로세서를 이용한 최적의 나노소재 개발
과제수행기관명 경희대학교(국제캠퍼스)
연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29

명 세 서

청구범위

청구항 1

고흡수성 폴리머가 수용되는 복수 개의 SAP룸;

여과지가 수용되는 필터룸;

증폭반응 키트가 수용되는 혼합챔버;

유전자 증폭반응이 진행되는 복수 개의 반응챔버;

용액이 유입되는 입력포트;

용액이 유출되는 출력포트;

상기 입력포트, SAP룸, 필터룸과 연결되는 입력채널; 및

상기 SAP룸, 필터룸, 혼합챔버, 반응챔버, 출력포트와 연결되는 출력채널;

을 포함하는 미세유체 칩.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 출력채널에 형성되어 상기 반응챔버의 전방에 배치되는 사이펀 밸브; 및

상기 출력채널에 형성되어 상기 반응챔버의 후방에 배치되는 패시브 밸브;

를 더 포함하는 미세유체 칩.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 입력채널은,

상기 입력포트와 필터룸을 연결하되, 중간에 상기 SAP룸 중 제1 SAP룸을 통과하는 제1 입력채널;

상기 제1 SAP룸을 우회하여 상기 제1 입력채널과 연통되되, 중간에 상기 SAP룸 중 제2 SAP룸을 통과하는 제2 입력채널; 및

상기 입력포트와 제1 입력채널을 연결하는 제3 입력채널;

을 포함하는 미세유체 칩.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 제2 입력채널의 직경은 상기 제1 입력채널의 직경보다 작게 형성되는 미세유체 칩.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 출력채널은,

상기 필터룸과 출력포트를 연결하되, 중간에 상기 SAP룸 중 제3 SAP룸을 통과하는 제1 출력채널;

상기 제3 SAP룸을 우회하여 상기 제1 출력채널과 연통되되, 중간에 상기 SAP룸 중 제4 SAP룸을 통과하는 제2 출력채널;

상기 제1 출력채널과 연결되어 상기 혼합챔버를 통과하는 제3 출력채널;

상기 제3 출력채널에서 분지되어 상기 반응챔버를 각각 통과하는 제4 출력채널; 및

상기 제4 출력채널과 합지되어 상기 출력포트와 연통되는 제5 출력채널;

을 포함하는 미세유체 칩.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 제2 출력채널의 직경은 상기 제1 출력채널의 직경보다 작게 형성되는 미세유체 칩.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

상기 제5 출력채널이 통과하는 보조 웨이스트 챔버를 더 포함하는 미세유체 칩.

청구항 8

미세유체 칩과 결합되고, 복수 개의 챔버와 챔버유로가 형성되는 챔버블록; 및

상부에 상기 챔버블록이 적층되어 결합되고, 챔버유로와 시린지펌프의 호스를 연결하는 베이스블록;

을 포함하는 카트리지.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 챔버블록은,

바이러스 샘플이 용해되는 용해용액이 수용되는 용해챔버;

세척용액이 수용되는 세척챔버;

용리용액이 수용되는 용리챔버; 및

상기 미세유체 칩에서 배출되는 용액이 수용되는 웨이스트 챔버와 엠프티 챔버;

를 포함하는 카트리지.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 챔버블록의 상면에 형성되어 상기 미세유체 칩과 결합되고, 상기 챔버유로와 연통되는 챔버블록 상부포트;

상기 챔버블록의 하면에 형성되어 상기 챔버유로와 연통되는 챔버블록 하부포트;

상기 베이스블록의 상면에 형성되고, 상기 챔버블록 하부포트와 결합되어 연통되는 베이스블록 상부포트; 및

상기 베이스블록의 하면에 형성되어 상기 베이스블록 상부포트와 연통되는 베이스블록 하부포트;

를 더 포함하는 카트리지.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 챔버블록 하부포트는,

상기 챔버블록의 하면에 함몰 형성되는 암형 포트로 이루어지고,

상기 베이스블록 상부포트는,

상기 베이스블록의 상면에 돌출 형성되어 상기 챔버블록 하부포트에 삽입되는 수형 포트로 이루어지는

카트리지.

청구항 12

제 10 항에 있어서,

상기 엠프티 챔버와 연통되는 상기 베이스블록 하부포트와, 상기 웨이스트 챔버와 연통되는 상기 베이스블록 하부포트에 각각 설치되는 솔레노이드 밸브를 더 포함하는 카트리지.

청구항 13

미세유체 칩;

상기 미세유체 칩과 결합되는 카트리지;

상기 미세유체 칩과 카트리지 사이에 유체를 유동시키는 시린지 펌프;

상기 미세유체 칩에 광선을 조사하는 광학부;

상기 미세유체 칩의 일측면과 대향되어 배치되고, 상기 미세유체 칩을 촬영하는 이미지 센서; 및

상기 미세유체 칩의 타측면과 대향되어 배치되고, 상기 미세유체 칩에 열을 인가하는 히터;

를 포함하는 유전자 분석장치.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 광학부는,

상기 광선을 조사하는 레이저 발진기;

상기 광선의 조사방향을 따라 상기 레이저 발진기의 상단에 설치되는 경통;

상기 경통의 내부에 배치되는 볼록렌즈; 및

상기 경통의 상단에 배치되어 상기 광선을 상기 미세유체 칩으로 반사시키는 오목거울;

을 포함하는 유전자 분석장치.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

상기 이미지 센서에 설치되는 광학필터를 더 포함하는 유전자 분석장치.

청구항 16

제 13 항에 있어서,

상기 시린지 펌프, 광학부, 이미지 센서, 히터 중 적어도 어느 하나의 작동을 제어하는 구동신호를 생성하는 어플리케이션;

상기 어플리케이션이 설치되는 단말기; 및

상기 구동신호를 수신하여 상기 시린지 펌프, 광학부, 이미지 센서, 히터 중 적어도 어느 하나의 작동을 제어하는 제어부;

를 더 포함하는 유전자 분석장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 미세유체 칩, 카트리지 및 이를 포함하는 유전자 분석장치에 관한 것으로써, 구체적으로는 유전자 증폭반응 및 이를 위한 용액을 수용할 수 있는 분석도구가 콤팩트하고, 현장에서 빠른 분석결과를 얻을 수 있으며, 원격으로 제어가 가능한 유전자 분석 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 일반적으로, 진단은 병원균과 질병의 치료에서 가장 필수적인 단계로서, 림프구 항체, 바이러스 유전 물질, 바이오 마커 관련 암 또는 장기 거부 반응과 같은 환자의 건강 상태에 대한 중요한 정보를 의사와 치료사에게 제공할 수 있다.

[0003] 이는 의학적 치료의 효과를 높이고, 감염된 환자와 사회를 위해서 장기적이고 복잡한 과정을 피할 수 있는 방안 중 하나이다.

[0004] 바이러스 팬데믹 기간 동안 조기 진단은 병원체가 사회로 확산되는 것을 방지하는 데 중요한 역할을 했고, SARS-CoV-2 팬데믹이 발생한 2년동안(2020년과 2021년) 진단 기술의 개발과 개선이 급증했다.

[0005] 이러한 진단 기술 중, 정량적 역전사 효소-중합효소 연쇄 반응(qRT-PCR)을 기반으로 하는 유전자 분석 기술은 높은 정확도, 민감도, 특이도를 보이지만, 긴 작동 시간(3~4시간)과 부피가 큰 기계, 숙련된 분석가가 필요한 단점이 있다.

[0006] 이러한 단점으로 인해 공항, 대학, 버스 정류장, 지역 의료소 등 전염병 전파 위험이 높은 장소의 현장 진단에는 한계가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) KR 10-2023-0049323(2023.04.13 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 유전자 증폭반응 및 이를 위한 용액을 수용할 수 있는 분석도구가 콤팩트하고, 현장에서 빠른 분석결과를 얻을 수 있으며, 원격으로 제어가 가능한 장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 고흡수성 폴리머가 수용되는 복수 개의 SAP룸; 여과지가 수용되는 필터룸; 증폭반응 키트가 수용되는 혼합챔버; 유전자 증폭반응이 진행되는 복수 개의 반응챔버; 용액이 유입되는 입력포트; 용액이 유출되는 출력포트; 입력포트, SAP룸, 필터룸과 연결되는 입력채널; 및 SAP룸, 필터룸, 혼합챔버, 반응챔버, 출력포트와 연결되는 출력채널을 포함할 수 있다.

[0010] 본 발명은 출력채널에 형성되어 반응챔버의 전방에 배치되는 사이펀 밸브; 및 출력채널에 형성되어 반응챔버의 후방에 배치되는 패시브 밸브를 더 포함할 수 있다.

[0011] 본 발명에서 입력채널은 입력포트와 필터룸을 연결하되, 중간에 SAP룸 중 제1 SAP룸을 통과하는 제1 입력채널; 제1 SAP룸을 우회하여 제1 입력채널과 연통되되, 중간에 SAP룸 중 제2 SAP룸을 통과하는 제2 입력채널; 및 입력포트와 제1 입력채널을 연결하는 제3 입력채널을 포함할 수 있다.

[0012] 본 발명에서 제2 입력채널의 직경은 제1 입력채널의 직경보다 작게 형성될 수 있다.

[0013] 본 발명에서 출력채널은 필터룸과 출력포트를 연결하되, 중간에 SAP룸 중 제3 SAP룸을 통과하는 제1 출력채널; 제3 SAP룸을 우회하여 제1 출력채널과 연통되되, 중간에 SAP룸 중 제4 SAP룸을 통과하는 제2 출력채널; 제1 출력채널과 연결되어 혼합챔버를 통과하는 제3 출력채널; 제3 출력채널에서 분지되어 반응챔버를 각각 통과하는 제4 출력채널; 및 제4 출력채널과 합지되어 출력포트와 연통되는 제5 출력채널을 포함할 수 있다.

[0014] 본 발명에서 제2 출력채널의 직경은 제1 출력채널의 직경보다 작게 형성될 수 있다.

[0015] 본 발명은 제5 출력채널이 통과하는 보조 웨이스트 챔버를 더 포함할 수 있다.

[0016] 상기 다른 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 미세유체 칩과 결합되고, 복수 개의 챔버와 챔버유로가 형성되는 챔버블록; 및 상부에 챔버블록이 적층되어 결합되고, 챔버유로와 시린지펌프의 호스를 연결하는 베이스블록을 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명에서 챔버블록은 바이러스 샘플이 용해되는 용해용액이 수용되는 용해챔버; 세척용액이 수용되는 세척챔버; 용리용액이 수용되는 용리챔버; 및 미세유체 칩에서 배출되는 용액이 수용되는 웨이스트 챔버와 엠프티 챔버를 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명은 챔버블록의 상면에 형성되어 미세유체 칩과 결합되고, 챔버유로와 연통되는 챔버블록 상부포트; 챔버블록의 하면에 형성되어 챔버유로와 연통되는 챔버블록 하부포트; 베이스블록의 상면에 형성되고, 챔버블록 하부포트와 결합되어 연통되는 베이스블록 상부포트; 및 베이스블록의 하면에 형성되어 베이스블록 상부포트와 연통되는 베이스블록 하부포트를 더 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명에서 챔버블록 하부포트는 챔버블록의 하면에 함몰 형성되는 암형 포트로 이루어지고, 베이스블록 상부포트는 베이스블록의 상면에 돌출 형성되어 챔버블록 하부포트에 삽입되는 수형 포트로 이루어질 수 있다.

[0020] 본 발명은 엠프티 챔버와 연통되는 베이스블록 하부포트와, 웨이스트 챔버와 연통되는 베이스블록 하부포트에 각각 설치되는 솔레노이드 밸브를 더 포함할 수 있다.

[0021] 상기 다른 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 미세유체 칩; 미세유체 칩과 결합되는 카트리지; 미세유체 칩과 카트리지 사이에 유체를 유동시키는 시린지 펌프; 미세유체 칩에 광선을 조사하는 광학부; 미세유체 칩의 일측면과 대향되어 배치되고, 미세유체 칩을 촬영하는 이미지 센서; 및 미세유체 칩의 타측면과 대향되어 배치되고, 미세유체 칩에 열을 인가하는 히터를 포함할 수 있다.

[0022] 본 발명에서 광학부는 광선을 조사하는 레이저 발진기; 광선의 조사방향을 따라 레이저 발진기의 상단에 설치되는 경통; 경통의 내부에 배치되는 볼록렌즈; 및 경통의 상단에 배치되어 광선을 미세유체 칩으로 반사시키는 오목거울을 포함할 수 있다.

[0023] 본 발명은 이미지 센서에 설치되는 광학필터를 더 포함할 수 있다.

[0024] 본 발명은 시린지 펌프, 광학부, 이미지 센서, 히터 중 적어도 어느 하나의 작동을 제어하는 구동신호를 생성하는 어플리케이션; 어플리케이션이 설치되는 단말기; 및 구동신호를 수신하여 시린지 펌프, 광학부, 이미지 센서, 히터 중 적어도 어느 하나의 작동을 제어하는 제어부를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0025] 본 발명에 따른 미세유체 칩, 카트리지 및 이를 포함하는 유전자 분석장치는 전체 크기가 콤팩트하게 형성되어 휴대 및 운반이 용이하여 현장에 배치가 용이하고, 검사 결과가 1시간 이내로 빠르며, 유전자 증폭방식과 단말기를 사용한 원격 제어 방식을 통해서 유전자 분석과 진단을 완료할 수 있다.

[0026] 또한, 미세유체 칩에 형성되는 SAP룸, 마이크로 채널, 패시브 밸브를 통해서 미세유체 칩을 유동하는 용액의 정밀한 유속 조절이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 유전자 분석장치의 일측 사시도이다.

도 2는 도 1에 도시된 유전자 분석장치의 타측 사시도이다.

도 3의 (a)는 도 1에 도시된 광학부의 사시도이다.

도 3의 (b)는 도 1에 도시된 광학부의 분해 사시도다.

도 4는 도 1에 도시된 광학부, 이미지 센서의 작동상태를 나타내는 개념도이다.

도 5는 도 1에 도시된 히터의 분해 사시도다.

도 6의 A는 도 1에 도시된 유전자 분석장치 및 이와 연동되는 단말기를 나타내는 도이다.

도 6의 B는 도 6의 A에 도시된 단말기에 설치된 어플리케이션의 작동 상태를 나타내는 도이다.

도 6의 C는 히터 및 반응챔버의 시간별 온도상태를 나타내는 도이다.

도 6의 D는 도 4에 도시된 반응챔버의 증폭 반응 동안 발생하는 형광 강도를 나타내는 도이다.

도 6의 E는 도 6의 A에 도시된 단말기의 초기 화면을 나타내는 도이다.

도 6의 F는 도 6의 E에 도시된 어플리케이션이 실행된 상태를 나타내는 도이다.

도 7은 도 1에 도시된 미세유체 칩의 정면도로서, 실제 3D프린터로 제조된 미세유체 칩을 나타낸다.

도 8은 도 7에 도시된 미세유체 칩의 분해 사시도이다.

도 9의 (a)는 도 7에 도시된 미세유체 칩의 정면도이다.

도 9의 (b)는 도 7에 도시된 미세유체 칩의 배면도이다.

도 10은 도 7에 도시된 미세유체 칩에서 용액이 유동상태를 나타내는 정면도이다.

도 11은 도 7에 도시된 미세유체 칩의 측면 단면도로서, 필터룸을 확대하여 나타낸다.

도 12는 도 1에 도시된 카트리지, 미세유체 칩, 히터의 사시도이다.

도 13은 도 12에 도시된 챔버블록의 내부 구조를 나타내는 개념도이다.

도 14는 도 12에 도시된 카트리지, 미세유체 칩, 히터의 일측 분해 사시도이다.

도 15는 도 12에 도시된 카트리지, 미세유체 칩, 히터의 타측 분해 사시도다.

도 16은 도 12에 도시된 카트리지의 저면 사시도이다.

도 17의 A는 도 1에 도시된 유전자 분석장치를 이용한 SARS-CoV-2의 N 유전자에 대한 LOD 테스트 결과를 나타내는 도이다.

도 17의 B는 N 유전자에 대한 검량선을 나타내는 도이다.

도 17의 C는 도 1에 도시된 유전자 분석장치를 이용한 SARS-CoV-2의 S 유전자에 대한 LOD 테스트 결과를 나타내는 도이다.

도 17의 D는 S 유전자에 대한 검량선을 나타내는 도이다.

도 17의 E 내지 도 17의 H는 4개의 임상 SARS-CoV-2 샘플을 사용한 N 유전자 및 S 유전자의 증폭 곡선을 나타내는 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명의 기술적 사상을 용이하게 실시할 수 있을 정도로 상세히 설명하기 위하여, 본 발명의 가장 바람직한 실시예를 첨부 도면을 참조하여 설명하기로 한다.

[0029] 우선 각 도면의 구성요소들에 참조부호를 부가함에 있어서, 동일한 구성요소들에 대해서는 비록 다른 도면상에 표시되더라도 가능한 동일한 부호를 가지도록 하고 있음에 유의해야 한다.

[0030] 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.

[0031] 이하, 도 1 내지 도 17을 참조하여, 본 발명의 일실시예에 따른 유전자 분석장치에 대하여 설명하도록 한다.

[0032] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 유전자 분석장치의 일측 사시도이고, 도 2는 도 1에 도시된 유전자 분석장치의 타측 사시도이다.

[0033] 도 1, 2를 참조하면, 유전자 분석장치(100)는 미세유체 칩(200), 카트리지(300), 시린지 펌프(110), 광학부(120), 이미지 센서(140), 히터(150) 및 제어부(160)를 포함할 수 있다.

[0034] 미세유체 칩(200)과 카트리지(300)는 투명수지를 사용하여 3D프린터로 제조될 수 있고, 미세유체 칩(200), 카트리지(300)를 제외한 나머지 구성은 철재, 합성수지재와 같이 일정 강성을 띤 공지의 소재를 사용하여 제조될 수 있다.

[0035] 시린지 펌프(110)는 바닥판(131)의 상면에 입설되어 배치되고, 카트리지(300), 광학부(120)는 거치대(132)를 매개로 바닥판(131)의 상부에 배치될 수 있다.

[0036] 거치대(132)는 카트리지(300)를 비롯한 유전자 분석장치(100)의 구성이 볼트, 나사, 피스, 클램프와 같은 공지의 고정부재, 또는 접착제와 같은 공지의 접착부재를 매개로 설치되어 고정되는 골조로서, 바닥판(131)의 상면에 입설될 수 있다.

[0037] 이하, 후술되는 유전자 분석장치(100)의 구성 간 고정 또한 고정부재, 접착부재를 매개로 이루어질 수 있으므로 구체적인 설명은 생략하도록 한다.

[0038] 시린지 펌프(110)는 공지의 PSD(Precision Syringe Drive) 시린지 펌프가 사용될 수 있으며, 복수 개의 입출력 단자와 카트리지(300) 간에 호스(111)가 연결될 수 있다.

[0039] 시린지 펌프(110)는 카트리지(300)에 형성되는 복수 개의 챔버(311, 도 13 도시)에 양압 또는 음압을 형성하여 카트리지(300)와 미세유체 칩(200) 사이에 유체를 유동시킬 수 있다.

[0040] 광학부(120)는 미세유체 칩(200)에 형성되는 복수 개의 반응챔버(260, 도 4 도시)에 일정한 광 범위의 광선을 조사할 수 있고, 광선에 의해서 유전자 증폭반응 시 반응챔버(260)에서 발생하는 형광 강도가 강해져서 보다 용이하게 유전자 분석이 가능하다.

[0041] 이미지 센서(140)는 거치대(132)에 설치되어 미세유체 칩(200)의 일측면과 대향되어 배치되고, 미세유체 칩(200)을 일정시간 간격으로 촬영하여 이미지를 생성할 수 있다.

[0042] 히터(150)는 카트리지(300)의 상면에 설치되어 미세유체 칩(200)의 타측면과 대향되어 배치되고, 미세유체 칩(200)에 열을 인가하여 유전자 증폭반응을 진행할 수 있다.

[0043] 제어부(160)는 인쇄회로기판에 실장되어 거치대(132)에 설치되고, 시린지 펌프(110), 광학부(120), 히터(150), 이미지 센서(140)를 비롯한 유전자 분석장치(100)를 이루는 구성의 작동을 선택적으로 제어할 수 있다.

[0044] 도 3의 (a)는 도 1에 도시된 광학부의 사시도이고, 도 3의 (b)는 도 1에 도시된 광학부의 분해 사시도이며, 도 4는 도 1에 도시된 광학부 및 이미지 센서의 작동상태를 나타내는 개념도이다.

[0045] 도 3의 (a) 내지 도 4를 참조하면, 광학부(120)는 레이저 발진기(121), 경통(122), 볼록렌즈(123), 오목거울(124)을 포함한다.

[0046] 레이저 발진기(121)는 거치대(132)에 입설되어 설정된 대역의 파장(일례로, 488㎚ 여기된 파장)의 광선을 조사할 수 있다.

[0047] 볼록렌즈(123)는 레이저의 조사방향을 따라 배치되고, 시준에 의해 광선이 확장되어 복수 개의 반응챔버(260)에 동일한 광 범위의 광선이 조사될 수 있다.

[0048] 경통(122)은 원통 형태로서, 광선의 조사방향을 따라 레이저 발진기(121)의 상단에 설치되어 내부에 볼록렌즈(123)가 배치되어 고정될 수 있다.

[0049] 오목거울(124)은 경통(122)의 상단에 45도의 기울기로 배치되어 광선을 미세유체 칩(200)의 반응챔버(260) 측으로 반사시켜줄 수 있다.

[0050] 이미지 센서(140)는 Pi 카메라 및 광학필터(141)를 포함하고, Pi 카메라는 민감하고 제어가 간단하고, 여러 개의 렌즈가 장착되어 있어서 세부적인 부분을 확대하여 매크로 촬영이 가능하여 고해상도 이미지를 얻을 수 있으며, 광학필터(141)는 520㎚ 대역 통과 필터가 설치될 수 있다.

[0051] 이미지 센서(140)는 미세유체 칩(200)의 반응챔버(260)에서 나오는 형광 신호를 고해상도로 측정하기 위해서, 미세유체 칩(200)과 58㎜ 사이 간격을 유지하여 배치되는 것이 바람직하다.

[0052] 또한, 반응챔버(260)에서 유전자 증폭반응이 진행되는 동안 각 반응챔버(260)의 형광 신호를 측정하기 위해서 레이저 발진기(121)와 이미지 센서(140)는 1분 간격으로 동시에 활성화되는 것이 바람직하다.

[0053] 도 5는 도 1에 도시된 히터의 분해 사시도다.

[0054] 도 5를 참조하면, 히터(150)는 미세유체 칩(200, 도 1 도시)에 열을 가하여 미세유체 칩(200)의 반응챔버에서 유전자 증폭반응을 진행시킬 수 있으며, 이러한 유전자 증폭반응은 42도의 일정한 온도에서 45분 동안 진행될

수 있다.

[0055] 히터(150)는 판상 형태의 저항 히터가 사용되고, 온도센서가 히터(150)에 설치되어 히터(150)의 온도를 실시간으로 측정할 수 있고, 제어부는 온도센서의 측정값에 기초하여 히터의 작동을 제어할 수 있다.

[0056] 히터(150)는 2장의 알루미늄 시트(151), 3장의 열전도 패드(152)가 상호 부착되어 형성되고, 중심부인 알루미늄 시트(151)와 열전도 패드(152)에 관통공(153)이 형성되어 저항(154)이 배치될 수 있다.

[0057] 따라서, 전류가 흐르게 되면, 저항(154)을 통하여 흐르게 되고, 그로 인하여 발생되는 열은 저항(154)의 상, 하에 배치된 열전도 패드(152)로 전달될 수 있다. 따라서 히터(150)는 미세유체 칩에 열을 인가할 수 있다.

[0058] 도 6의 A는 도 1에 도시된 유전자 분석장치 및 이와 연동되는 단말기를 나타내는 도이고, 도 6의 B는 도 6의 A에 도시된 단말기에 설치된 어플리케이션의 작동 상태를 나타내는 도이고, 도 6의 C는 히터 및 반응챔버의 시간별 온도상태를 나타내는 도이고, 도 6의 D는 도 4에 도시된 반응챔버의 증폭반응 동안 발생하는 형광 강도를 나타내는 도이다.

[0059] 도 6의 A 내지 도 6의 D를 참조하면, 유전자 분석장치는 단말기를 더 포함하고, 단말기(170)는 전술한 시린지 펌프, 광학부, 이미지 센서, 히터 중 적어도 어느 하나의 작동을 제어하는 구동신호를 생성하는 어플리케이션이 설치될 수 있다.

[0060] 제어부는 네트워크를 매개로 구동신호를 수신하여 구동신호에 해당하는 구성의 작동을 제어할 수 있다.

[0061] 단말기는 어플리케이션이 설치 가능한 스마트폰, 스마트패드, PC와 같이 무선통신이 가능한 전자기기가 해당될 수 있다.

[0062] 네트워크는 무선통신 인터페이스로서, 블루투스 통신. 근거리 무선 통신(Near Field Communication unit), WLAN(와이파이) 통신, 지그비(Zigbee), 적외선(IrDA, infrared Data Association) 통신, WFD(Wi-Fi Direct) 통신이 해당될 수 있다.

[0063] 단말기에서는 어플리케이션을 통해 바이러스 샘플 전처리, 유전자 증폭, 실시간 형광 검출의 각 단계는 연속하여 자동으로 제어할 수 있고, 검출된 형광 신호를 자동측정, 처리, 분석하여 이를 도시할 수 있고, 병원체를 진단할 수 있다.

[0064] 이러한 유전자 분석장치는 전체 크기가 20cmX20cmX25cm로 콤팩트하게 형성되어 휴대 및 운반이 용이하여 현장에 배치가 용이하고, 유전자 증폭방식과 단말기를 사용한 원격제어방식을 통해서 1시간 이내에 유전자 분석과 진단을 완료할 수 있다.

[0065] 어플리케이션은 노드-레드 프로그래밍 도구에서 제어 버튼이 있는 라이브 데이터 대시보드를 설계하고 반응챔버의 형광 강도를 측정하여 실시간 증폭 곡선을 표시할 수 있다.(도 6의 B 도시)

[0066] 스마트폰으로 시스템 작동을 시작하기 위해 특정 IP 계정의 노드-레드 브라우저 기반 앱을 스마트폰에 설치하였으며, 노드-레드 아이콘을 누르면 스마트폰 디스플레이에 RT-RPA 프로젝트의 운영 대시보드가 열릴 수 있다.(도 6의 E 도시)

[0067] 디스플레이에는 총 6개의 제어 버튼이 있는데, '제로 포지션' 버튼은 로딩 시스템의 자가 보정, '샘플 처리' 버튼은 RNA 추출 과정, 'RT-RPA' 버튼은 유전자 증폭과 실시간 형광 검출을 작동할 수 있다.

[0068] 또한, 대시보드 디스플레이와 형광 그래프를 다시 불러오기 위해 "재시작" 버튼이 설계되어 있다.

[0069] 데이터 표현은 "Raw" 버튼과 "Analyzed" 버튼이 있으며, "Raw" 버튼은 녹색 픽셀을 측정하여 직접 수집한 원시 데이터로 형광 증폭 곡선을 표시하고 "Analyzed" 하단은 5PL 시그모이드 함수를 적용하여 얻은 부드러운 형광 증폭 곡선을 표시할 수 있다. (도 6의 F 도시)

[0070] 도 6의 B는 증폭 반응 중 스마트폰에서 분석된 그래프를 보여주며, 상단 그래프는 세 개의 반응챔버의 형광 기반 증폭 신호를, 하단 그래프는 히터의 온도 프로파일과 공급 전원을 표시할 수 있다.

[0071] 도 7은 도 1에 도시된 미세유체 칩의 정면도로서, 실제 3D프린터로 제조된 미세유체 칩을 나타내고, 도 8은 도 7에 도시된 미세유체 칩의 분해 사시도이고, 도 9의 (a)는 도 7에 도시된 미세유체 칩 중 제1미세유체 칩의 정면도이고, 도 9의 (b)는 도 7에 도시된 미세유체 칩 중 제2미세유체 칩의 정면도이다. 그리고, 도 10은 도 7에 도시된 미세유체 칩에서 용액이 유동상태를 나타내는 정면도이고, 도 11은 도 7에 도시된 미세유체 칩의 측면

단면도로서, 필터룸을 확대하여 나타낸다.

[0072] 도 7,8을 참조하면, 미세유체 칩(200)은 판상 형태로서, 챔버와 채널 패턴이 형성되는 3mm 두께의 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA)층으로 이루어지고, 미세유체 칩(200)의 양측면에 각각 감압 접착제(PSA) 필름이 부착될 수 있다.

[0073] 도 9를 참조하면, 미세유체 칩(200)의 일측(200a)과 타측(200b) 간에 필터룸(240)이 형성되고, 미세유체 칩(200)의 일측(200a)과 타측(200b)에 각각 챔버, 채널의 패턴이 상이하게 형성되어 필터룸(240)과 연결될 수 있다.

[0074] 즉, 미세유체 칩(200)의 일측(200a)에는 용액의 입력과 관련된 챔버와 채널의 패턴을 형성하고, 미세유체 칩(200)의 타측(200b)에는 용액의 출력과 관련된 챔버와 채널의 패턴을 형성하여 필터룸(240)을 매개로 상호 연통될 수 있어서 작은 면적에 복수의 채널, 챔버의 패턴을 형성할 수 있다.

[0075] 미세유체 칩(200)은 입력포트(210), 출력포트(220), SAP룸(230), 필터룸(240), 혼합챔버(250), 반응챔버(260), 보조 웨이스트 챔버(270), 입력채널(280), 출력채널(290)을 포함할 수 있다.

[0076] 입력포트(210), 출력포트(220)는 미세유체 칩(200)의 하단에 형성되고, 입력포트(210)는 카트리지(300)에서 용액이 유입되고, 출력포트(220)는 카트리지(300)로 용액 또는 기체가 유출될 수 있다.

[0077] SAP룸(230)은 제1 SAP룸(231) 내지 제4 SAP룸(234)으로 이루어지고, 고흡수성 폴리머(SAP, Super Absorbent Polymer)가 수용될 수 있다.

[0078] SAP룸(230)은 용액의 흐름을 억제하는 패시브 밸브의 역할을 하기 위한 구성으로, 고흡수성 폴리머가 용액을 흡수하여 유체의 흐름을 느리게 하거나 차단할 수 있다.

[0079] 필터룸(240)은 여과지가 수용되고, 카트리지(300)에서 유입되는 용액이 여과지를 통과하여 RNA가 추출될 수 있다.

[0080] 혼합챔버(250)는 유전자 증폭반응을 위한 증폭반응 키트가 수용될 수 있다.

[0081] 반응챔버(260)는 복수 개로 이루어져서 상호 이격되어 배치되고, 내측면에는 표적 RNA와 반응할 수 있는 프라이머 용액과 프로브용액이 코팅처리될 수 있다.

[0082] 반응챔버(260)는 증폭 혼합용액이 수용되어 히터로부터 인가되는 열에 의해서 유전자 증폭반응이 일어날 수 있다.

[0083] 보조 웨이스트 챔버(270)는 반응챔버(260)가 미처 수용하지 못한 잉여용액을 수용하고, 잉여용액이 후술할 카트리지의 웨이스트 챔버로 유동되기 전에 보조 웨이스트 챔버(270)에 수용되어 카트리지의 웨이스트 챔버 수용량을 보완해줄 수 있다.

[0084] 입력채널(280)은 입력포트(210), 제1 SAP룸(231), 제2 SAP룸(232), 필터룸(240)을 연결하고, 출력채널(290)은 출력포트(220), 제3 SAP룸(233), 제4 SAP룸(234), 필터룸(240), 혼합챔버(250), 반응챔버(260), 보조 웨이스트 챔버(270)를 연결할 수 있다.

[0085] 입력포트(210)는 제1 입력포트(211), 제2 입력포트(212)를 포함할 수 있다.

[0086] 제1 입력포트(211)는 카트리지의 용해챔버, 제1 세척챔버, 제2 세척챔버와 연통되고, 제2 입력포트(212)는 카트리지의 용리챔버와 연통될 수 있다.

[0087] 출력포트(220)는 제1 출력포트(221), 제2 출력포트(222)를 포함할 수 있다.

[0088] 제1 출력포트(221)는 카트리지의 웨이스트 챔버와 연통되고, 제2 출력포트(222)는 카트리지의 엠프티 챔버와 연통될 수 있다.

[0089] 입력채널(280)은 제1 입력채널(281) 내지 제3 입력채널(283)을 포함할 수 있다.

[0090] 제1 입력채널(281)은 제1 입력포트(211)와 필터룸(240)을 연결하되, 중간에 제1 SAP룸(231)을 통과하고, 제2 입력채널(282)은 제1 SAP룸(231)을 우회하여 제1 입력채널(281)과 연통되되, 중간에 제2 SAP룸(232)을 통과할 수 있다.

[0091] 제3 입력채널(283)은 제2 입력포트(212)와 제1 입력채널(281)을 연결할 수 있다.

[0092] 출력채널(290)은 제1 출력채널(291) 내지 제5 출력채널(295)을 포함할 수 있다.

[0093] 제1 출력채널(291)은 필터룸(240)과 제1 출력포트(221)를 연결하되, 중간에 제3 SAP룸(233)을 통과하고, 제2 출력채널(292)은 제3 SAP룸(233)을 우회하여 제1 출력채널(291)과 연통되되, 중간에 제4 SAP룸(234)을 통과할 수 있다.

[0094] 제3 출력채널(293)은 제1 출력채널(291)과 연결되어 혼합챔버(250)를 통과하고, 제4 출력채널(294)은 제3 출력채널(293)에서 분지되어 반응챔버(260)를 각각 통과할 수 있다.

[0095] 제5 출력채널(295)은 제4 출력채널(294)과 합지되어 제2 출력포트(222)와 연통되되, 중간에 보조 웨이스트 챔버(270)를 통과할 수 있다.

[0096] 도 9 내지 도 11을 참조하면, 시린지 펌프의 작동에 의해서 바이러스 샘플이 용해된 용액이 카트리지에서 제1 입력포트(211)를 통해 유입되어 제1 입력채널(281)을 따라 유동한다.

[0097] 제2 입력채널(282)은 마이크로 채널로서, 제2 입력채널(282)의 직경이 제1 입력채널(281)의 직경보다 작게 형성되고, 제2 입력채널(282)의 양단에 원형의 패시브 밸브(P)가 형성될 수 있다.

[0098] 따라서, 제1 입력채널(281)을 따라 유동하는 용해용액이 우선 제2 입력채널(282)이 아닌 제1 SAP룸(231)으로 유입되도록 유도될 수 있다.

[0099] 제3 입력채널(283)에도 마이크로 채널인 서펜타인(serpentine) 채널(SP)이 지그재그로 형성되고, 서펜타인 채널(SP)의 양단에 원형의 패시브 밸브(P)가 형성됨으로써, 제1 입력채널(281)을 따라 유동하는 용해용액이 제1 SAP룸(231)을 통과한 후, 제3 입력채널(283)이 아닌 필터룸(240)에 유입되도록 유도될 수 있다.

[0100] 제1 SAP룸(231)에 수용된 고흡수성 폴리머는 용해용액의 흡수로 인해 팽창하여 제1 SAP룸(231)을 폐쇄할 수 있다. (도 10의 A 부분 참조)

[0101] 도 11에 도시된 바와 같이, 필터룸(240)에 수용되는 여과지는 RNA 추출을 위해 0.22㎛ 두께의 Durapore 멤브레인(241), 0.7㎛ 두께의 GF/F 글라스페이퍼(242)가 사용될 수 있다.

[0102] 여과지는 용액의 유동방향을 따라 상호 이격되어 멤브레인(241), 글라스페이퍼(242) 순으로 필터룸(240)의 내부에 배치됨으로써, 용해용액과 여과지의 접촉면적을 최대화하여 높은 RNA추출효과를 얻을 수 있다.

[0103] 여과지를 통과하여 RNA가 추출된 용해용액은 제1 출력채널(291)을 따라 유동한다.

[0104] 여기서, 제2 출력채널(292)은 마이크로 채널로서, 제2 출력채널(292)의 직경이 제1 출력채널(291)의 직경보다 작게 형성되고, 제2 출력채널(292)의 전단에 원형의 패시브 밸브(P)가 형성될 수 있다.

[0105] 또한, 제3 출력채널(293)의 전단도 마이크로 채널로 형성되고, 한 쌍의 패시브 밸브(P)가 형성됨으로써, 제1 출력포트(221)를 따라 유동하는 용해용액이 우선 제2 출력채널(292), 제3 출력채널(293)이 아닌 제3 SAP룸(233)으로 유입되도록 유도될 수 있다.

[0106] 제3 SAP룸(233)을 통과한 용해용액은 제1 출력포트(221)를 통해 배출되어 카트리지의 웨이스트 챔버에 수용되고, 제3 SAP룸(233)에 수용된 고흡수성 폴리머는 용해용액의 흡수로 인해 팽창하여 제3 SAP룸(233)을 폐쇄할 수 있다.

[0107] 그 다음으로, 제1 세척용액이 카트리지에서 제1 입력포트(211)를 통해 유입되어 제1 입력채널(281)을 따라 유동하되, 제1 SAP룸(231)이 폐쇄된 상태이므로 제2 입력채널(282)을 따라 유동하여 제2 SAP룸(232)에 유입되도록 유도될 수 있다.

[0108] 전술된 바와 같이, 제3 입력채널(283)에 형성되는 서펜타인 채널(SP), 패시브 밸브(P)에 의해서, 제2 SAP룸(232)을 통과한 제1 세척용액은 필터룸(240)으로 유입되도록 유도될 수 있다.

[0109] 제1 세척용액은 필터룸(240)의 여과지를 통과하며 여과지에 포집된 RNA를 세척한 후, 제1 출력채널(291)을 따라 유동하되, 제3 SAP룸(233)이 폐쇄된 상태이므로 제2 출력채널(292)을 따라 유동하여 제4 SAP룸(234)에 유입되도록 유도될 수 있다. (도 10의 B 참조)

[0110] 제4 SAP룸(234)을 통과한 제1 세척용액은 제1 출력포트(221)를 통해 배출되어 카트리지의 웨이스트 챔버에 수용되고, 제4 SAP룸(234)에 수용된 고흡수성 폴리머는 제1 세척용액의 흡수로 인해 팽창된다.

[0111] 여기서, 제1 세척용액에는 에탄올이 함유되어 있어서, 제2 SAP룸(232)과 제4 SAP룸(234)에 수용된 고흡수성 폴

리머의 팽창이 상대적으로 느리게 진행되어 제2 SAP룸(232)과 제4 SAP룸(234)의 폐쇄가 지연될 수 있다.

[0112] 따라서, 제2 세척용액이 전술된 제1 세척용액과 동일한 경로로 유동하여 여과지를 재차 세척한 후 카트리지의 웨이스트 챔버에 수용되고, 제2 세척용액이 통과한 제2 SAP룸(232)과 제4 SAP룸(234)은 고흡수성 폴리머가 완전히 팽창되어 폐쇄될 수 있다. (도 10의 C 참조)

[0113] 그 다음으로, 용리용액이 카트리지에서 제2 입력포트(212)를 통해 유입되어 제3 입력채널(283)을 따라 유동한다. (도 10의 D 참조)

[0114] 제1 SAP룸(231) 내지 제4 SAP룸(234)이 폐쇄된 상태이므로, 제3 입력채널(283)을 따라 유동하는 용리용액은 필터룸(240)을 통과하며 여과지에 포집된 RNA가 함유되고, RNA가 함유된 용리용액은 제3 출력채널(293)을 따라 유동한다.

[0115] 제3 출력채널(293)을 따라 유동하는 용리용액은 혼합챔버(250)로 유입되어 혼합챔버(250)에 미리 수용된 증폭 키트와 혼합하여 증폭 혼합용액이 생성될 수 있다.

[0116] 여기서, 시린지 펌프의 작동을 조절하여, 혼합챔버(250)에서 용리용액의 유입과 유출을 반복하여 용리용액과 증폭 키트의 혼합을 보다 원활하게 이루어지게 할 수 있다.

[0117] 복수 개의 반응챔버(260)는 혼합챔버(250)의 하부에 배치되되, 상하 방향을 따라 상호 이격되어 배치되고, 반응챔버(260)의 전후로 제4 출력채널(294)에 사이펀 밸브(S)와 패시브 밸브(P)가 형성될 수 있다.

[0118] 즉, 혼합챔버(250)에서 유출되는 증폭 혼합용액이 사이펀 밸브(S)와 패시브 밸브(P)에 의해서 유속이 조절되면서 상부에 배치되는 반응챔버(260)부터 순차적으로 유입되면서 모든 반응챔버에 증폭 혼합용액이 채워질 수 있다. (도 10의 E 참조)

[0119] 증폭 혼합용액의 유속을 조절하였으나, 반응챔버(260)에서 넘쳐서 유출되는 잉여용액은 제5 출력채널(295)을 따라 유동하여 제2 출력포트(222)를 통해 배출되어 카트리지의 엠프티 챔버에 수용될 수 있다.

[0120] 여기서, 잉여용액은 엠프티 챔버(311f)에 수용되기 전에 보조 웨이스트 챔버(270)에 먼저 수용됨으로써, 보조 웨이스트 챔버(270)가 엠프티 챔버(311f)의 수용량을 보완해줄 수 있다.

[0121] 혼합챔버(250)의 표면은 소수성 처리되어 용리용액이 혼합챔버(250)의 내부에 전체적으로 분포될 수 있고, 반응챔버(260)와 사이펀 밸브(S)는 친수성 처리되어 증폭 혼합용액이 보다 안정적으로 반응챔버(260)의 내부에 수용된 상태를 유지할 수 있다.

[0122] 미세유체 칩(200)에 형성되는 서펜타인 채널, 마이크로 채널, 밸브를 통해서 유체의 흐름을 느리게 하여 유속을 정밀하게 제어할 수 있고, SAP룸(230)의 표면은 소수성 처리되어 채널 벽에 잔류물을 남기지 않을 수 있다.

[0123] 도 12는 도 1에 도시된 카트리지, 미세유체 칩, 히터의 사시도이고, 도 13은 도 12에 도시된 챔버블록의 내부 구조를 나타내는 개념도이고, 도 14는 도 12에 도시된 카트리지, 미세유체 칩, 히터의 일측 분해 사시도다. 그리고, 도 15는 도 12에 도시된 카트리지, 미세유체 칩, 히터의 타측 분해 사시도이고, 도 16은 도 12에 도시된 카트리지의 저면 사시도이다.

[0124] 도 12 내지 도 14를 참조하면, 카트리지(300)는 챔버블록(310), 베이스블록(320)을 포함할 수 있다.

[0125] 챔버블록(310), 베이스블록(320)은 육면체와 같은 다면체 형태로서, 챔버블록(310)은 미세유체 칩(200)과 결합되고, 복수 개의 챔버(311), 챔버(311)와 연통되는 챔버유로(312)가 형성될 수 있다.

[0126] 챔버(311)는 용해챔버(311a), 제1 세척챔버(311b), 제2 세척챔버(311c), 용리챔버(311d), 웨이스트 챔버(311e), 엠프티 챔버(311f)를 포함하고, 챔버블록(310)의 상면에는 주입공(315)이 형성되어 각각의 챔버(311)에 용액이 유입될 수 있다.

[0127] 용해챔버(311a)는 바이러스 샘플이 용해된 용액이 수용되는데, 우선 20㎕의 SARS-CoV-2 샘플을 80㎕의 AVL 완충액과 0.8㎕의 RNA 운반체 용액으로 10분 동안 바이러스를 용해시킬 수 있다.

[0128] 제1 세척챔버(311b)는 70㎕의 제1 세척용액이 수용되고, 제2 세척챔버(311c)는 70㎕의 제2 세척용액이 수용될 수 있다.

[0129] 용리챔버(311d)는 50㎕의 용리용액이 수용될 수 있다.

[0130] 웨이스트 챔버(311e)와 엠프티 챔버(311f)는 내부가 빈 챔버로서, 웨이스트 챔버(311e)는 미세유체 칩(200)에서

배출되는 용해용액, 제1 세척용액, 제2 세척용액이 수용될 수 있다. 엠프티 챔버(311f)는 미세유체 칩(200)에서 배출되는 증폭 혼합용액이 수용될 수 있다.

[0131] 챔버유로(312)는 용해챔버 유로(312a), 제1 세척챔버 유로(312b), 제2 세척챔버 유로(312c), 용리챔버 유로(312d), 웨이스트챔버 유로(312e), 엠프티챔버 유로(312f)를 포함할 수 있다.

[0132] 용해챔버 유로(312a)는 용해챔버(311a)를 통과하고, 제1 세척챔버 유로(312b)는 제1 세척챔버(311b)를 통과하고, 용해챔버 유로(312a)와 연통될 수 있다.

[0133] 제2 세척챔버 유로(312c)는 제2 세척챔버(311c)를 통과하고, 제1 세척챔버 유로(312b)와 연통될 수 있다.

[0134] 용리챔버 유로(312d)는 용리챔버(311d)를 통과하고, 웨이스트챔버 유로(312e)는 웨이스트 챔버(311e)를 통과하고, 엠프티챔버 유로(312f)는 엠프티 챔버(311f)를 통과할 수 있다.

[0135] 챔버블록(310)의 상면에는 챔버블록 상부포트(313)가 형성되어 미세유체 칩(200)과 결합되고, 챔버유로(312)와 연통될 수 있다.

[0136] 챔버블록 상부포트(313)는 관 형태로서, 챔버블록 상부포트(313)의 단부는 챔버블록 상부포트(313)의 길이방향을 따라 챔버블록 상부포트(313)의 직경이 감소하여 원뿔 형태로 형성될 수 있다.

[0137] 즉, 원뿔 형태의 챔버블록 상부포트(313)의 단부가 미세유체 칩(200)의 입력포트, 출력포트에 용이하게 삽입될 수 있고, 견고하게 고정될 수 있어서 기밀성을 확보할 수 있다.

[0138] 챔버블록 상부포트(313)는 제1 챔버블록 상부포트(313a) 내지 제4 챔버블록 상부포트(313d)를 포함할 수 있다.

[0139] 제1 챔버블록 상부포트(313a)는 용해챔버 유로(312a)와 연통되어 미세유체 칩(200)의 제1 입력포트에 삽입되고, 제2 챔버블록 상부포트(313b)는 웨이스트챔버 유로(312e)와 연통되어 미세유체 칩(200)의 제1 출력포트에 삽입될 수 있다.

[0140] 제3 챔버블록 상부포트(313c)는 용리챔버 유로(312d)와 연통되어 미세유체 칩(200)의 제2 입력포트에 삽입되고, 제4 챔버블록 상부포트(313d)는 엠프티챔버 유로(312f)와 연통되어 미세유체 칩(200)의 제2 출력포트에 삽입될 수 있다.

[0141] 챔버블록(310)의 하면에는 챔버블록 하부포트(314)가 형성되어 챔버유로(312)와 연통되고, 챔버블록 하부포트(314)는 제1 챔버블록 하부포트(314a) 내지 제6 챔버블록 하부포트(314f)를 포함할 수 있다.

[0142] 제1 챔버블록 하부포트(314a)는 웨이스트챔버 유로(312e)와 연통되고, 제2챔버블록 하부포트(314b)는 용해챔버 유로(312a)와 연통되고, 제3챔버블록 하부포트(314c)는 제1 세척챔버 유로(312b)와 연통될 수 있다.

[0143] 제4챔버블록 하부포트(314d)는 제2 세척챔버 유로(312c)와 연통되고, 제5챔버블록 하부포트(314e)는 용리챔버 유로(312d)와 연통되고, 제6 챔버블록 하부포트(314f)는 엠프티챔버 유로(312f)와 연통될 수 있다.

[0144] 도 15,16을 참조하면, 베이스블록(320)의 상부에는 챔버블록(310)이 적층되어 결합되되, 베이스블록(320)의 상면에는 베이스블록 상부포트(321)가 형성되어 챔버블록 하부포트(314)와 연통될 수 있다.

[0145] 베이스블록(320)의 하면에는 베이스블록 하부포트(322)가 형성되어 베이스블록 상부포트(321)와 연통될 수 있다.

[0146] 챔버블록 하부포트(314)는 챔버블록(310)의 하면에 함몰 형성되는 암형 포트로 이루어지고, 베이스블록 상부포트(321)는 베이스블록(320)의 상면에 돌출 형성되어 챔버블록 하부포트(314)에 삽입되는 수형 포트로 이루어질 수 있다.

[0147] 즉, 챔버블록 하부포트(314)와 베이스블록 상부포트(321)가 암수결합으로 견고하게 맞물릴 수 있어서 기밀성을 확보할 수 있다.

[0148] 여기서, 챔버블록 하부포트(314)와 베이스블록 상부포트(321) 간에 오링(O-ring)이 개재되어 기밀성을 보다 확보할 수 있다.

[0149] 베이스블록 상부포트(321)는 제1 베이스블록 상부포트(321a) 내지 제6 베이스블록 상부포트(321f)를 포함하고. 베이스블록 하부포트(322)는 제1 베이스블록 하부포트(322a) 내지 제6 베이스블록 하부포트(322f)를 포함할 수 있다.

[0150] 챔버블록 하부포트(314), 베이스블록 상부포트(321), 베이스블록 하부포트(322)는 각각 6개의 포트로 이루어져서 상호 연통될 수 있다.

[0151] 카트리지(300)는 솔레노이드 밸브(330)를 더 포함할 수 있다.

[0152] 솔레노이드 밸브(330)는 한 쌍으로 이루어지고, 베이스블록 하부포트(322) 중 카트리지(300)의 웨이스트 챔버와 연통되는 제1 베이스블록 하부포트(322a)에 설치되고, 엠프티 챔버와 연통되는 제6 베이스블록 하부포트(322f)에 설치되어 제1 베이스블록 하부포트(322a)와 제1 베이스블록 하부포트(322a)를 개폐할 수 있다.

[0153] 즉, 솔레노이드 밸브(330)가 제1 베이스블록 하부포트(322a)를 개방하고, 제6 베이스블록 하부포트(322f)를 폐쇄하면, 카트리지(300)의 웨이스트 챔버에 공기가 통하게 되어 용해용액, 제1 세척용액, 제2 세척용액이 웨이스트 챔버에 수용될 수 있다.

[0154] 또는, 솔레노이드 밸브(330)가 제1 베이스블록 하부포트(322a)를 폐쇄하고, 제6 베이스블록 하부포트(322f)를 개방하면, 카트리지(300)의 엠프티 챔버에 공기가 통하게 되어 증폭 혼합용액이 폐기물 챔버(311)에 수용될 수 있다.

[0155] 여기서, 솔레노이드 밸브(330)가 설치되지 않은 나머지 제2 베이스블록 하부포트(322b) 내지 제5 베이스블록 하부포트(322e)는 피팅 볼트를 매개로 시린지 펌프(110)의 호스(111)가 삽입될 수 있다.

[0156] 전술된 바와 같이, 본 발명의 일실시예에 따른 유전자 분석장치는 전체 크기가 20㎝X20㎝X25㎝로 콤팩트하게 형성되어 휴대 및 운반이 용이하여 현장에 배치가 용이하고, 유전자 증폭방식과 단말기를 사용한 원격제어방식을 통해서 1시간 이내에 유전자 분석과 진단을 완료할 수 있다.

[0157] 도 17의 A는 도 1에 도시된 유전자 분석장치를 이용한 SARS-CoV-2의 N 유전자에 대한 LOD 테스트 결과를 나타내는 도이고, 도 17의 B는 N 유전자에 대한 검량선을 나타내는 도이고, 도 17의 C는 도 1에 도시된 유전자 분석장치를 이용한 SARS-CoV-2의 S 유전자에 대한 LOD 테스트 결과를 나타내는 도이고, 도 17의 D는 S 유전자에 대한 검량선을 나타내는 도이고, 도 17의 E 내지 도 17의 H는 4개의 임상 SARS-CoV-2 샘플을 사용한 N 유전자 및 S 유전자의 증폭 곡선을 나타내는 도이다.

[0158] 도 17의 A 내지 도 17의 H를 참조하면, 본 발명의 유전자 분석장치는 샘플 인 앤서 아웃 방식으로 SARS-CoV-2 분석을 수행하였다.

[0159] 10^4 copies/μL에서 10^1 copies/μL까지 연속적으로 희석한 SARS-CoV-2 샘플을 준비하여 N 및 S 유전자의 검출한계(LOD) 테스트에 사용하였다.

[0160] 그 결과, 두 유전자의 LOD는 10^1 copies/μL로 나타나고(도 17의 A 및 도 17의 C), N 유전자의 성장 곡선(도 17의 A 도시)는 S 유전자(도 17의 C 도시)보다 일찍 나타나는 경향이 있고, N 유전자의 형광 강도는 S 유전자보다 조금 더 높았다.

[0161] N 유전자의 증폭 효율이 S 유전자보다 좋은 이유는 S 유전자에 사용되는 프라이머의 길이가 N 유전자보다 5 뉴클레오타이드가 더 길기 때문이다.

[0162] 또한, S 유전자 프라이머의 3'-말단에서 자기보완성이 높기 때문에 증폭의 연장 단계에서 프라이머의 결합과 새로운 가닥 합성을 위한 뉴클레오타이드의 추가가 제한될 수 있다.

[0163] LOD 데이터에서 각 유전자의 표준 보정 곡선(임계 시간(Ct) 대 카피 수의 로그)은 0.96보다 높은 R^2 값으로 설정되었으며, 이는 신뢰할 수 있는 보정 곡선이 생성되었음을 의미한다.(도 17의 B 및 도 17의 D 도시)

[0164] 강동경희대학교병원으로부터 4개의 SARS-CoV-2 임상 샘플을 기증받아 본 발명의 유전자 분석장치에 실제 적용하여 사용하였다.(도 17의 E 내지 도 17의 H 도시)

[0165] 임상 샘플 중 1번 샘플의 N 유전자와 S 유전자는 증폭 반응 4분과 5분의 Ct 값에서 발현되었고(도 17의 E 도시), 4번 샘플은 각각 14분과 18분에서 분석되었다.(도 17의 H 도시)

[0166] 표준 검량 곡선에서 네 샘플의 SARS-CoV-2 농도는 샘플 #1과 #3의 경우 10^4 copies/μL, 샘플 #2의 경우 10^3 copies/μL, 샘플 #4의 경우 10^2 copies/μL로 추정되어 임상 샘플의 분자 진단에 대한 높은 성능을 질적, 정량적으로 입증하였다.

[0167] 상기와 같이 도면과 명세서에서 최적의 실시예가 개시되었다. 여기서 특정한 용어들이 사용되었으나, 이는 단지 본 발명을 설명하기 위한 목적에서 사용된 것이지 의미 한정이나 특허청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하기 위하여 사용된 것은 아니다. 그러므로, 본 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 타 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 진정한 기술적 보호범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의해 정해져야 할 것이다.

부호의 설명

[0170] 100 : 유전자 분석장치 200: 미세유체 칩

210 : 입력포트 211 : 제1 입력포트

212 : 제2 입력포트 220 : 출력포트

221 : 제1 출력포트 222 : 제2 출력포트

230 : SAP룸 231 : 제1 SAP룸

232 : 제2 SAP룸 233 : 제3 SAP룸

234 : 제4 SAP룸 240 : 필터룸

241 : 멤브레인 242 : 글라스페이퍼

250 : 혼합챔버 260 : 반응챔버

270 : 보조 웨이스트 챔버 280 : 입력채널

281 : 제1 입력채널 282 : 제2 입력채널

283 : 제3 입력채널 290 : 출력채널

291 : 제1 출력채널 292 : 제2 출력채널

293 : 제3 출력채널 294 : 제4 출력채널

295 : 제5 출력채널 300 : 카트리지

310 : 챔버블록 311a : 용해챔버

311b : 제1 세척챔버 311c : 제2 세척챔버

311d : 용리챔버 311e : 웨이스트 챔버

311f : 엠프티 챔버 312 : 챔버유로

312a : 용해챔버 유로 312b : 제1 세척챔버 유로

312c : 제2 세척챔버 유로 312d : 용리챔버 유로

312e : 웨이스트 챔버 유로 312f : 엠프티 챔버 유로

313 : 챔버블록 상부포트 313a : 제1 챔버블록 상부포트

313b : 제2 챔버블록 상부포트 313c : 제3 챔버블록 상부포트

313d : 제4 챔버블록 상부포트 314 : 챔버블록 하부포트

314a : 제1 챔버블록 하부포트 314b : 제2 챔버블록 하부포트

314c : 제3 챔버블록 하부포트 314d : 제4 챔버블록 하부포트

314e : 제5 챔버블록 하부포트 314f : 제6 챔버블록 하부포트

315 : 주입공 320 : 베이스 블록

321 : 베이스 블록 상부포트 321a : 제1 베이스 블록 상부포트

321b : 제2 베이스 블록 상부포트 321c : 제3 베이스 블록 상부포트

321d : 제4 베이스 블록 상부포트 330 : 솔레노이드 밸브

321e : 제5 베이스 블록 상부포트 321f : 제6 베이스 블록 상부포트

322 : 베이스 블록 하부포트 322a : 제1 베이스 블록 하부포트

322b : 제2 베이스 블록 하부포트 322c : 제3 베이스 블록 하부포트

322d : 제4 베이스 블록 하부포트 322e : 제5 베이스 블록 하부포트

322f : 제6 베이스 블록 하부포트 110 : 시린지 펌프

111 : 호스 120 : 광학부

121 : 레이저 발진기 122 : 경통

123 : 볼록렌즈 124 : 오목거울

131 : 바닥판 132 : 거치대

140 : 이미지 센서 141 : 광학필터

150 : 히터 151 : 알루미늄 시트

152 : 열전도 패드 153 : 관통공

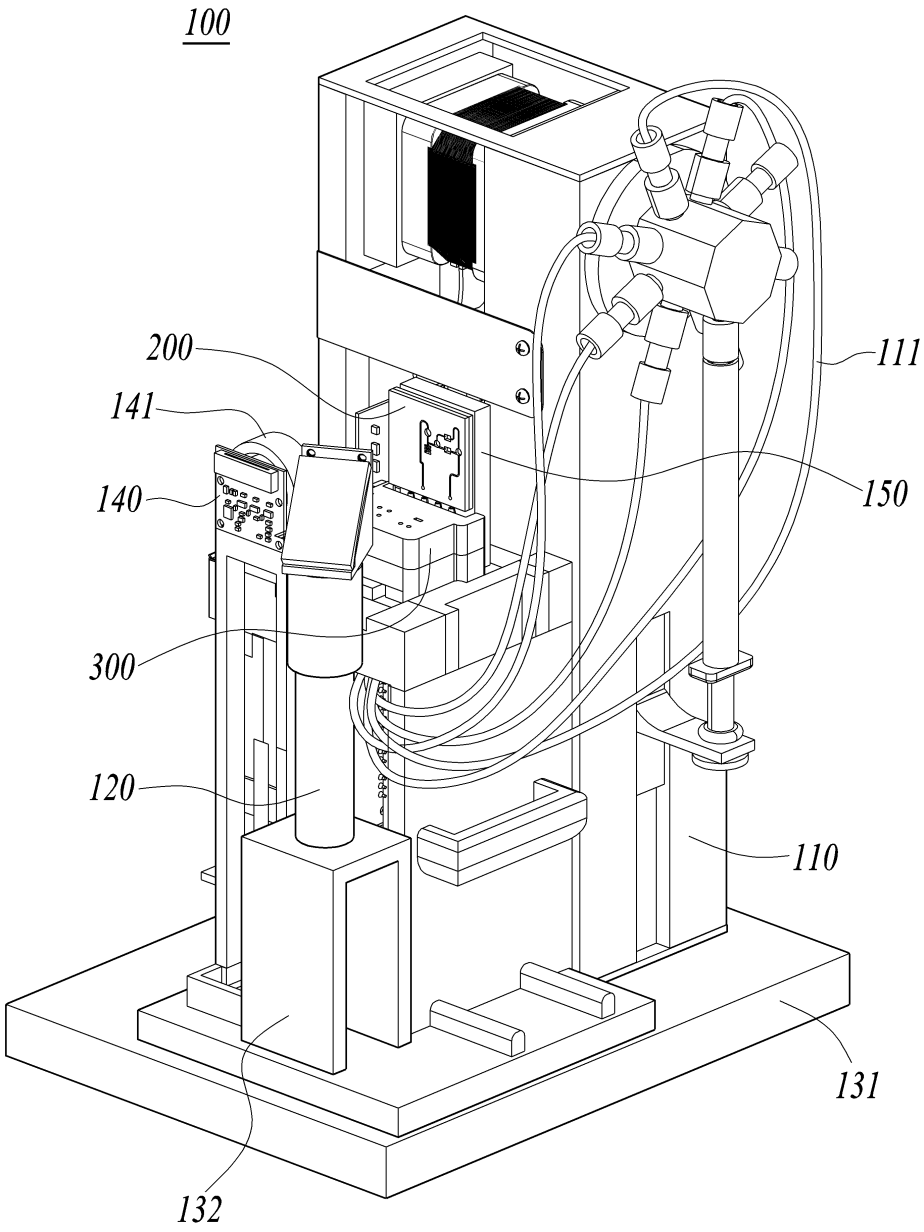
154 : 저항 160 : 제어부

P : 패시브 밸브 S : 사이펀 밸브

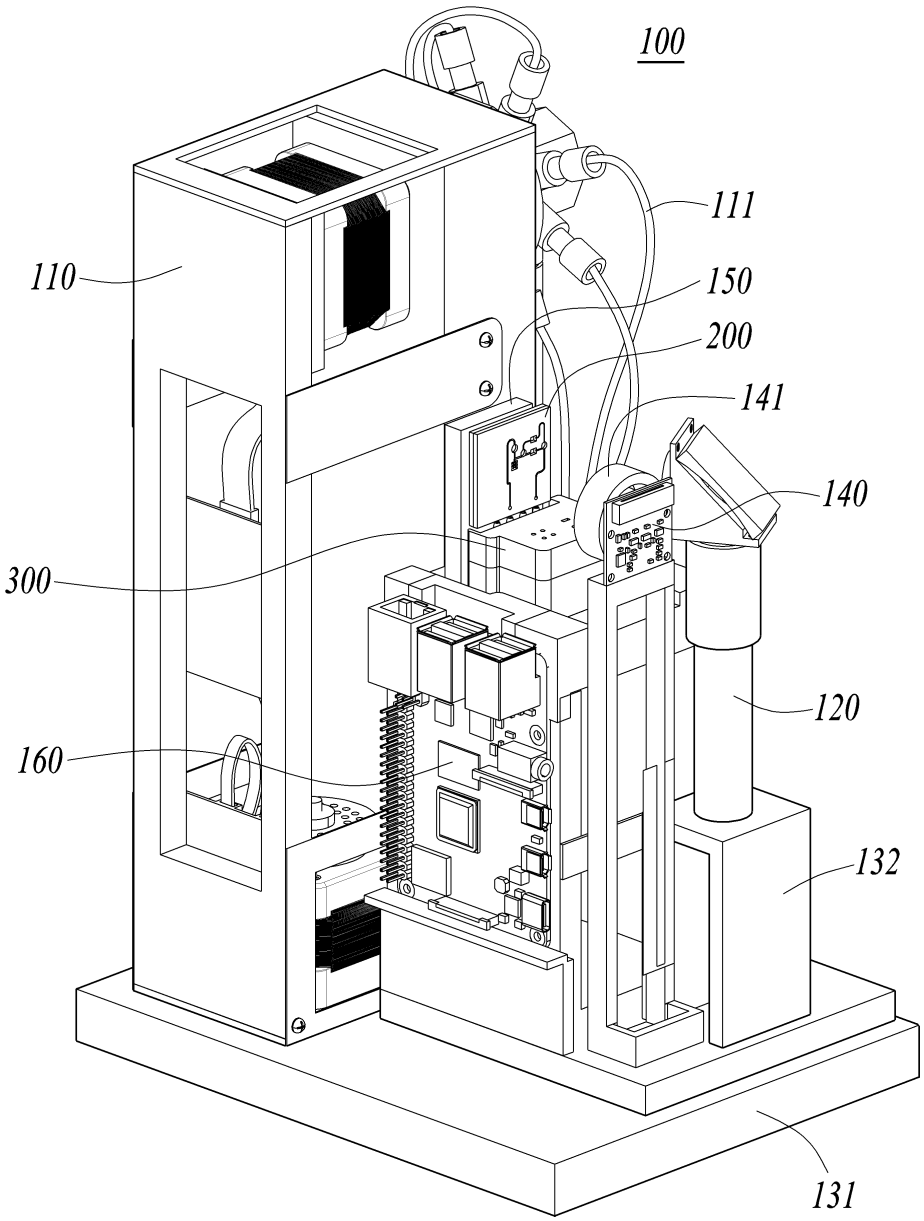
SP : 서펜타인 채널

도면

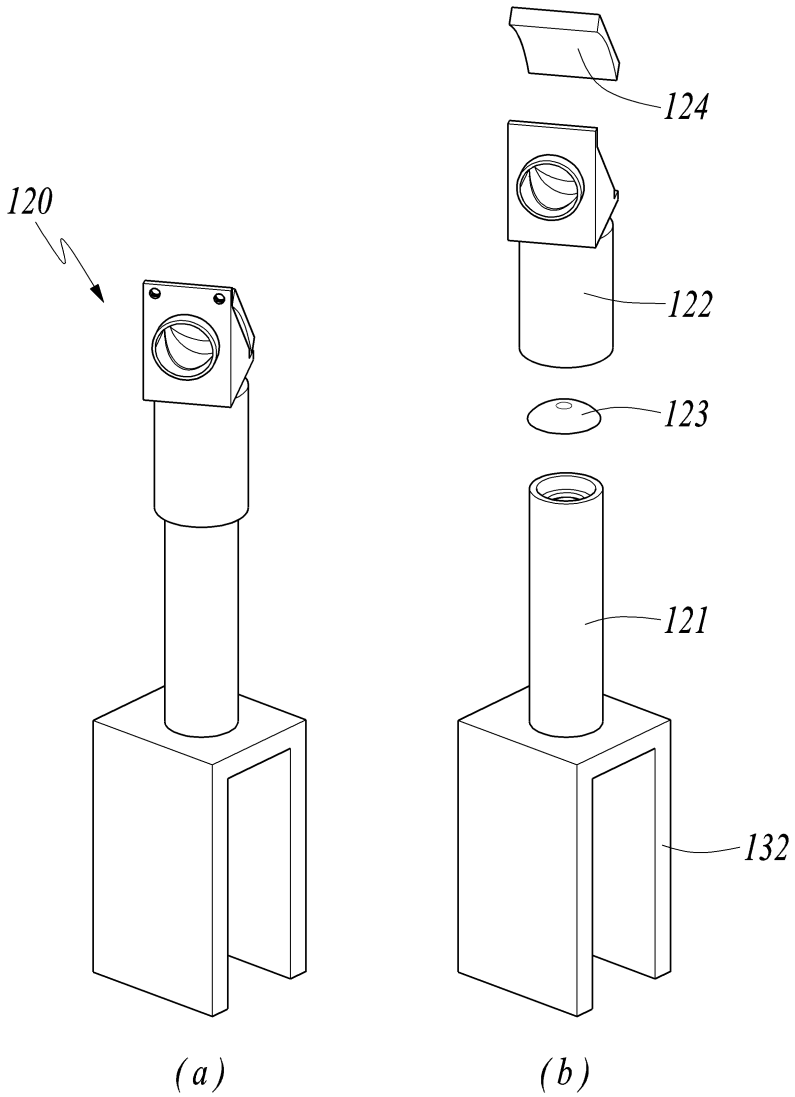
도면1



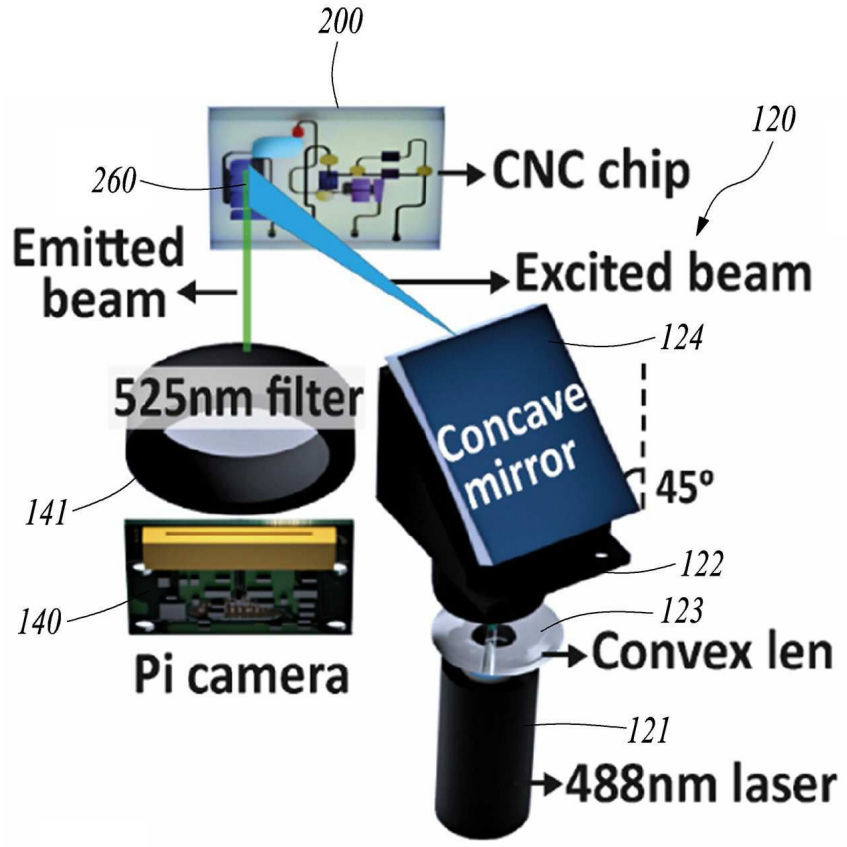
도면2



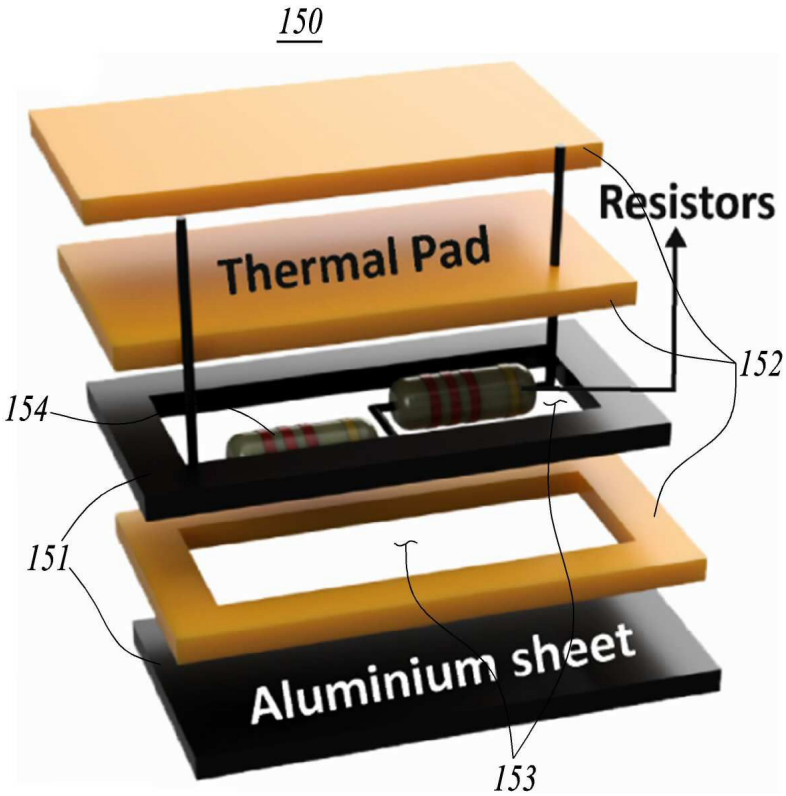
도면3



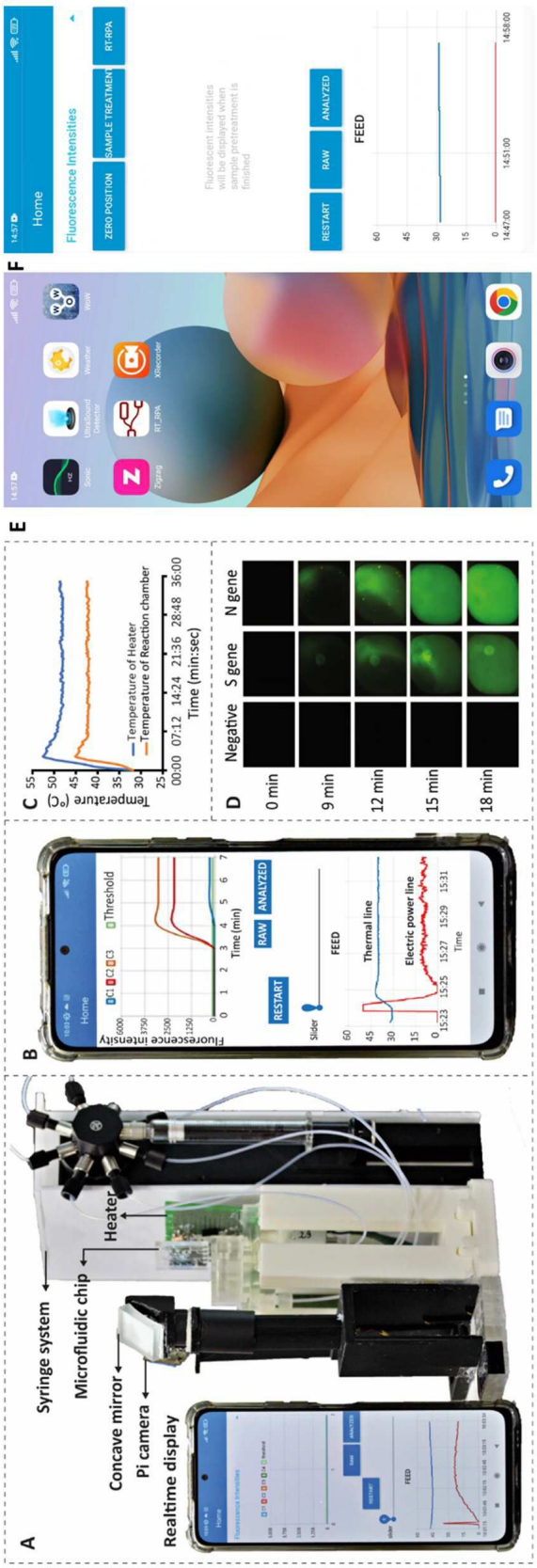
도면4


200
120
260
CNC chip
Emitted beam
Excited beam
124
525nm filter
Concave mirror
45°
141
122
140
123
Convex len
Pi camera
121
488nm laser

도면5

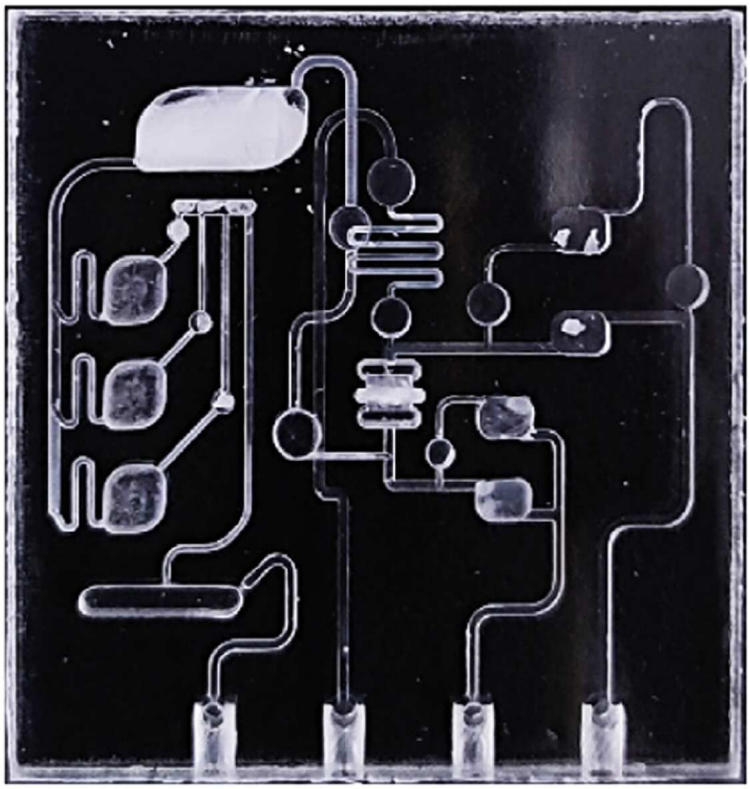

150
Resistors
Thermal Pad
152
154
151
Aluminium sheet
153

도면6


A
Syringe system
Microfluidic chip
Heater
Concave mirror
Pi camera
Realtime display
B
Fluorescence intensity
Threshold
Time (min)
RAW
ANALYZED
RESTART
Slider
FEED
Thermal line
Electric power line
Time
C
Temperature (°C)
Temperature of Heater
Temperature of Reaction chamber
Time (min:sec)
D
Negative
S gene
N gene
0 min
9 min
12 min
15 min
18 min
E
F
Home
Fluorescence Intensities
ZERO POSITION
SAMPLE TREATMENT
RT-RPA
Fluorescent intensities will be displayed when sample pretreatment is finished
RESTART
RAW
ANALYZED
FEED

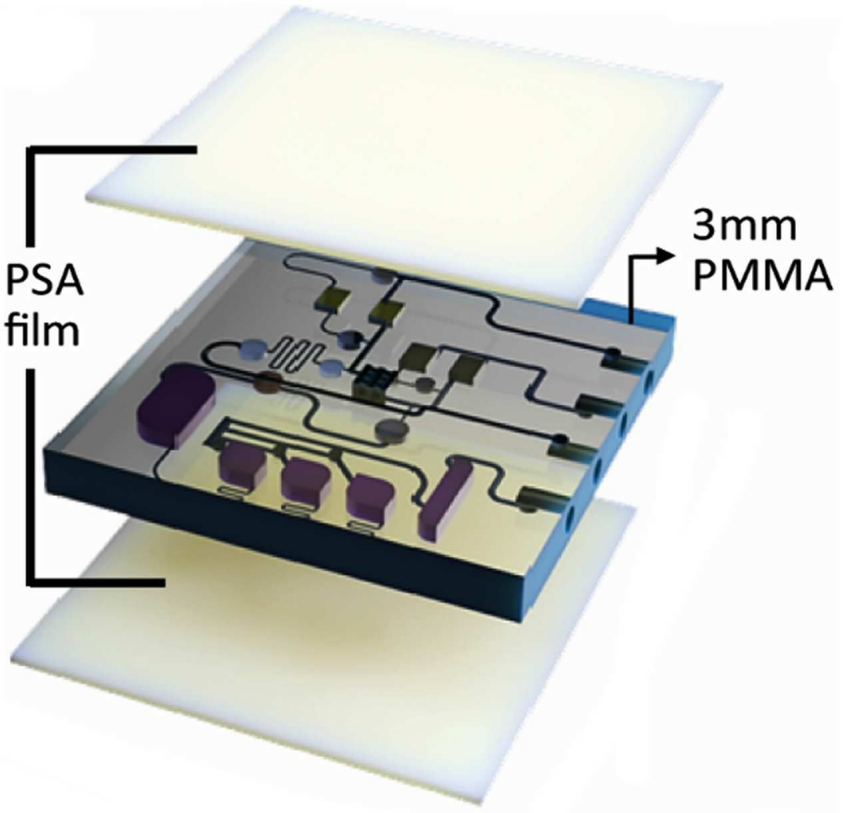
도면7

200

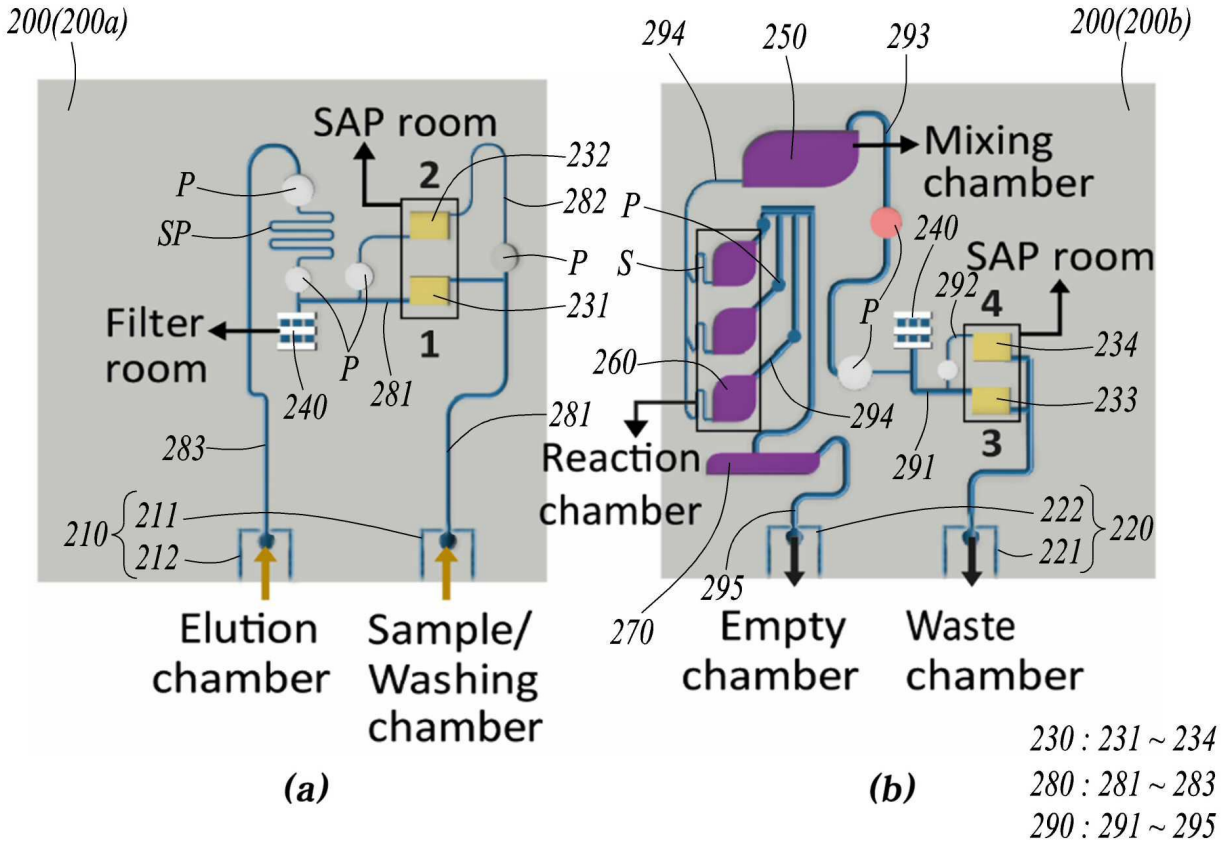


도면8

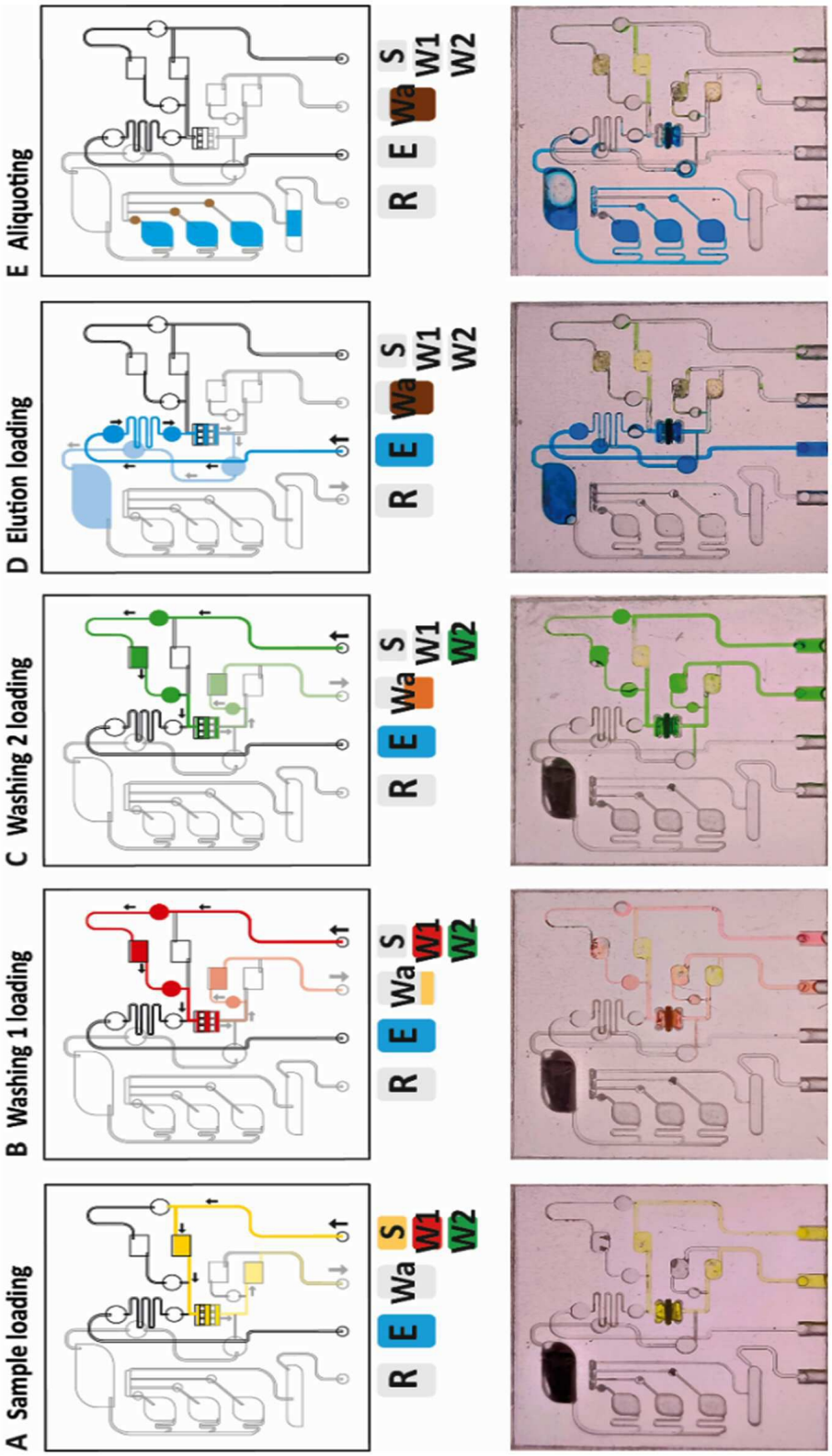
200



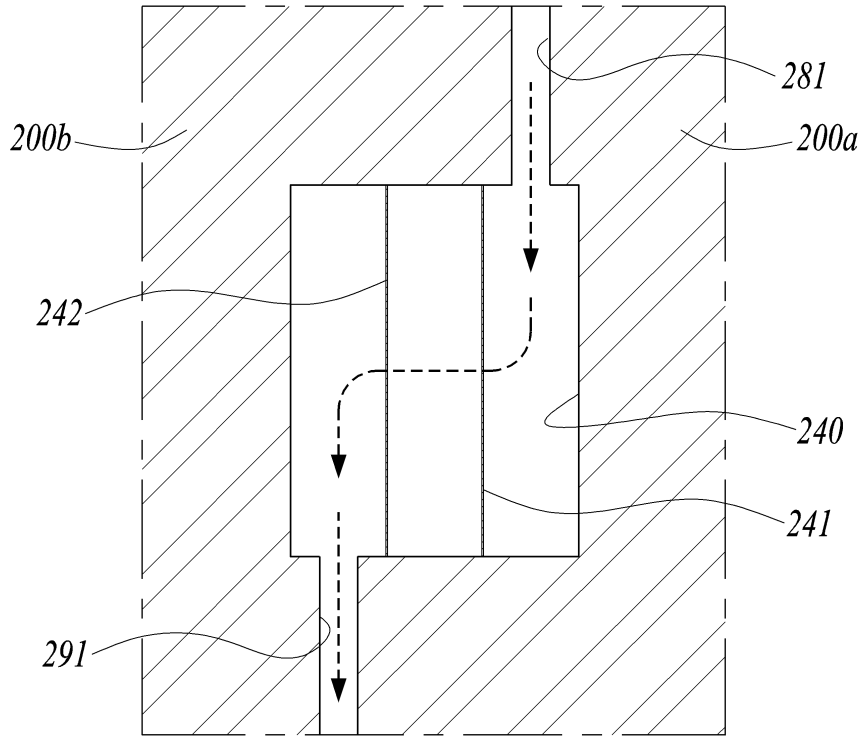
도면9


200(200a)
SAP room
2
232
282
P
SP
P
S
231
Filter
room
1
P
281
240
283
281
210
211
212
Elution
chamber
Sample/
Washing
chamber
(a)
294
250
293
200(200b)
Mixing
chamber
240
SAP room
292
4
234
233
260
294
Reaction
chamber
291
3
222
220
221
295
270
Empty
chamber
Waste
chamber
(b)
230 : 231 ~ 234
280 : 281 ~ 283
290 : 291 ~ 295

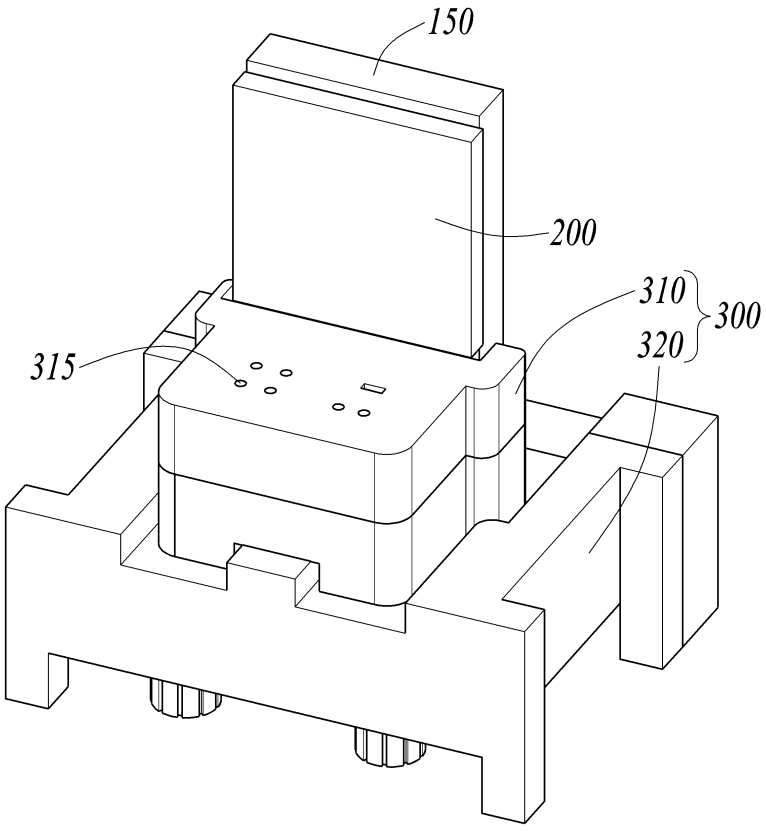
도면10


A Sample loading
B Washing 1 loading
C Washing 2 loading
D Elution loading
E Aliquoting
R
E
Wa
S
W1
W2

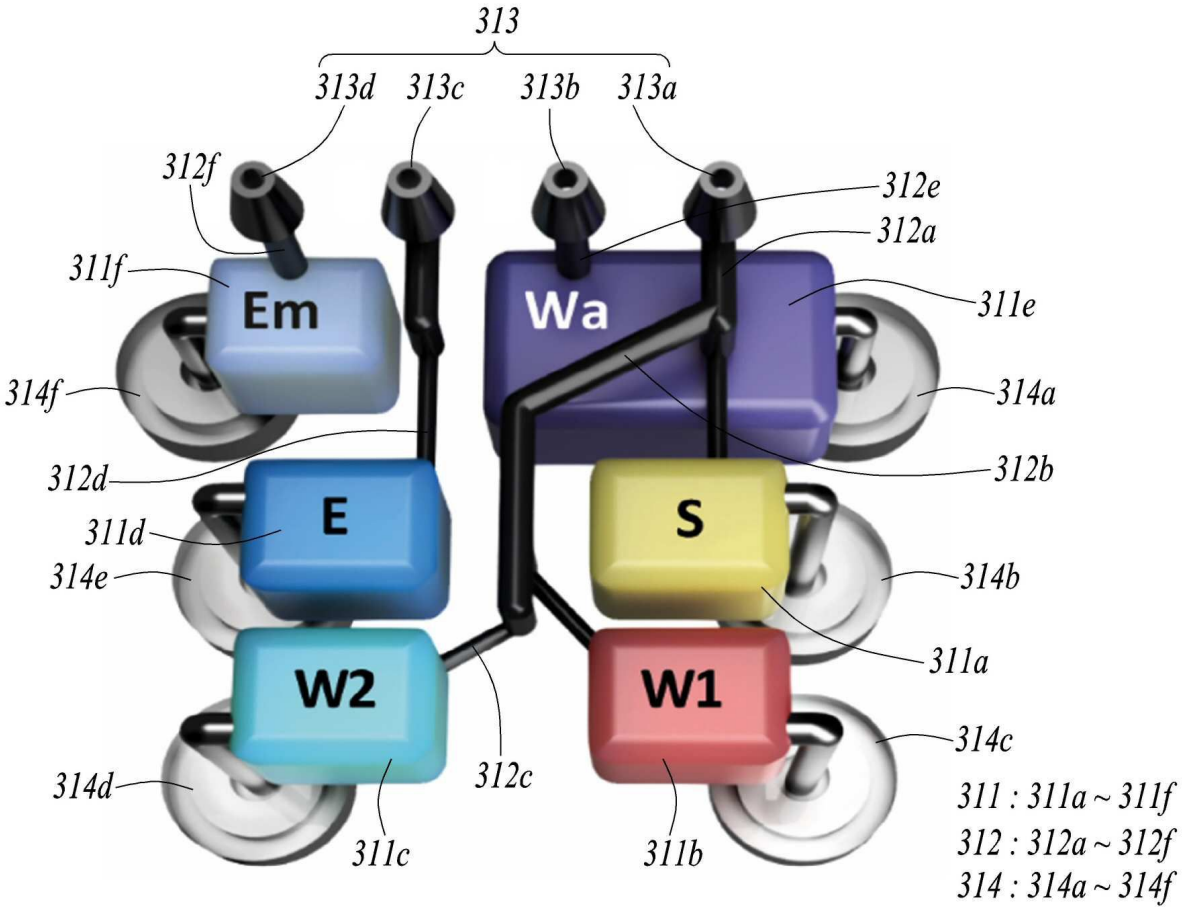
도면11



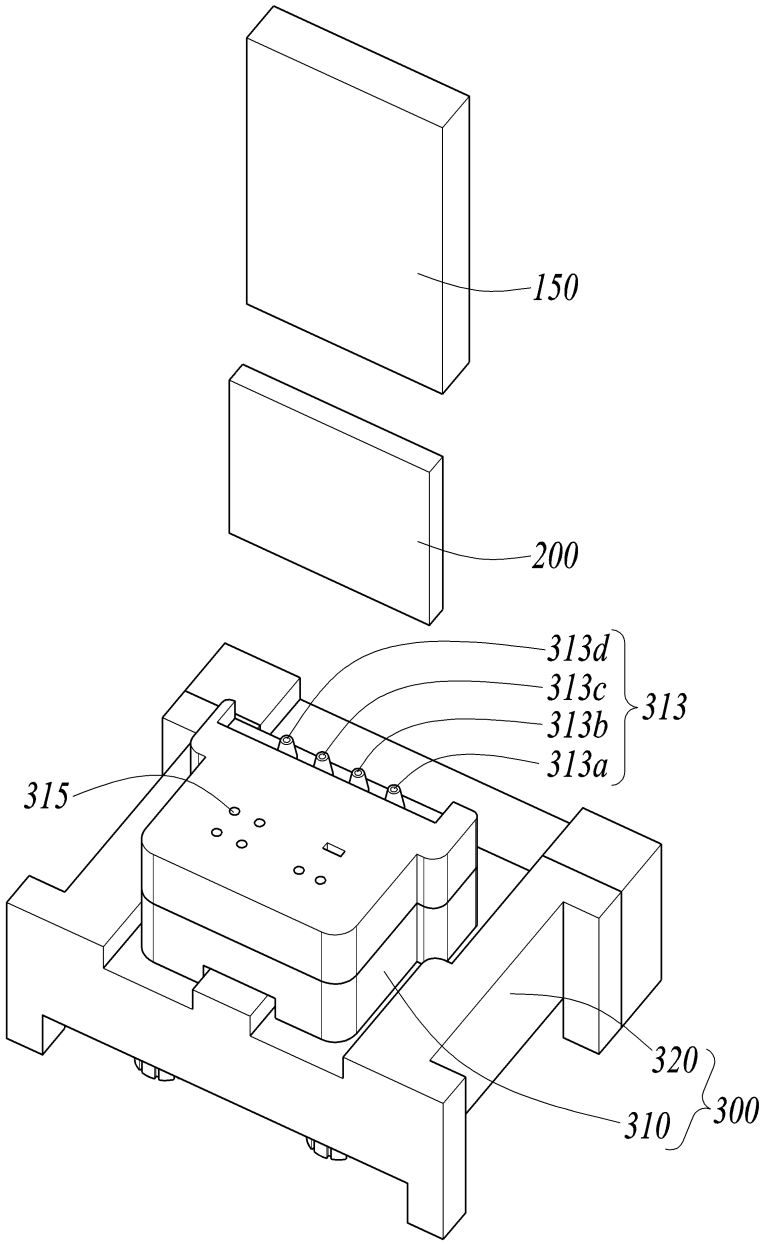
도면12



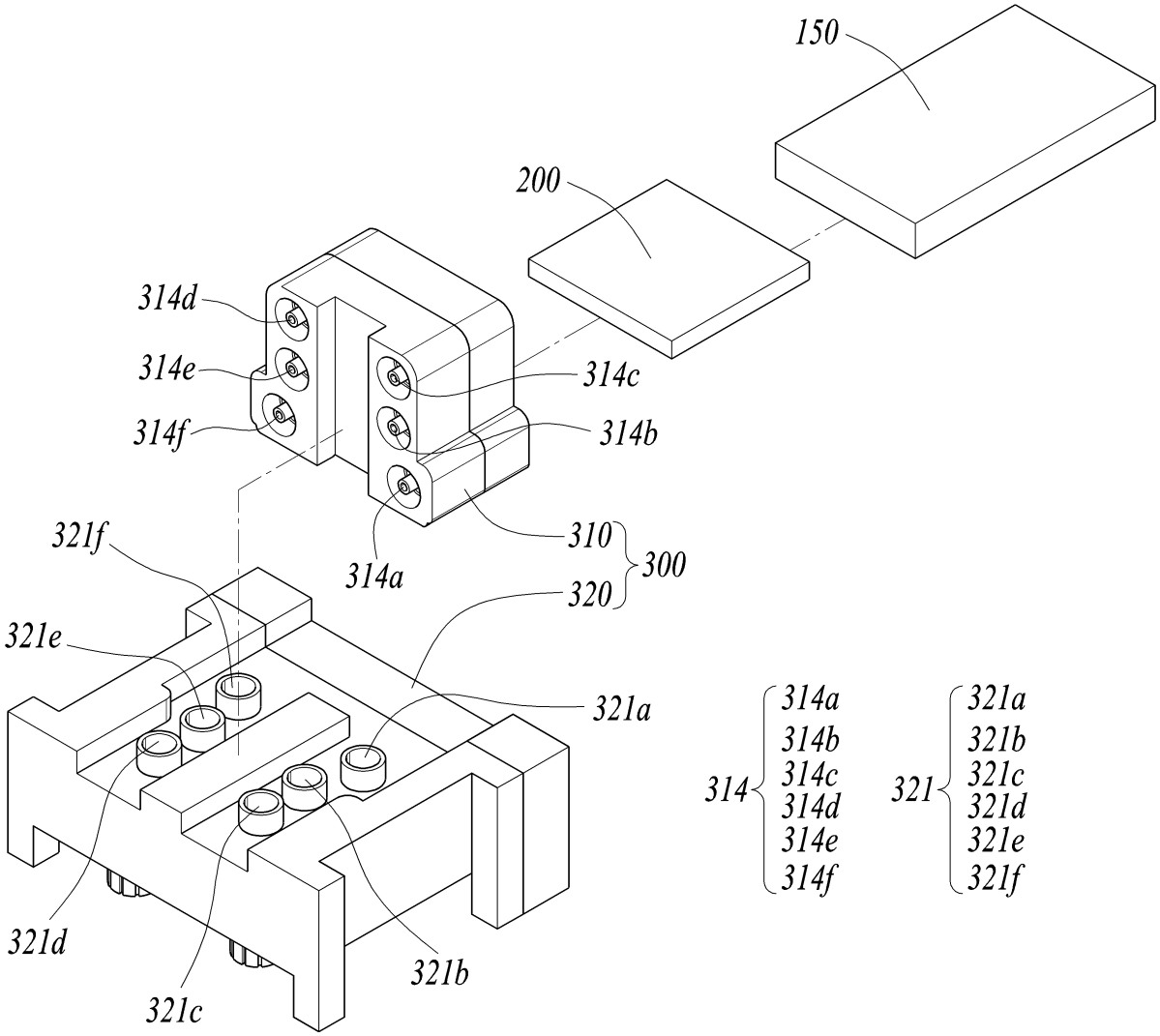
도면13


313
313d
313c
313b
313a
312f
312e
312a
311f
Em
Wa
311e
314f
314a
312d
312b
E
S
311d
314e
314b
311a
W2
W1
314c
314d
312c
311c
311b
311 : 311a ~ 311f
312 : 312a ~ 312f
314 : 314a ~ 314f

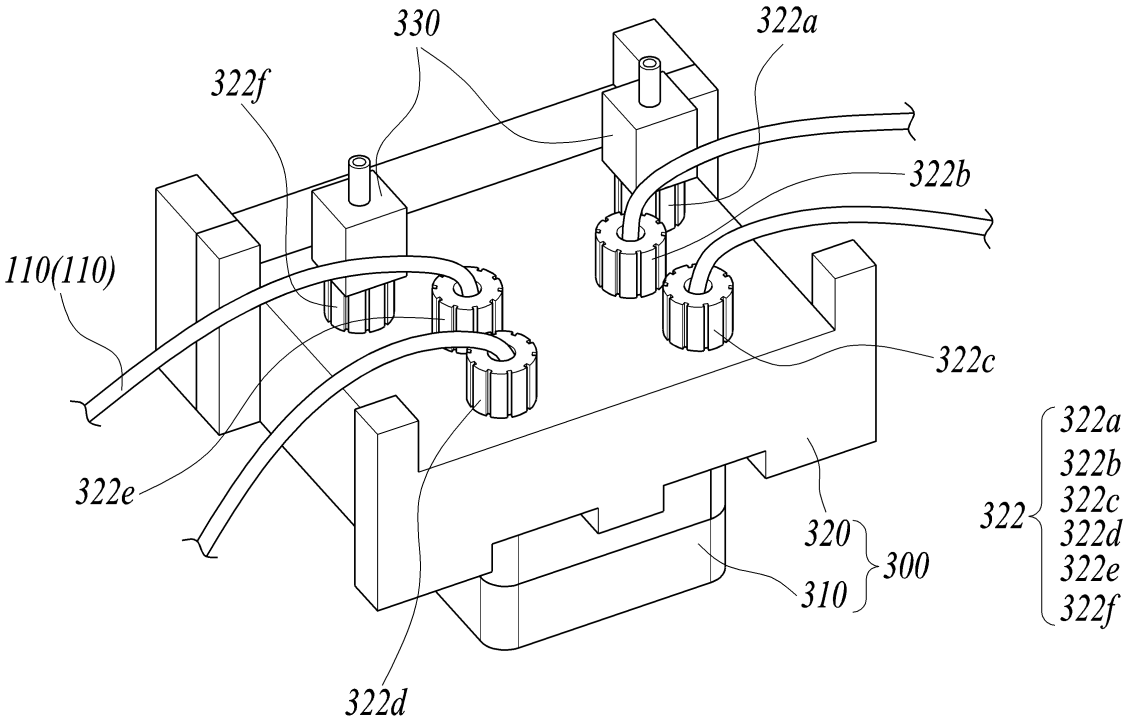
도면14



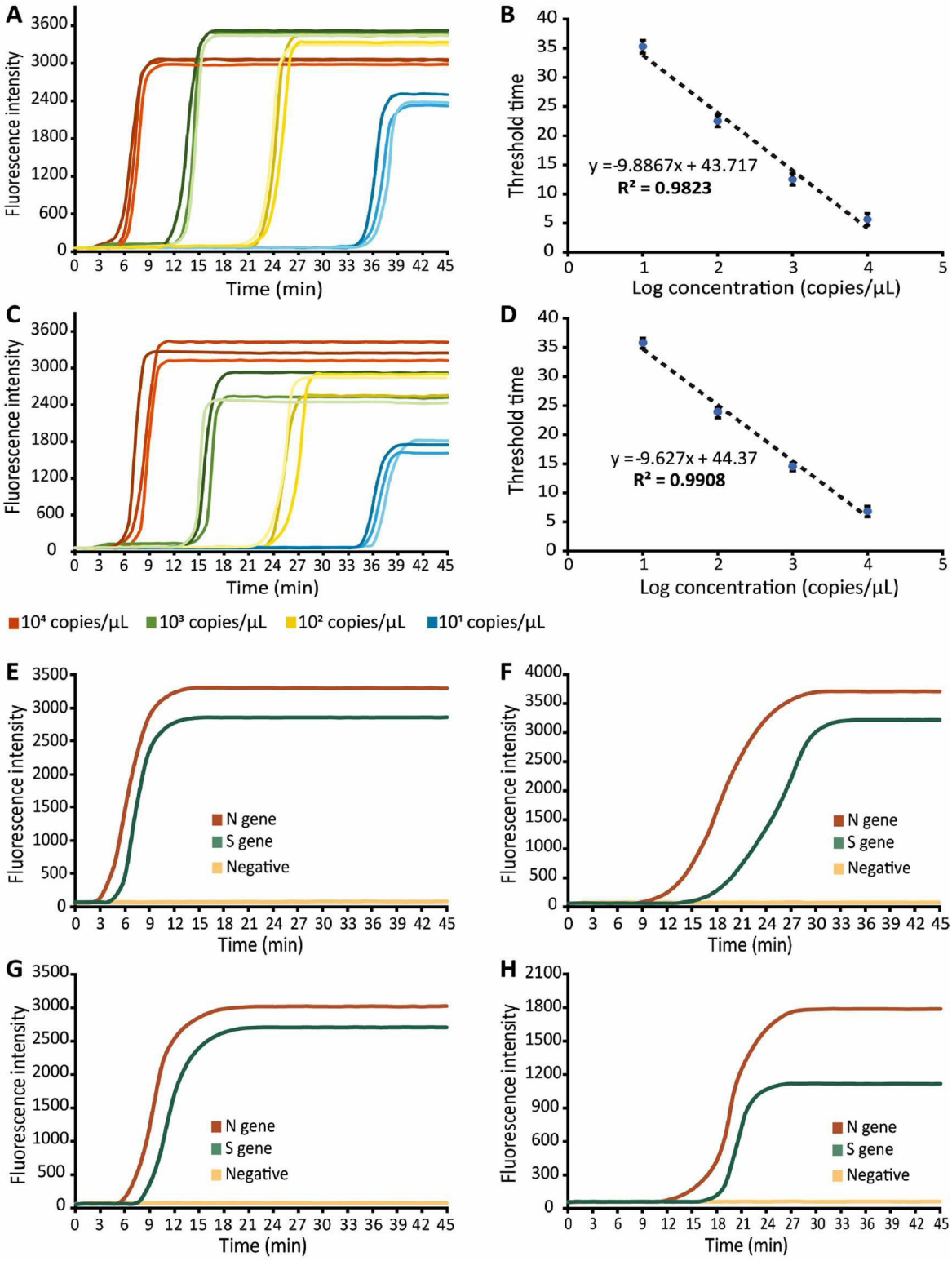
도면15


150
200
314d
314e
314f
314c
314b
310
300
320
314a
321f
321e
321a
321d
321c
321b
314
314a
314b
314c
314d
314e
314f
321
321a
321b
321c
321d
321e
321f

도면16


330
322a
322f
322b
110(110)
322c
322e
322
322a
322b
322c
322d
322e
322f
320
300
310
322d

도면17


A
Fluorescence intensity
Time (min)
B
Threshold time
y = -9.8867x + 43.717
R² = 0.9823
Log concentration (copies/μL)
C
Fluorescence intensity
Time (min)
D
Threshold time
y = -9.627x + 44.37
R² = 0.9908
Log concentration (copies/μL)
10⁴ copies/μL
10³ copies/μL
10² copies/μL
10¹ copies/μL
E
Fluorescence intensity
N gene
S gene
Negative
Time (min)
F
Fluorescence intensity
N gene
S gene
Negative
Time (min)
G
Fluorescence intensity
N gene
S gene
Negative
Time (min)
H
Fluorescence intensity
N gene
S gene
Negative
Time (min)