

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 6월 1일 (01.06.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/090838 A1

- (51) 국제특허분류:
G01N 27/327 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)
G01N 27/12 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/003195
- (22) 국제출원일: 2016년 3월 29일 (29.03.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0164513 2015년 11월 24일 (24.11.2015) KR
- (71) 출원인: 한국과학기술연구원 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 황교선 (HWANG, Kyoseon); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 최낙원 (CHOI, Nakwon); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 김진식 (KIM, Jinsik); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 김혜진 (KIM, Hye Jin); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 유용경 (YOO, Yong Kyoung); 02792 서울시 성북구 화랑로 14

길 5, Seoul (KR). 염상윤 (YEOM, Sang Yun); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 최웅선 (CHOI, Woongsun); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 충현 (CHUNG HYUN PATENT & LAW FIRM); 06779 서울시 서초구 동산로 23 베델회관 8층, Seoul (KR).

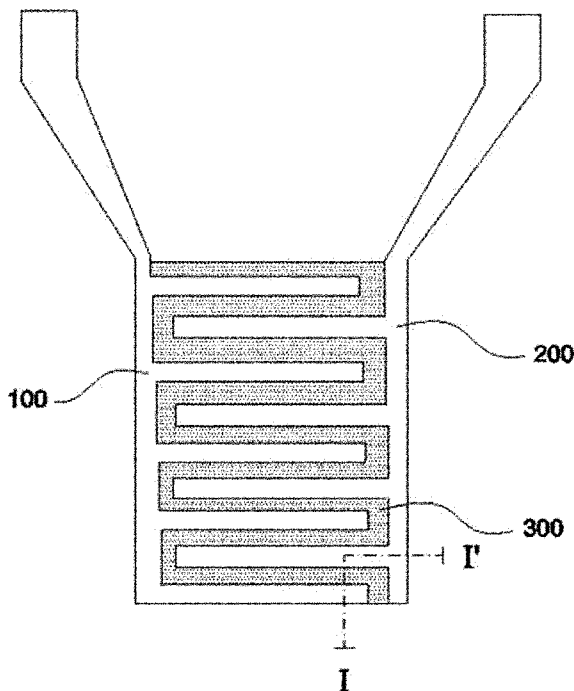
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,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

[다음 쪽 계속]

(54) Title: INTERDIGITATED MICROELECTRODE BIOSENSOR USING HYDROGEL

(54) 발명의 명칭: 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서



(57) Abstract: The present invention relates to an interdigitated microelectrode biosensor using a hydrogel that comprises: a first interdigitated microelectrode having a plurality of first protruding electrodes arranged in a comb form on a substrate; a second interdigitated microelectrode facing the first interdigitated microelectrode and having a plurality of second protruding electrodes arranged in a comb form on the substrate, wherein the plurality of second protruding electrodes are interdigitated with the plurality of first protruding electrodes formed in the first interdigitated microelectrode; and a hydrogel with which the space between the first and second interdigitated microelectrodes arranged to be interdigitated with each other is filled. As such, in detecting a presence or absence of a biomaterial, such as protein et cetera, and the concentration thereof by measuring the impedance between the interdigitated microelectrodes, the hydrogel provided between the interdigitated microelectrodes can increase the impedance detection width and the detection limit by tens to hundreds of times and can enhance the accuracy of detection.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, **공개:**

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서에 관한 것으로서, 기관상에 빗(Comb) 모양으로 복수의 제 1 돌출 전극이 배열되도록 구성된 제 1 교차 전극, 제 1 교차 전극과는 마주하여 기관상에 빗 모양으로 복수의 제 2 돌출 전극이 배열되도록 구성된 제 2 돌출 전극들이 제 1 교차 전극에 형성된 복수의 제 1 돌출 전극들과 각각 교차 배치되도록 구성된 제 2 교차 전극, 및 서로 교차하여 배치된 제 1 교차 전극과 제 2 교차 전극의 사이 공간에 채워진 하이드로젤을 포함하는바, 단백질 등과 같은 생체물질의 유무 및 그 농도를 각 교차 전극 사이의 임피던스 측정을 통해 검출함에 있어 각각의 교차 전극 간에 하이드로젤이 구비되도록 하여 임피던스 검출 폭과 검출 한계를 수십 내지 수백배 이상 늘이고 검출 정확성을 향상시킬 수 있는 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서 기술분야

- [1] 본 발명은 교차 전극 바이오센서에 관한 것으로서, 특히 단백질 등과 같은 생체물질의 유무 및 그 농도를 각 교차 전극 사이의 임피던스 측정을 통해 검출함에 있어 각각의 교차 전극 간에 하이드로젤이 구비되도록 하여 임피던스 검출 폭과 검출 한계를 수십 내지 수백배 이상 늘리고 검출 정확성을 향상시킬 수 있도록 한 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 최근 들어 유전자, 단백질 등의 다양한 생체물질의 유무 및 그 농도를 전기적 방법으로 검출하는 바이오센서가 많이 개발되고 있다. 그 하나의 예가 교차전극(interdigitated microelectrode)을 이용하는 것이다. 이는 생체물질과 특이적 결합을 하는 수용체가 고정되는 영역이 지그재그 형태로서 실질적으로 매우 넓기 때문에 생체물질의 농도가 낮더라도 측정이 제대로 이루어진다는 평가를 받고 있다.
- [3] 대한민국 등록특허 제777973호(2007.11.29.공고)에 개시된 내용이 이와 같은 교차전극을 이용하는 것이다. 그러나 상기 등록특허의 경우에는 전극 사이에 흐르는 전류를 통하여 농도 측정이 이루어지기 때문에, 전극 사이에 전류가 통하도록 도전성입자를 별도로 이용해야 하는 번거로움이 있다.
- [4] 또한, 상기 등록특허의 경우에는 임피던스에 영향을 주는 전기장(Electric field)이 각각의 전극 사이에서 발생하는 양보다 전극의 위쪽으로 빠져나가는 양이 더 많은 문제가 있었다. 다시 말해, 임피던스의 변화가 각각의 전극 사이에서 발생하는 반응보다는 각 전극들의 위쪽에서 발생하는 변화에 대한 영향을 더 많이 받게 되어, 임피던스 검출 정확도가 저하될 뿐만 아니라, 임피던스 검출 폭과 검출 한계가 좁고 낮아서 그 신뢰성과 활용성이 저하되는 문제가 있었다.
- [5] [선행기술문헌]
- [6] [특허문헌]
- [7] 대한민국 등록특허 제777973호(2007.11.29.공고)

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위한 본 발명의 목적은 단백질 등과 같은 생체물질의 유무 및 그 농도를 각 교차 전극 사이의 임피던스 측정을 통해 검출함에 있어 각각의 교차 전극 간에 하이드로젤이 구비되도록 하여 임피던스 검출 폭과 검출 한계를 수십 내지 수백배 이상 늘리고 검출 정확성을 향상시킬 수 있도록 한 하이드로젤을 이용한 교차전극 바이오센서를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 상기와 같은 목적을 달성하기 위한 본 발명의 실시 예에 따른 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서는 기관상에 빗(Comb) 모양으로 복수의 제 1 돌출 전극이 배열되도록 구성된 제 1 교차 전극, 제 1 교차 전극과는 마주하여 기관상에 빗 모양으로 복수의 제 2 돌출 전극이 배열되도록 구성되며 복수의 제 2 돌출 전극들이 제 1 교차 전극에 형성된 복수의 제 1 돌출 전극들과 각각 교차 배치되도록 구성된 제 2 교차 전극, 및 서로 교차하여 배치된 제 1 교차 전극과 제 2 교차 전극의 사이 공간에 채워진 하이드로젤을 포함한다.

발명의 효과

- [10] 상기에서 설명한 본 발명의 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서에 의하면 단백질 등과 같은 생체물질의 유무 및 그 농도를 각 교차 전극 사이의 임피던스 측정을 통해 검출함에 있어 각각의 교차 전극 간에 하이드로젤이 구비되도록 하여 임피던스 검출 폭을 수십 내지 수백배 이상 늘리고 검출 정확성을 향상시킬 수 있는 효과가 있다.
- [11] 또한, 하이드로젤의 포어 크기 조절 특성을 이용하여 생체 물질들의 검출 효율과 검출량을 늘여서 임피던스의 검출 한계를 향상시켜 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서의 신뢰성과 활용성을 더욱 높일 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [12] 도 1은 본 발명의 실시 예에 따른 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서의 구성을 나타낸 구성도이다.
- [13] 도 2는 도 1에 도시된 I-I' 단면을 나타낸 단면도이다.
- [14] 도 3은 도 1에 도시된 I-I' 단면을 나타낸 다른 단면도이다.
- [15] 도 4는 도 1 및 도 2에 도시된 교차 전극들을 실제로 구현하여 각각의 세부 구성과 단면을 보여주는 도면이다,
- [16] 도 5는 도 1에 도시된 하이드로젤의 포어 변화 구조를 나타낸 단면 모식도이다.
- [17] 도 6은 도 5에 도시된 하이드로젤의 포어 크기 변화에 따른 내부 변화를 나타낸 다른 단면 모식도이다.
- [18] 도 7은 항체-표적 생체분자 반응에 의한 교차 전극 바이오센서의 임피던스 변화를 나타낸 그래프이다.
- [19] 도 8은 도 1 및 도 2에 도시된 하이드로젤을 이용하는 교차 전극 바이오센서의 또 다른 특성을 나타낸 구성도 및 단면 모식도이다.
- [20] 도 9는 도 1 및 도 2에 도시된 교차 전극 바이오센서의 제조 방법을 설명하기 위한 단면도이다.
- [21] 도 10은 도 1 및 도 3에 도시된 교차 전극 바이오센서의 제조 방법을 설명하기 위한 다른 단면도이다.
- [22] 도 11은 도 1에 도시된 교차 전극 바이오센서의 하이드로젤 형성 방법을

설명하기 위한 단면도이다.

- [23] 도 12는 도 1에 도시된 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서의 임피던스 검출 효율 변화를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [24] 이하, 본 발명의 실시 예를 첨부한 도면들을 참조하여 상세히 설명하기로 한다.
- [25] 도 1은 본 발명의 실시 예에 따른 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서의 구성을 나타낸 구성도이다. 그리고, 도 2는 도 1에 도시된 I-I' 단면을 나타낸 단면도이다.
- [26] 도 1 내지 도 3에 도시된 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서는 기판(PL) 상에 빗(Comb) 모양으로 복수의 제 1 돌출 전극이 배열되도록 구성된 제 1 교차 전극(100), 제 1 교차 전극(100)과는 마주하여 기판(PL) 상에 빗(Comb) 모양으로 복수의 제 2 돌출 전극이 배열되도록 구성되되 복수의 제 2 돌출 전극들이 제 1 교차 전극(100)에 형성된 복수의 제 1 돌출 전극들과 각각 교차 배치되도록 구성된 제 2 교차 전극(200), 및 서로 교차하여 배치된 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200)의 사이 공간에 채워진 하이드로젤(300)을 포함하여 구성된다.
- [27] 우선, 이와 같이 구성된 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서를 이용한 임피던스 검출 특성을 먼저 설명하면, 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이의 임피던스는 다음과 같이 정리된다.
- [28] $Z = R + jX$
- [29] $= R + j(X_L - X_C)$
- [30] $= R - jX_C$
- [31] $= R - j(1/wC)$
- [32] 여기서, 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, 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이는 전기적으로 직접 연결되어 있지 않기 때문에 인덕터 성분(X_L)은 무시되고 커패시터 성분(X_C)만 존재한다고 볼 수 있다.
- [33] 이에, 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이 공간에 채워진 하이드로젤(300)에 표적(target) 생체물질에 특이적으로 반응하는 수용체(주로 항체, 압타머 등)를 고정하고 표적 생체물질이 수용체에 반응했을 때의 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이 공간, 즉 하이드로젤(300) 형성 공간의 임피던스 변화를 확인하면 표적 생체물질의 정량분석이 가능하게 된다.
- [34] 도 2 및 도 3에 각각 도시된 바와 같이, 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이 공간들에 모두 하이드로젤(300)이 형성되도록 하면, 제 1 교차 전극(100)과 하이드로젤(300) 및 제 2 교차 전극(200)이 배치된 수평 방향으로

대부분의 전기장과 임피던스 변화가 일어난다. 즉, 제 1 교차 전극(100)과 하이드로젤(300) 및 제 2 교차 전극(200)의 상부나 수직 방향으로 전기장과 임피던스가 이탈되는 현상을 방지하여 수평 방향으로 전기장과 임피던스를 발생시키므로 임피던스 검출 폭을 수십 내지 수백배 이상 높일 수 있게 된다.

[35] 도 3은 도 1에 도시된 I-I' 단면을 나타낸 다른 단면도이다. 그리고, 도 4는 도 1 및 도 2에 도시된 교차 전극들을 실제로 구현하여 각각의 세부 구성과 단면을 보여주는 도면이다,

[36] 도 3은 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200)을 형성하기 위한 패턴 형성 방법을 도 2와는 달리하여 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200)을 형성하고, 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200)의 양 측면을 모두 감싸는 형태로 금속 패턴(210)이 구성되도록 한 예를 도시하였다.

[37] 구체적으로, 도 2의 경우는 기판(PL) 상에 포토 레지스트나 폴리머 및 실리콘 구조체를 이용하여 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200)의 패턴을 포토리소그래피 공법으로 패터닝하여 빗살 모양으로 구성한 후, 포토리소그래피 공법으로 다시 패터닝하여 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴들의 양 측면을 모두 싸는 형태로 금속 패턴(210)을 구성한 예를 도시하였다.

[38] 반면, 도 3의 경우는 실리콘 재질의 기판(PL)을 패터닝하여 포토리소그래피 공법으로 패터닝하여 빗살 모양으로 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴들을 형성한 후, 다시금 포토리소그래피 공법으로 다시 패터닝하여 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴들의 양 측면을 모두 싸는 형태로 금속 패턴(210)을 구성한 예를 도시하였다.

[39] 이후, 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이 공간에 하이드로젤(300)을 채워 하이드로젤(300) 형성 공간의 임피던스 변화를 확인함으로써, 표적 생체물질의 정량분석을 수행하게 된다.

[40] 도 5는 도 1에 도시된 하이드로젤의 포어 변화 구조를 나타낸 단면 모식도이다.

[41] 도 5를 참조하면, 하이드로젤(300)은 3차원 고분자 네트워크 구조를 갖는 물질로 PEGDA(Polyethylene glycol diacrylate) crosslinker, PEG(Polyethylene glycol) porogen 및 다양한 기능성 그룹으로 구성되어있다. PEGDA crosslinker는 네트워크 구조체를 형성하며, PEG porogen은 포어(Pore)의 크기를 결정한다.

[42] 액체 상태인 하이드로젤(300)을 자외선 (UV)에 노출시키면 PEGDA crosslinker가 활성화되어 3차원 네트워크 구조를 형성하며, PEG porogen을 씻어내는 과정을 통해 포어가 형성된다.

[43] 도 5는 자외선 노출 (UV curing) 및 PEG porogen을 씻어내는 과정(Rinsing) 전/후 하이드로젤의 단면 모습을 나타낸 것으로, 서로 다른 PEG porogen을 사용하여 하이드로젤(300)을 형성했을 경우 포어의 크기 변화를 보여준다. 이렇게, 하이드로젤(300)은 네트워크 구조에 존재하는 기능성 그룹에 항원 및 다양한 수용체들을 3차원적으로 고정화할 수 있으며, PEG porogen의 종류에 따라 포어의 크기를 조절할 수 있다.

[44] 도 6은 도 5에 도시된 하이드로젤의 포어 크기 변화에 따른 내부 변화를 나타낸

다른 단면 모식도이다.

- [45] 도 6에 도시된 바와 같이, 하이드로젤(300)의 포어의 크기가 생체 물질보다 작으면 생체 물질이 하이드로젤(300) 내부를 통과할 수 없게 된다. 그리고, 하이드로젤(300)의 포어의 크기가 생체물질보다 커지게 되면 생체 물질이 하이드로젤(300)의 내부를 통과할 수 있게 된다.
- [46] 이에, 하이드로젤(300)을 이용한 교차 전극 센서를 이용하여 생체물질을 검출하기 위하여 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이의 공간에 표적(Target) 생체물질에 특이적으로 반응하는 수용체가 존재하는 하이드로젤(300)을 채워 활성화 한 후, 표적이 생체물질에 반응했을 때의 임피던스 변화를 확인하여 타겟 물질의 정량분석을 가능하게 한다.
- [47] 도 7은 항체-표적 생체분자 반응에 의한 교차 전극 바이오센서의 임피던스 변화를 나타낸 그래프이다.
- [48] 도 7에 도시된 바와 같이, 항체와 표적 생체물질이 특이결합을 하게 되면 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이에 타겟 분자가 위치하게 되므로 저항이 변화하게 된다. 또한, 리액턴스도 표적분자의 성질에 의해서 캐패시턴스(C)의 값이 감소하게 되어 X_c 값은 커지고 같이 X_c 값은 감소하게 된다. 이러한 저항과 리액턴스의 변화량을 확인하여 타겟 분자의 양을 정확하게 검출할 수 있다.
- [49] 종래에는 교차 전극 센서를 이용한 생체 물질 검출시 각각의 전극의 사이에 항체를 고정하고 표적분자와 결합 시 임피던스의 변화를 관찰하였다. 이 경우에는 항체가 전극 사이 표면에만 2차원적으로 고정된다. 하지만, 본 발명의 실시 예에 따라 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이에 하이드로젤(300)을 형성하여 이용할 경우 항체를 하이드로젤(300) 내의 네트워크 구조에 항체를 3차원적으로 고정할 수 있어 센서의 다이내믹레인지(Dynamic range)를 넓힐 수 있다.
- [50] 도 8은 도 1 및 도 2에 도시된 하이드로젤을 이용하는 교차 전극 바이오센서의 또 다른 특성을 나타낸 구성도 및 단면 모식도이다.
- [51] 도 8을 참조하면, 본 발명에서는 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이에 형성된 하이드로젤(300)의 포어 크기를 표적 물질의 크기와 비슷하게 조절함으로써, 표적 물질보다 크기가 큰 표적 외 물질을 분류할 수 있게 된다. 즉, 표적 물질의 크기에 따라 하이드로젤(300)의 포어 크기를 조절함으로써 표적 물질의 분류가 가능해질 수 있다.
- [52] 하이드로젤(300)의 포어 크기는 하이드로젤(300) 형성 후 자외선을 이용하여 PEGDA crosslinker를 활성화시켜 3차원 네트워크 구조를 형성하는 공정 시간과 강도를 설정하여 조절할 수 있다.
- [53] 도 9는 도 1 및 도 2에 도시된 교차 전극 바이오센서의 제조 방법을 설명하기 위한 단면도이다.
- [54] 교차 전극 바이오센서는 MEMS(Micro Electro Mechanical Systems) 미세 공정

기술을 이용하여 2가지 방법으로 제작할 수 있다.

- [55] 우선, 도 9의 경우는 실리콘 재질의 기판(PL)을 포토리소그래피(photolithography) 공법으로 패터닝하여 빗살 모양으로 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴들을 형성한 후, 다시금 포토리소그래피 공법으로 패터닝하여 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴들의 양 측면을 모두 싸는 형태로 금속 패턴(210)을 구성한 예를 도시하였다.
- [56] 구체적으로, (a) 실리콘 재질의 기판(PL) 상에 포토 레지스터(PR; Photoresist)를 패터닝 한 후, (b) DRIE(Deep Reactive Ion Etching)를 이용하여 포토리소그래피 공법으로 실리콘 재질의 기판(PL)을 식각하여 빗살 모양으로 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴을 형성한다.
- [57] 다음으로, (c) PECVD(Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition)를 이용하여 300nm의 실리콘 산화막(SiO₂)을 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴을 포함한 기판(PL)의 전면에 증착함으로써 절연층(201; Insulating layer)을 형성한다.
- [58] 이어, (d) 금속 패턴(210)으로 미세전극을 형성하기 위해, 절연층(201) 상에 스퍼터링(Sputtering) 방식으로 Ti(Titanium) 50nm, Pt(Platinum) 200nm로 순차 증착한다. 여기서, Ti 층과 Pt 층은 Silicon Dioxide layer의 결합력을 증가시키기 위한 Adhesion layer로 사용될 수 있다. 이렇게, SiO₂/Ti/Pt의 순으로 증착된 실리콘 구조체는 ICP-RIE(Inductively Coupled Plasma Reactive Ion Etcher)를 이용하여 Pt 층과 Ti 층을 식각함으로써, 하여 금속 패턴(210)으로 미세전극을 형성할 수 있다.
- [59] 도 10은 도 1 및 도 3에 도시된 교차 전극 바이오센서의 제조 방법을 설명하기 위한 다른 단면도이다.
- [60] 도 10은 기판(PL) 상에 포토 레지스트나 폴리머 및 실리콘 구조체를 이용하여 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200)의 패턴을 포토리소그래피 공법으로 패터닝하여 빗살 모양으로 구성한 후, 포토리소그래피 공법으로 다시 패터닝하여 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴들의 양 측면을 모두 싸는 형태로 금속 패턴(210)을 구성한 예를 도시하였다.
- [61] 구체적으로, (a) 포토 레지스트나 폴리머 및 실리콘 구조체의 패터닝 방법은 절연층(201)을 형성하기 위해, PECVD를 이용하여 300nm의 실리콘 산화막을 실리콘 재질의 기판(PL) 상에 증착한다.
- [62] 그리고, (b) 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴 형성을 위해 포토레지스트(PR)를 마이크로 패터닝한다.
- [63] (c) 금속 패턴(210)으로 미세전극을 형성하기 위해서는 Ti 50nm, Pt 200nm를 스퍼터링 방식으로 증착 한 후, (d) ICP-RIE를 이용하여 Pt 층과 Ti 층을 순차적으로 식각함으로써, 하여 금속 패턴(210)으로 미세전극을 형성할 수 있다.
- [64] 도 11은 도 1에 도시된 교차 전극 바이오센서의 하이드로젤 형성 방법을 설명하기 위한 단면도이다.
- [65] 도 11에 도시된 바와 같이, 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 사이

공간에 하이드로젤(300)을 형성하기 위해서는 먼저 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200)을 포함한 교차 전극 바이오센서 영역을 모두 덮도록 하이드로젤(300)을 도포한다.

[66] 이 후, 하이드로젤의 평탄화를 위해 PDMS(Polydimethylsiloxance)를 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 상에 덮고, 그 후에 자외선 노출(UV curing) 방식을 이용하여 PEGDA crosslinker를 활성화시켜 3차원 네트워크 구조를 형성한다. 그리고, PPEG porogen을 씻어내는 과정(Rinsing)을 통해 포어를 형성함과 아울러 포어의 크기를 결정한다. PEG porogen의 종류와 첨가 비율에 따라 포어의 크기를 조절할 수 있다.

[67] 도 12는 도 1에 도시된 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서의 임피던스 검출 효율 변화를 나타낸 그래프이다.

[68] 도 12에 도시된 바와 같이, 하이드로젤(300)이 교차 전극 바이오센서 즉, 제 1 교차 전극(100)과 제 2 교차 전극(200) 간에 형성된 경우, 하이드로젤(300)이 형성되지 않은 종래의 바이오센서보다 검출 한계가 100배 향상되었고 다이내믹 레인지(Dynamic range)도 확장됨을 확인할 수 있다. 이는 하이드로젤(100) 내에 형성되어 있는 항체의 개체수가 증가하여 반응 확률이 증가 되었고, 이를 민감하게 검출할 수 있는 것에서 기인한다고 할 수 있다.

[69]

산업상 이용가능성

[70] 이상에서 상술한 바와 같이, 본 발명의 하이드로젤(300)을 이용한 교차 전극 바이오센서에 의하면 단백질 등과 같은 생체물질의 유무 및 그 농도를 각 교차 전극 사이의 임피던스 측정을 통해 검출함에 있어 각각의 교차 전극 간에 하이드로젤(300)이 구비되도록 하여 임피던스 검출 폭을 수십 내지 수백배 이상 늘리고 검출 정확성을 향상시킬 수 있는 효과가 있다.

[71] 또한, 하이드로젤(300)의 포어 크기 조절 특성을 이용하여 생체 물질들의 검출 효율과 검출량을 늘여서 임피던스의 검출 한계를 향상시켜 하이드로젤(300)을 이용한 교차전극 바이오센서의 신뢰성과 활용성을 더욱 높일 수 있는 효과가 있다.

[72] 상기에서는 본 발명의 실시 예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 하기의 특허 청구의 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

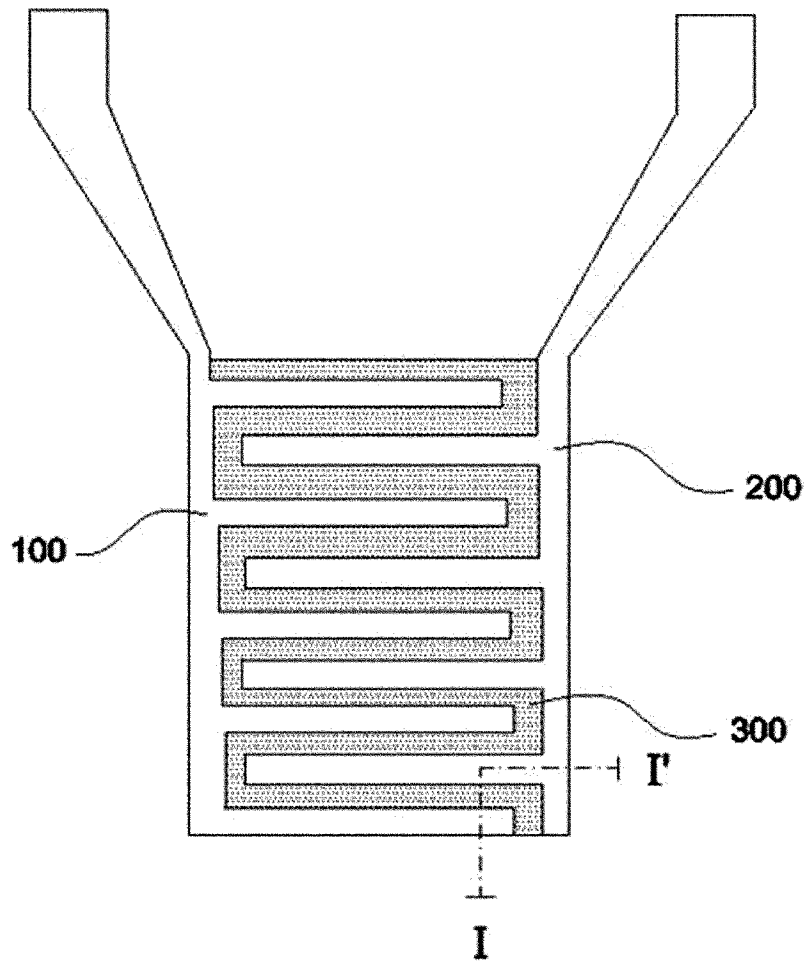
[73]

청구범위

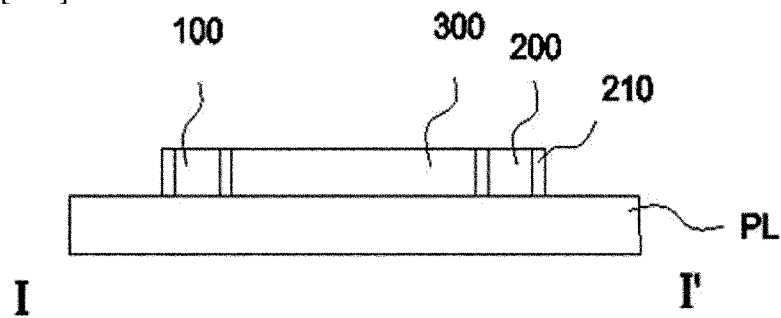
- [청구항 1] 기관상에 빗(Comb) 모양으로 복수의 제 1 돌출 전극이 배열되도록 구성된 제 1 교차 전극;
 상기 제 1 교차 전극과는 마주하여 상기 기관상에 빗 모양으로 복수의 제 2 돌출 전극이 배열되도록 구성된 상기 복수의 제 2 돌출 전극들이 상기 제 1 교차 전극에 형성된 복수의 제 1 돌출 전극들과 각각 교차 배치되도록 구성된 제 2 교차 전극; 및
 상기 서로 교차하여 배치된 제 1 교차 전극과 제 2 교차 전극의 사이 공간에 채워진 하이드로젤을 포함하는 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
 상기 제 1 교차 전극과 상기 제 2 교차 전극은
 상기 기관과 일체로 형성된 상기 기관 재질의 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴; 및
 상기 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴들의 양 측면을 모두 감싸는 형태로 패터닝되어 형성된 금속 패턴을 포함하는 것을 특징으로 하는 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서,
 상기 제 1 교차 전극과 상기 제 2 교차 전극은
 상기 기관상에 포토레지스터나 폴리머 및 실리콘 구조체가 패터닝되어 형성된 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴; 및
 상기 제 1 및 제 2 교차 전극 패턴들의 양 측면을 모두 감싸는 형태로 패터닝되어 형성된 금속 패턴을 포함하는 것을 특징으로 하는 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서,
 상기 하이드로젤은
 3차원 고분자 네트워크 구조를 갖는 PEGDA(Polyethylene glycol diacrylate) crosslinker 및 PEG(Polyethylene glycol) porogen 를 포함하여 구성되며,
 상기 하이드로젤을 자외선 에 노출시켜 상기 PEGDA crosslinker를 활성화시킴과 아울러, 상기 PEG porogen을 씻어내어 포어가 형성되도록 하는 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서,
 3차원 고분자 네트워크 구조를 갖는 PEGDA(Polyethylene glycol diacrylate) crosslinker 및 PEG(Polyethylene glycol) porogen 를 포함하여 구성되며,
 PDMS(Polydimethylsiloxane)를 상기 제 1 및 제 2 교차 전극 상에 덮고 자외선을 노출함으로써 상기 PEGDA crosslinker를 활성화시켜 3차원 네트워크 구조를 형성하고,

상기 PEG porogen의 종류와 첨가 비율을 조절함과 아울러 상기 PPEG porogen을 씻어내는 과정을 통해 상기 포어의 크기를 조절하는 하이드로젤을 이용한 교차 전극 바이오센서.

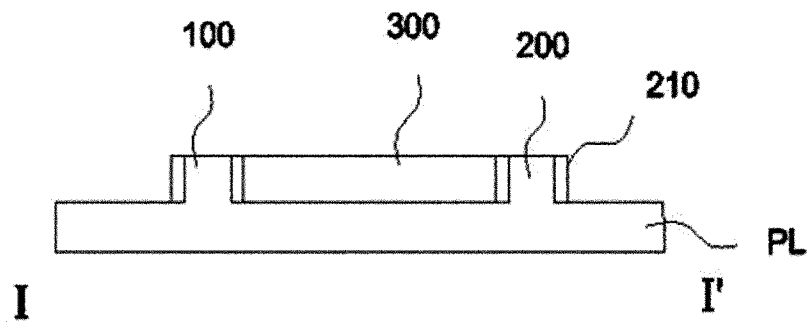
[도1]



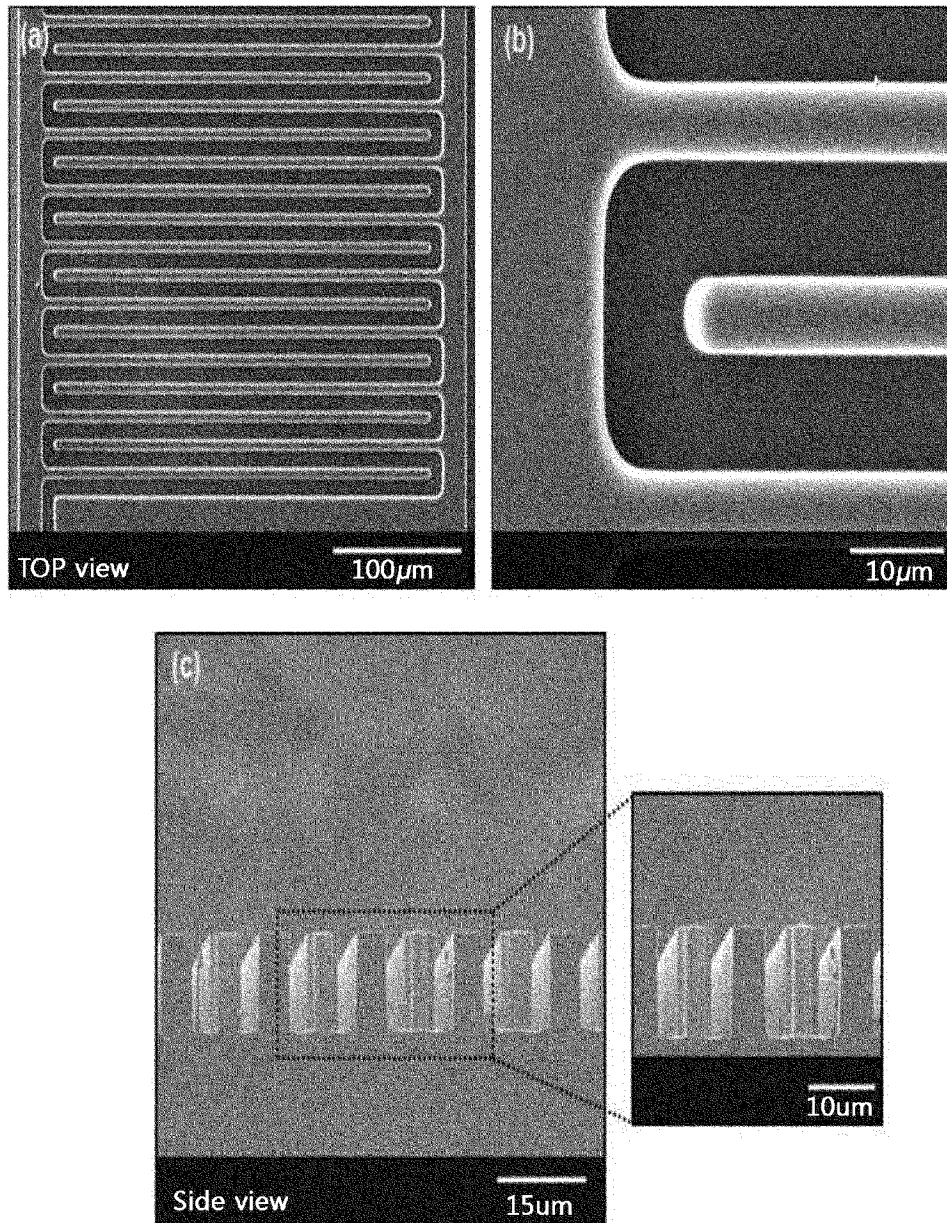
[도2]



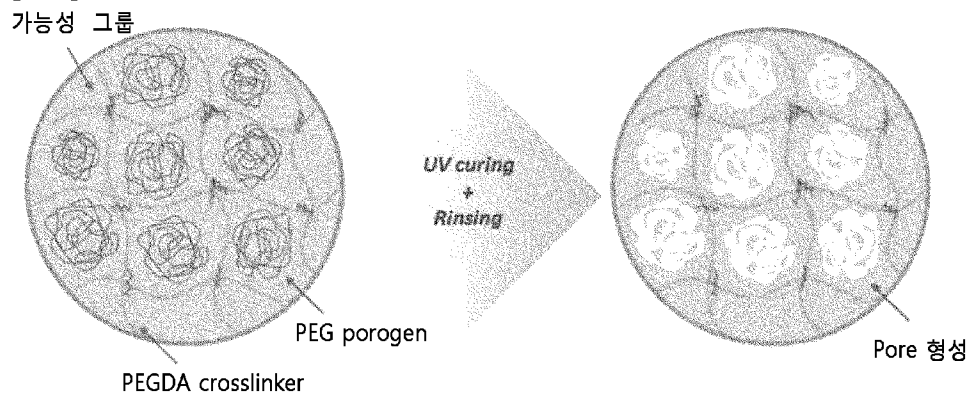
[도3]



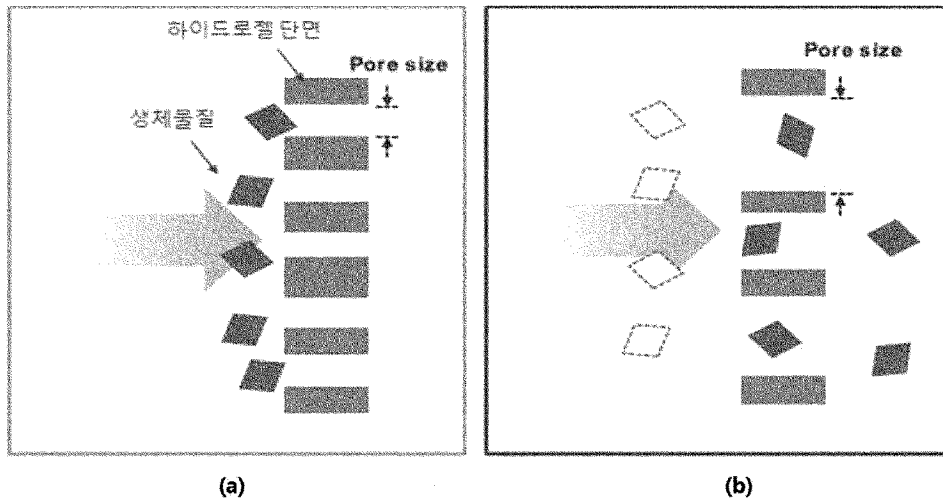
[도4]



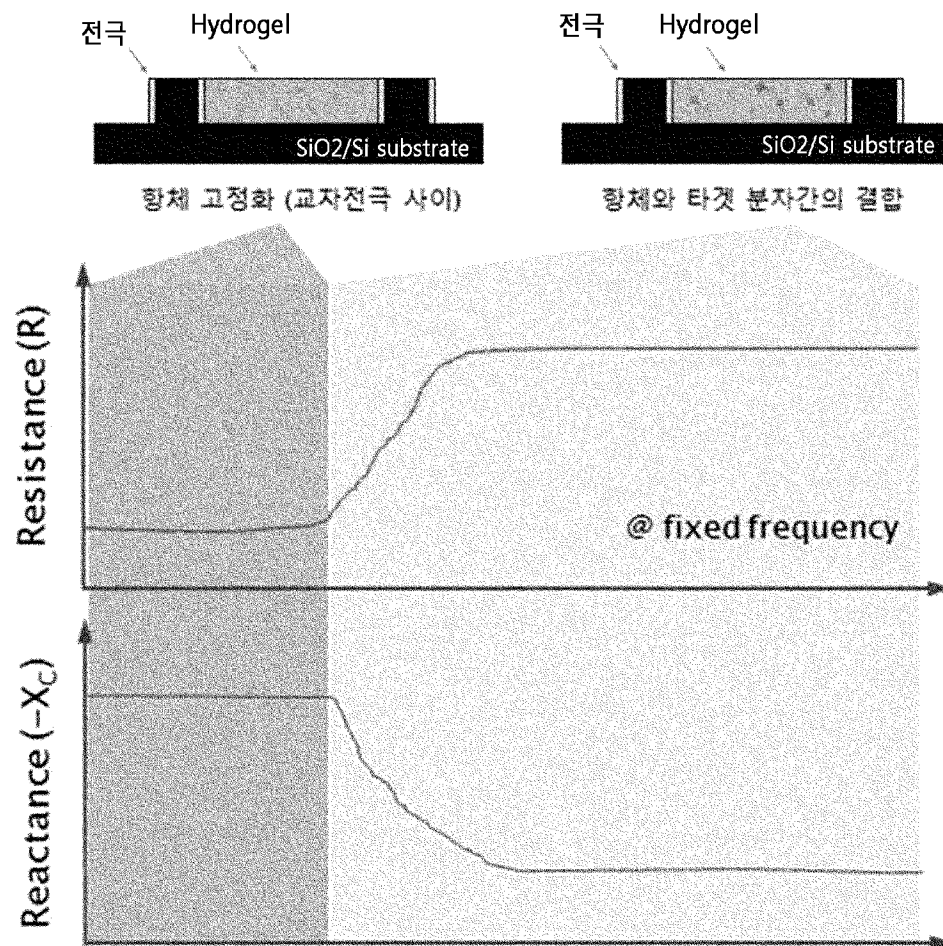
[도5]



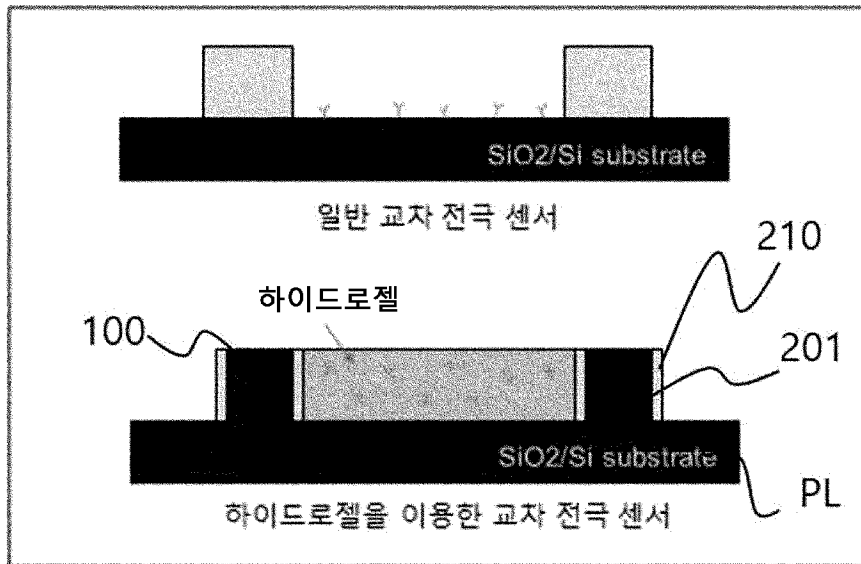
[도6]



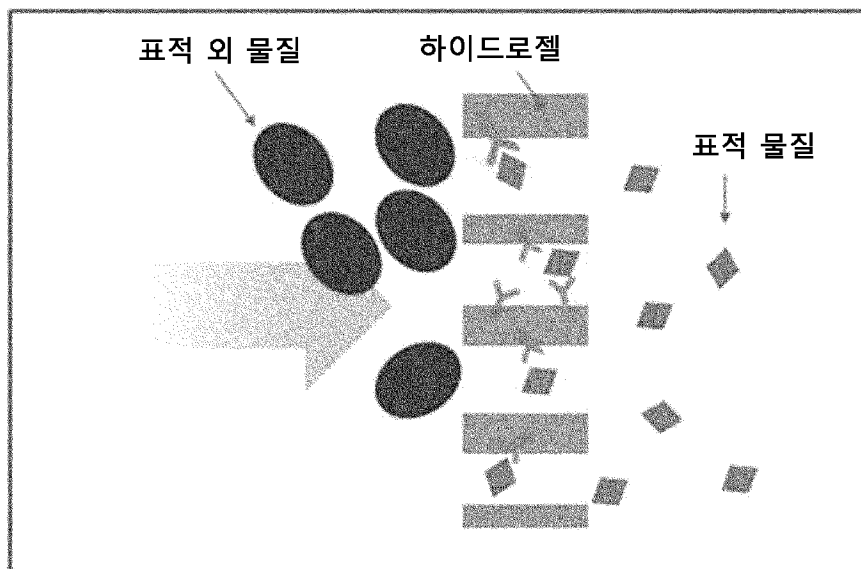
[도7]



[도8]

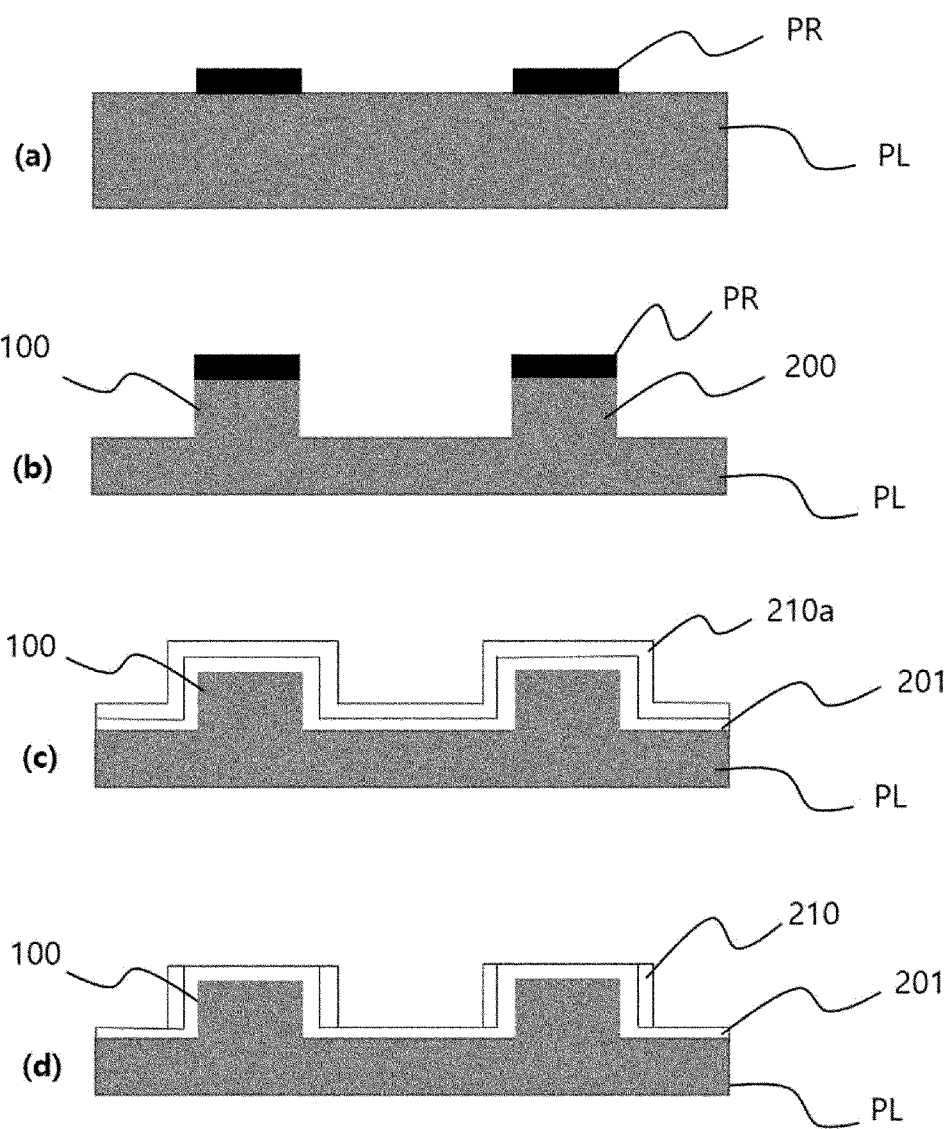


(a) 항체가 하이드로젤에 3차원적으로 결합 가능

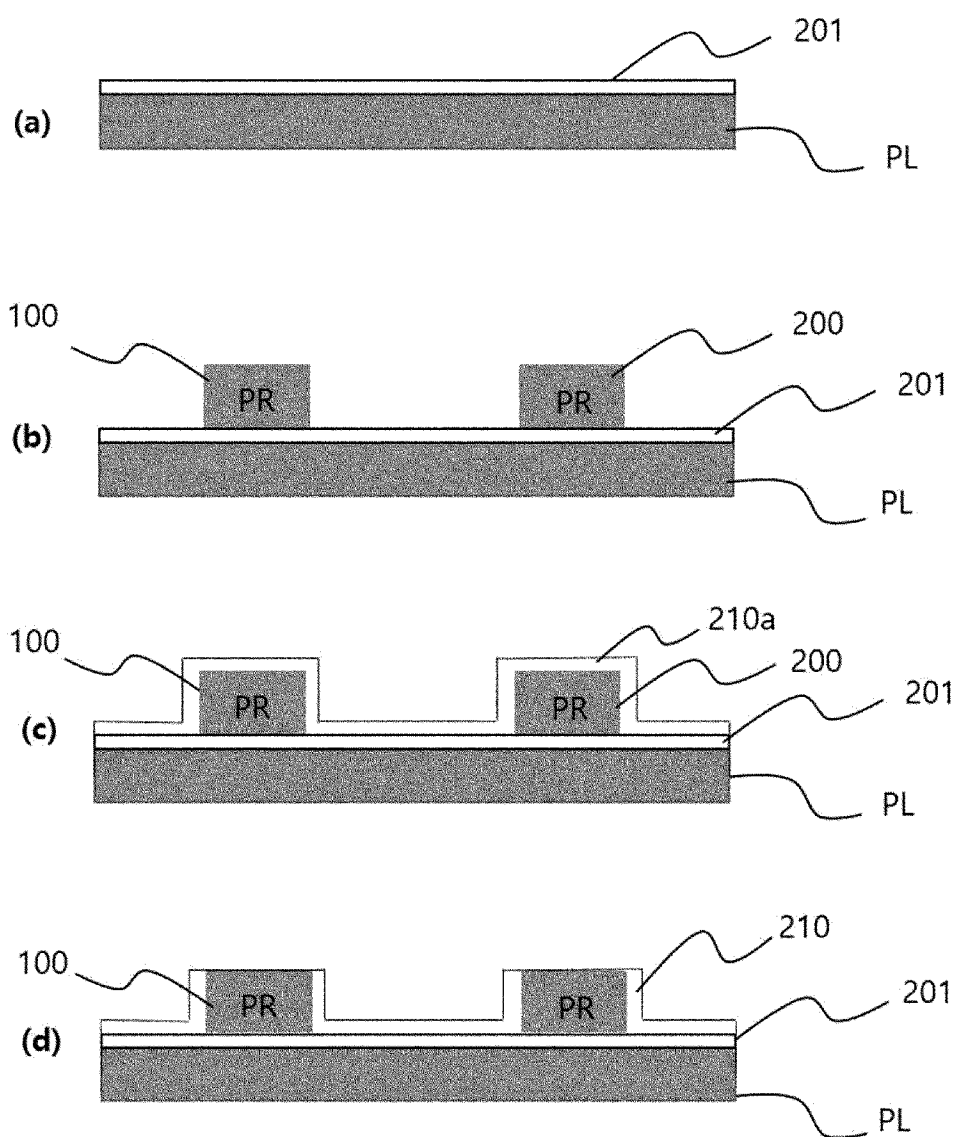


(b) 표적 물질의 크기에 따라 분류 가능

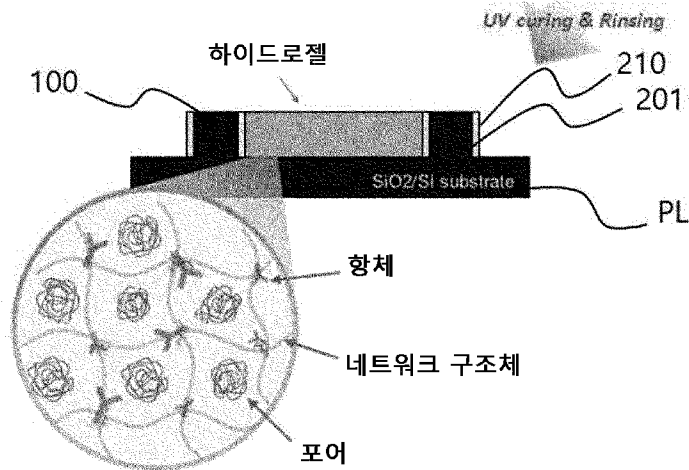
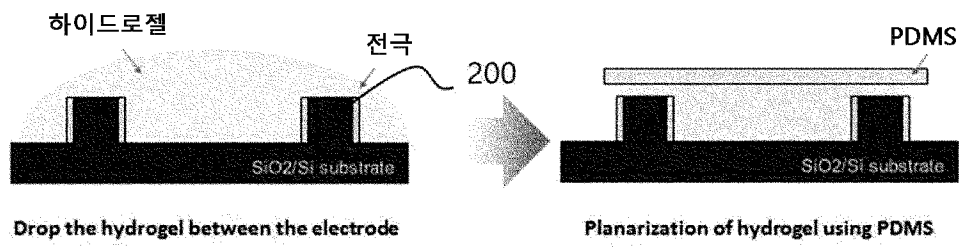
[도9]



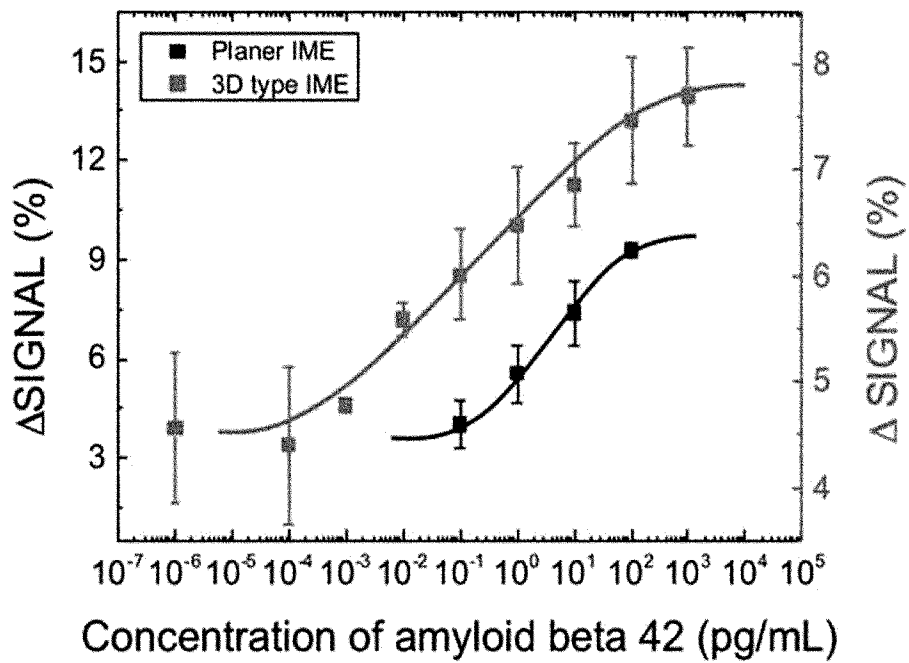
[도10]



[도11]



[도12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/003195**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****G01N 27/327(2006.01)i, G01N 27/12(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 27/327; G01N 33/53; G01N 33/50; C08F 220/52; C12Q 1/68; C08F 220/00; C12M 1/34; G01N 27/12

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: interdigitated microelectrode, hydrogel, biosensor, metal pattern, plate, pore

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-0777973 B1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF STANDARDS AND SCIENCE) 29 November 2007 See paragraphs [0045], [0050] and figures 1-2.	1-5
Y	KR 10-2007-0085460 A (BAYER HEALTHCARE LLC.) 27 August 2007 See paragraphs [0018], [0107], [0199]-[0200] and figure 2.	1-5
A	WO 2015-095758 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 25 June 2015 See paragraphs [0030]-[0031] and figure 5.	1-5
A	US 2006-0252074 A1 (ATZESBERGER et al.) 09 November 2006 See paragraphs [0039]-[0041].	1-5
A	LEE et al., "Development of Macroporous Poly(Ethylene Glycol) Hydrogel Arrays Within Microfluidic Channels", Biomacromolecules, 13 December 2010 See abstract and figure 1.	1-5



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

22 AUGUST 2016 (22.08.2016)

Date of mailing of the international search report

22 AUGUST 2016 (22.08.2016)

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/KR2016/003195

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-0777973 B1	29/11/2007	EP 2047259 A1	15/04/2009
		EP 2047259 A4	06/01/2010
		EP 2047259 B1	18/04/2012
		JP 2009-543090 A	03/12/2009
		US 2009-0084686 A1	02/04/2009
		WO 2008-007822 A1	17/01/2008
KR 10-2007-0085460 A	27/08/2007	AU 2001-45809 A1	03/10/2001
		AU 2001-45809 B2	05/05/2005
		AU 2005-302493 A1	11/05/2006
		AU 2005-302584 A1	11/05/2006
		AU 2005-302584 B2	11/08/2011
		AU 2006-216455 A1	31/08/2006
		BR P10517236 A	07/10/2008
		CA 2374751 A1	27/09/2001
		CA 2374751 C	13/10/2009
		CA 2584699 A1	11/05/2006
		CA 2584699 C	08/12/2015
		CA 2585081 A1	11/05/2006
		CA 2585081 C	14/09/2010
		CA 2598751 A1	31/08/2006
		CN 100574700 C	30/12/2009
		CN 101065060 A	31/10/2007
		CN 101087822 A	12/12/2007
		CN 101087822 B	30/05/2012
		EP 1225831 A2	31/07/2002
		EP 1819283 A2	22/08/2007
		EP 1851255 A1	07/11/2007
		EP 1851255 B1	12/08/2015
		EP 1853176 A2	14/11/2007
		ES 2548235 T3	15/10/2015
		HK 1115602 A1	15/03/2013
		JP 2003-527613 A	16/09/2003
		JP 2008-518662 A	05/06/2008
		JP 2008-519099 A	05/06/2008
		JP 2014-057885 A	03/04/2014
		JP 5416352 B2	12/02/2014
		JP 5502279 B2	28/05/2014
		JP 5815652 B2	17/11/2015
		MX 2007005101 A	04/07/2007
		NO 20072702 A	27/07/2007
		RU 2007-119546 A	10/12/2008
		RU 2410999 C2	10/02/2011
		US 2003-0100846 A1	29/05/2003
		US 2004-0171980 A1	02/09/2004
		US 2004-0236268 A1	25/11/2004
		US 2006-0015058 A1	19/01/2006
		US 2006-0094944 A1	04/05/2006
		US 2006-0094945 A1	04/05/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/003195

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		US 2006-0094946 A1	04/05/2006
		US 2008-0311670 A1	18/12/2008
		US 6190315 B1	20/02/2001
		US 7066884 B2	27/06/2006
		US 8224414 B2	17/07/2012
		US 8287483 B2	16/10/2012
		WO 2001-070330 A2	27/09/2001
		WO 2001-070330 A3	23/05/2002
		WO 2006-050031 A2	11/05/2006
		WO 2006-050032 A2	11/05/2006
		WO 2006-050033 A2	11/05/2006
		WO 2006-050115 A1	11/05/2006
		WO 2006-091877 A2	31/08/2006
WO 2015-095758 A1	25/06/2015	NONE	
US 2006-0252074 A1	09/11/2006	DE 102005017522 A1	26/10/2006

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 27/327(2006.01)i, G01N 27/12(2006.01)i, G01N 33/53(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G01N 27/327; G01N 33/53; G01N 33/50; C08F 220/52; C12Q 1/68; C08F 220/00; C12M 1/34; G01N 27/12

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: 교차 전극, 하이드로젤, 바이오센서, 금속 패턴, 기관, 포어

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-0777973 B1 (한국표준과학연구원) 2007.11.29 단락 [0045], [0050] 및 도면 1-2 참조.	1-5
Y	KR 10-2007-0085460 A (바이엘 헬스케어 엘엘씨) 2007.08.27 단락 [0018], [0107], [0199]-[0200] 및 도면 2 참조.	1-5
A	WO 2015-095758 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 2015.06.25 단락 [0030]-[0031] 및 도면 5 참조.	1-5
A	US 2006-0252074 A1 (ATZESBERGER et al.) 2006.11.09 단락 [0039]-[0041] 참조.	1-5
A	LEE et al., 'Development of Macroporous Poly(ethylene glycol) Hydrogel Arrays Within Microfluidic Channels', Biomacromolecules, 2010.12.13 요약 및 도면 1 참조.	1-5

☐ 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 08월 22일 (22.08.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 08월 22일 (22.08.2016)

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 10-0777973 B1	2007/11/29	EP 2047259 A1 EP 2047259 A4 EP 2047259 B1 JP 2009-543090 A US 2009-0084686 A1 WO 2008-007822 A1	2009/04/15 2010/01/06 2012/04/18 2009/12/03 2009/04/02 2008/01/17
KR 10-2007-0085460 A	2007/08/27	AU 2001-45809 A1 AU 2001-45809 B2 AU 2005-302493 A1 AU 2005-302584 A1 AU 2005-302584 B2 AU 2006-216455 A1 BR PI0517236 A CA 2374751 A1 CA 2374751 C CA 2584699 A1 CA 2584699 C CA 2585081 A1 CA 2585081 C CA 2598751 A1 CN 100574700 C CN 101065060 A CN 101087822 A CN 101087822 B EP 1225831 A2 EP 1819283 A2 EP 1851255 A1 EP 1851255 B1 EP 1853176 A2 ES 2548235 T3 HK 1115602 A1 JP 2003-527613 A JP 2008-518662 A JP 2008-519099 A JP 2014-057885 A JP 5416352 B2 JP 5502279 B2 JP 5815652 B2 MX 2007005101 A NO 20072702 A RU 2007-119546 A RU 2410999 C2 US 2003-0100846 A1 US 2004-0171980 A1 US 2004-0236268 A1 US 2006-0015058 A1 US 2006-0094944 A1 US 2006-0094945 A1	2001/10/03 2005/05/05 2006/05/11 2006/05/11 2011/08/11 2006/08/31 2008/10/07 2001/09/27 2009/10/13 2006/05/11 2015/12/08 2006/05/11 2010/09/14 2006/08/31 2009/12/30 2007/10/31 2007/12/12 2012/05/30 2002/07/31 2007/08/22 2007/11/07 2015/08/12 2007/11/14 2015/10/15 2013/03/15 2003/09/16 2008/06/05 2008/06/05 2014/04/03 2014/02/12 2014/05/28 2015/11/17 2007/07/04 2007/07/27 2008/12/10 2011/02/10 2003/05/29 2004/09/02 2004/11/25 2006/01/19 2006/05/04 2006/05/04

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 2006-0094946 A1	2006/05/04
		US 2008-0311670 A1	2008/12/18
		US 6190315 B1	2001/02/20
		US 7066884 B2	2006/06/27
		US 8224414 B2	2012/07/17
		US 8287483 B2	2012/10/16
		WO 2001-070330 A2	2001/09/27
		WO 2001-070330 A3	2002/05/23
		WO 2006-050031 A2	2006/05/11
		WO 2006-050032 A2	2006/05/11
		WO 2006-050033 A2	2006/05/11
		WO 2006-050115 A1	2006/05/11
		WO 2006-091877 A2	2006/08/31
WO 2015-095758 A1	2015/06/25	없음	
US 2006-0252074 A1	2006/11/09	DE 102005017522 A1	2006/10/26