



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0040939
 (43) 공개일자 2015년04월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 B01L 3/00 (2006.01) G01N 15/14 (2006.01)
 G01N 33/543 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
 B01L 3/502707 (2013.01)
 B01L 3/502761 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2015-7004439
 (22) 출원일자(국제) 2013년07월22일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2015년02월23일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/065442
 (87) 국제공개번호 WO 2014/016262
 국제공개일자 2014년01월30일
 (30) 우선권주장
 12177718.9 2012년07월24일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
미카티스 엔브이
 벨기에, 비-9052 비나아드/젠트, 테크놀로지파크
 4, 브이아이비 바이오-인큐베이터
 (72) 발명자
토르나이 라파엘
 스위스 세아쉬-1893 일라사즈 루트 드 라 그랑드
 일르 16베
드미에르 니콜라
 스위스 세아쉬-1618 샬렐 생 드니 슈맹 데 플라슈
 56
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
김태홍, 김진희

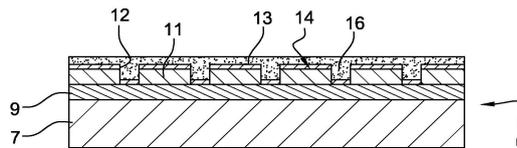
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **마이크로캐리어 제조 방법**

(57) 요약

본 발명은 마이크로캐리어(19, 20)를 제조하는 방법으로서, (a) 하부 층(7), 상부 층(8) 및 상기 하부 층(7)과 상기 상부 층(8) 사이에 위치된 절연 층(9)을 포함하는 샌드위치 구조를 갖는 웨이퍼(6)를 제공하는 단계; (b) 상기 마이크로캐리어의 몸체(11)의 측벽(12)의 윤곽을 나타내도록 상기 상부 층(8)을 에칭 제거하는 단계; (c) 상기 몸체(11)의 적어도 상부 표면(14) 상에 제1 활성 층(13)을 퇴적시키는 단계; (d) 상기 제1 활성 층(13) 위에 연속적인 폴리머 층(16)을 도포하는 단계; (e) 상기 하부 층(7) 및 상기 절연 층(9)을 에칭 제거하는 단계; 및 (f) 상기 폴리머 층(16)을 제거하여 상기 마이크로캐리어를 공개시키는 단계를 포함하는, 마이크로캐리어의 제조 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도9



(52) CPC특허분류

B01L 3/508 (2013.01)
B01L 3/54 (2013.01)
B01L 3/545 (2013.01)
G01N 15/14 (2013.01)
G01N 33/54313 (2013.01)
B01L 2200/0647 (2013.01)
B01L 2200/10 (2013.01)
B01L 2300/0803 (2013.01)
B01L 2300/0819 (2013.01)

(72) 발명자

강페르 스테판

스위스 제아쉬-1007 로잔 슈맹 드 라 말리 14

르노 필리프

스위스 제아쉬-1015 로잔 이피에프엘 에스티아이-
엘엠아이에스4 스테이션 17

명세서

청구범위

청구항 1

마이크로캐리어(19, 20)를 제조하는 방법에 있어서,

(a) 하부 층(7), 상부 층(8) 및 상기 하부 층(7)과 상기 상부 층(8) 사이에 위치한 절연 층(9)을 포함하는 샌드위치 구조를 갖는 웨이퍼(6)를 제공하는 단계;

(b) 상기 마이크로캐리어(19, 20)의 몸체(11)의 측벽(12)의 윤곽을 나타내도록(delinate) 상기 상부 층(8)을 에칭 제거하는(etching away) 단계;

(c) 상기 몸체(11)의 적어도 상부 표면(14) 상에 제1 활성 층(13)을 퇴적시키는 단계;

(d) 상기 제1 활성 층(13) 위에 연속적인 폴리머 층(16, 22)을 도포하는 단계;

(e) 상기 하부 층(7) 및 상기 절연 층(9)을 에칭 제거하는 단계; 및

(f) 상기 마이크로캐리어(19, 20)를 공개시키도록 상기 폴리머 층(16, 22)을 제거하는 단계

를 포함하는, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

단계 (e)는 예를 들어 에칭 조(bath)를 사용함으로써 상기 하부 층(7)을 선택적으로 에칭하는 제1 에칭에 의해, 그리고 예를 들어 건식 에칭에 의해 상기 절연 층(9)을 선택적으로 에칭하는 제2 에칭에 의해 행해지는 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 폴리머 층(16)은 건식 에칭에 의해 제거되는 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

예를 들어 단계 (b)와 단계 (c) 사이에서 변별적 마크(distinctive mark), 예를 들어 코드(2, 3)가 상기 마이크로캐리어(19, 20) 상에 새겨지는 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하부 층(7) 및/또는 상기 상부 층(8)은 단결정 실리콘을 포함하는 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 절연 층(9)은 이산화 실리콘을 포함하는 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폴리머 층(16)은 파릴렌(parylen)을 포함하는 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 8

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폴리머 층은 지지부(21), 예를 들어 실리콘, 석영 또는 유리로 만들어진 웨이퍼를 상기 웨이퍼(6)에 결속시키는 접착제 층(22)인 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

예를 들어 단계 (e)와 단계 (f) 사이에서 상기 마이크로캐리어(19)의 몸체(11)의 적어도 하부 표면(18) 상에 제2 활성 층(17)이 퇴적되는 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 활성 층(13) 및/또는 상기 제2 활성 층(17)은 광학적 또는 자기적 성질을 갖는 재료, 다결정 실리콘 및/또는 폴리테트라플루오로에틸렌, 또는 높은 반사율을 갖는 금속 층을 포함하는 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 활성 층(13) 및/또는 상기 제2 활성 층(17)은 산화물 또는 질화물, 예를 들어 이산화 실리콘, 또는 금속층을 포함하는 것인, 마이크로캐리어를 제조하는 방법.

청구항 12

제9항에 따른 방법에 의해 수득되는 마이크로캐리어(19)에 있어서, 제1 활성 층으로 덮여지는 상부 표면(14) 및 제2 활성 층(17)으로 덮여지는 하부 표면(18)을 갖는 몸체(11)를 포함하는, 마이크로캐리어.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 마이크로캐리어(microcarrier)를 제조하는 방법 및 마이크로캐리어에 관한 것이다. 본 발명은 특히, 연구 및 임상 검사실용의 생물학적 및/또는 화학적 시금(assay)을 수행하는 데 적합한 마이크로캐리어에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명의 범위 내에서, 마이크로캐리어 또는 극미립자(microparticle)는 임의의 타입의 입자, 각각 일반적으로 최대 치수가 100 nm 내지 300 μm, 바람직하게는 1 μm 내지 200 μm인 미세한 사이즈의 임의의 타입의 캐리어를 지칭한다.

[0003] 본 발명에 따르면, 용어 마이크로캐리어는 기능화된 또는 기능화되도록 설계된, 즉, 마이크로캐리어의 표면에 결합되거나 대량이 함침(impregnate)되는 하나 이상의 리간드(ligand) 또는 기능 유닛을 함유하고 있거나 함유하도록 설계된 극미립자를 지칭한다. 화학적 및 생물학적 분자의 큰 스펙트럼이 마이크로캐리어에 리간드로서 부착(attach)될 수도 있다. 마이크로캐리어는 다수의 기능 및/또는 리간드를 가질 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 기능 유닛은 상기 마이크로캐리어의 표면을 변형하는, 그에 부착하는, 그로부터 첨부하는, 그것을 덮는, 또는 그와 공유 또는 비공유 결합되거나 대량이 함침되는 임의의 중을 규정하는 것을 의미한다. 이들 기능은 고속 대량 스크리닝(high throughput screening) 기술 및 진단에 일상적으로 사용되는 모든 기능을 포함한다.

[0004] 신약 개발 또는 스크리닝 및 DNA 염기서열 분석은 통상적으로 막대한 수의 화합물 또는 분자에 대해 시금을 수행하는 것을 수반한다. 이들 시금은 일반적으로 예를 들면, 관심 있는 또는 특정 표적 분자의 화합물에 대한 화학적 라이브러리를 스크리닝하는 것, 또는 분자 간의 관심 있는 화학적 및 생물학적 상호 작용에 대해 테스트

하는 것을 포함한다. 이들 시금은 종종 수천 가지의 개별적인 화학적 및/또는 생물학적 반응을 수행하는 것을 필요로 한다.

[0005] 다수의 현실적인 문제들이 그러한 막대한 수의 개별 반응을 다루는 것으로부터 발생한다. 가장 증대한 문제는 아마도 각각의 개별 반응을 라벨 붙이고 추적할 필요성이다.

[0006] 반응의 유사성을 추적하는 하나의 종래의 방법은 마이크로티터 플레이트(microtiter plate)(마이크로어레이(microarray))에서 각 반응을 물리적으로 분리시킴으로써 달성된다. 그러나, 마이크로티터 플레이트의 사용은 특히, 사용되는 마이크로티터 플레이트의 크기 및 그에 따라 마이크로티터 플레이트에서 수행될 수도 있는 상이한 반응의 수에 대한 물리적인 제한 같은 여러 가지 단점을 갖는다.

[0007] 마이크로어레이의 사용에서의 제한에 비추어, 그들 단점은 현재에는 화학적 및/또는 생물학적 시금을 수행하기 위해 기능화된 인코딩된 극미립자로 유리하게 만회된다. 각각의 기능화된 인코딩된 극미립자에는 그 표면에 결합되는 특정 리간드(들)를 고유하게 식별하는 코드가 제공된다. 그러한 기능화된 인코딩된 극미립자의 사용은 랜덤 처리를 가능하게 하며, 이는 수천 개의 고유하게 기능화된 인코딩된 극미립자가 모두 혼합될 수도 있고 동시에 시금 처리될 수도 있음을 의미한다. 기능화된 인코딩된 극미립자의 예들은 국제 특허 출원 WO 00/63695호에 기재되어 있고, 도 1에 도시되어 있다.

[0008] 국제 특허 출원 WO 2010/072011호는 복수의 기능화된 인코딩된 극미립자 또는 마이크로캐리어(1)(도 1)가 캡핑될 수 있는 반응 챔버로서의 역할을 하는 적어도 하나의 마이크로채널을 갖는 시금 디바이스를 기재하고 있다. 미세 유체 채널(microfluidic channel)에는 내부에서 마이크로캐리어(1)를 차단하면서 화학적 및/또는 생물학적 시약을 함유하는 액체 용액이 마이크로채널을 통해 흐를 수 있게 하는 필터로서 작용하는 제한 또는 정지 수단이 제공된다. 상기 미세 유체 채널의 기하학적 높이 및 상기 마이크로캐리어(1)의 치수는 상기 마이크로캐리어(1)가 일반적으로 각 미세 유체 내털 내부에 단층 배열로 배열되도록 하여 상기 마이크로캐리어(1)가 서로 오버랩하는 것을 방지하도록 선택된다.

[0009] 부착된 리간드(들)와 마이크로채널을 통해 흐르는 화학적 및/또는 생물학적 시약 사이의 관심 있는 유리한 반응을 나타내는 이들 기능화된 인코딩된 마이크로캐리어(1)가 그 후 그들의 코드를 판독할 수도 있으며, 그에 의해 유리한 반응을 생성하는 리간드의 식별을 유도할 수도 있다.

[0010] 코드는 복수의 횡단 홀(2)의 독특한 패턴을 포함할 수도 있고, 또한 예를 들면, (도 1에 도시된 바와 같은) L 형상 부호(3) 또는 삼각형과 같은 비대칭적인 배향 마크를 포함할 수도 있다. 이 비대칭적인 배향 마크는 마이크로캐리어(1)의 상부 표면(4) 및 하부 표면(5) 사이의 구별을 가능하게 한다.

[0011] 용어 마이크로채널 또는 미세 유체 채널은 닫힌 채널, 즉, 현미경 크기 단면을 갖는, 즉, 최소 치수의 단면이 일반적으로 약 1로부터 약 500 μm 인, 바람직하게는 약 10 내지 200 μm 인 유체용의 긴 통로를 칭한다. 미세 유체 채널은 반드시 직선일 필요는 없고, 유체가 미세 유체 채널 내에서 흐르는 방향에, 즉, 바람직하게는 층류 체제(laminar flow regime)라고 가정하면 근본적으로 유체의 평균 속도 벡터에 대응하는 방향에 대응하는 길이 방향을 갖는다.

[0012] WO 2010/072011호에 기재되어 있는 시금 디바이스를 이용하면, 관심 있는 반응의 검출은 도 2에 도시된 바와 같이, 미세 유체 채널 내에 존재하는 각각의 인코딩된 마이크로캐리어(1)의 형광 강도의 연속적인 판독에 의거한 것일 수 있다. 바꿔 말하면, 시금 시에 표적 분자의 존재는 미리 정해진 형광 신호를 트리거(trigger)한다. 그러나, 미리 정해진 형광 신호는 강한 형광 배경의 존재로 인해 검출하기 매우 어려울 수 있다.

[0013] 광학 층으로 마이크로캐리어를 코팅하는 것은 시금하는 동안 방출된 형광을 검출 가능한 레벨로 증가시키는 것이 알려져 있다. 예를 들면, 도 2는 문헌 WO 2011/044708호에 기재되어 있는 방법에 의해 수득되는 코팅된 마이크로캐리어(1)의 배치(batch)를 도시하며, 여기에서 광학 층은 마이크로캐리어(1) 상에 퇴적된다.

[0014] 그러나, 도 2에 예시되는 생물학적 시금의 결과는 코팅된 마이크로캐리어(1)로부터 방출되는 형광 신호의 상이한 패턴을 도시한다. 특히, 일부 마이크로캐리어(1a)는 균일하고 검출 가능한 형광 신호를 방출하는 한편, 다른 마이크로캐리어(1b)는 대부분의 시간에 (이후 "새도우 효과(shadow effect)"라고 칭해지는) 초승달의 형상을 갖는 부분적인 또는 불균일한 형광 신호를 방출한다. 더욱이, 일부 마이크로캐리어는 어떠한 검출 가능한 형광을 방출하지 않는데, 그 이유는 이들 마이크로캐리어가 그 표면 상에 광학 층이 면제되기 때문이다.

[0015] 그러한 결함은 분석하는 동안 정확한 정량적 정보의 추출을 어렵게 만든다.

[0016] 일부 마이크로캐리어(1b) 상의 광학 층의 부재 또는 부분적인 퇴적은 문헌 WO 2011/044708호에 수반되는 프로세

스로부터 기인한다. 실제로, 이 프로세스는 광학 층의 퇴적 이전 및 동안에 여러 개의 마이크로캐리어(1) 사이에 부분적인 또는 전체적인 오버래핑(overlapping)을 피할 수 없다. 그러한 오버래핑은 도 3에 도시되어 있으며, 여기에서 마이크로캐리어(1)의 상부 표면(4)의 영역 A는 광학 층에 의해 코팅되는 반면에, 다른 마이크로캐리어(1')에 의해 숨겨지는 상기 마이크로캐리어(1)의 상부 표면(4)의 영역 B는 상기 광학 층에 의해 코팅되지 않는다.

[0017] 더욱이, WO 2011/044708호에 기재되어 있는 프로세스 동안, 여러 개의 마이크로캐리어가 코팅 전에 뒤집힐 수도 있으므로 잘못된 표면 상에 코팅될 수도 있다.

[0018] 또한, 형광 시금을 수행하기 전에 부분적으로 코팅된 마이크로캐리어(1b) 또는 코팅되지 않은 마이크로캐리어를 잘 코팅된 마이크로캐리어(1a)로부터 분리하는 것은 불가능하다. 실제로, 마이크로캐리어 상의 광학 층의 존재는 형광 시금 동안 방출되는 형광 신호에 의해서만 구별될 수 있다.

발명의 내용

[0019] 본 발명은 상기 언급한 단점의 전부 또는 일부를 바로잡는 것을 목적으로 한다.

[0020] 이 목적을 위해, 본 발명은 마이크로캐리어를 제조하는 방법으로서, 아래의 단계:

[0021] (a) 하부 층, 상부 층 및 상기 하부 층과 상부 층 사이에 위치하는 절연 층(9)을 포함하는 샌드위치 구조를 갖는 웨이퍼를 제공하는 단계,

[0022] (b) 상기 마이크로캐리어의 몸체의 측면의 윤곽을 나타내도록 상기 상부 층(8)을 에칭 제거하는 단계,

[0023] (c) 상기 몸체의 적어도 상부 표면 상에 제1 활성 층을 퇴적시키는 단계,

[0024] (d) 상기 제1 활성 층 위에 연속적인 폴리머 층을 도포하는 단계,

[0025] (e) 상기 하부 층 및 상기 절연 층을 에칭 제거하는 단계,

[0026] (f) 상기 마이크로캐리어를 공개시키도록 상기 폴리머 층을 제거하는 단계를 포함하는, 마이크로캐리어의 제조 방법을 제안한다.

[0027] 그러므로, 본 발명에 따르는 방법에서는, 제1 활성 층의 퇴적은 상술한 폴리핑 또는 오버래핑 현상을 방지하기 위해서, 마이크로캐리어가 웨이퍼에 여전히 결속되어 있는 동안 달성된다. 제1 활성 층은 분석하는 동안 상술한 "새도우 효과"를 회피하기 위해 몸체의 전체 상부 표면 상에 균일하게 퇴적된다. 결과적으로, 마이크로채널을 통해 흐르는 리간드(들) 및 표적 분자(들)에 관한 정확한 정량적인 정보에 대한 데이터 무결성이 보존된다.

[0028] 마이크로캐리어는 또한 그들이 공개될 때까지 함께 결속되므로 예를 들어, 터보 펌프(turbo-pump)에서처럼 준비하는 데 사용되는 설비의 민감한 부품에 마이크로캐리어가 확산되는 것을 방지한다.

[0029] 임의로, 제1 활성 층의 퇴적 단계 (c)는 상술한 단계 (a)와 (b) 사이에 이루어진다. 변형예에서는, 단계 (a) 내지 (f)는 연속적으로 실시된다.

[0030] 일 실시예에 따르면, 단계 (e)는 예를 들면, 에칭 조(bath)를 사용함으로써 상기 하부 층을 선택적으로 에칭하는 제1 에칭에 의해, 그리고 예를 들면, 건식 에칭에 의해 상기 절연 층을 선택적으로 에칭하는 제2 에칭에 의해 행해진다.

[0031] 상기 하부 층이 단결정 실리콘을 포함하는 경우에는, 에칭 조는 수산화 칼슘 조일 수도 있다. 또한, 상기 절연 층이 이산화 실리콘을 포함하는 경우에는, 건식 에칭이 CHF₃(fluoroform: 플루오르포름)의 플라즈마 에칭에 의해 또는 CF₄의 플라즈마 에칭에 의해 행해질 수 있다.

[0032] 상기 폴리머 층은 또한, 건식 에칭에 의해 제거될 수도 있다. 예를 들면, 폴리머 층이 파릴렌을 포함하는 경우에는, 폴리머 층은 산소 플라즈마에 의해 에칭될 수도 있다.

[0033] 또한, 예를 들어 단계 (b)와 단계 (c) 사이에서 변별적 마크(distinctive mark), 예를 들어 코드가 상기 마이크로캐리어에 새겨질 수도 있다.

[0034] 동일한 변별적 마크가 복수의 마이크로캐리어에 예를 들면, 동일한 조에 속하는 모든 마이크로캐리어에 의한 것일 수 있다.

- [0035] 그러므로, 시급하는 동안, 상이한 타입의 마이크로캐리어가 동시에 그리고 함께 혼합되어 사용될 수 있으며, 각각의 타입은 그 자신의 변별적 마크를 갖고 하나 이상의 특정 리간드(들)을 지지한다. 이 경우에는, 특정 마크가 시급하는 동안 각각의 마이크로캐리어 및 그에 부착되는 리간드의 타입을 식별하는 것을 가능하게 한다.
- [0036] 변별적 마크가 제1 활성 층의 퇴적(단계 c) 이전에 새겨지는 경우, 상기 층의 두께 및 상기 변별적 마크의 사이즈는 제1 활성 층을 통해 변별적 마크가 관독될 수 있도록 선택된다.
- [0037] 또한, 상기 하부 층 및/또는 상기 상부 층은 단결정 실리콘을 포함할 수도 있고, 상기 절연 층은 이산화 실리콘을 포함할 수도 있으며, 상기 폴리머 층은 파릴렌(parylen)을 포함할 수도 있다. 다른 실시예에 따르면, 상기 폴리머 층은 지지부를 상기 웨이퍼에 결속시키는 접착제 층이다.
- [0038] 단결정 실리콘 층은 선택적 수산화 칼슘 조 에칭과 같은 알려진 에칭 방법에 의해 쉽게 그리고 효율적으로 에칭될 수 있다.
- [0039] 이산화 실리콘을 포함하는 상기 절연 층은 에칭 조를 사용함으로써 상기 하부 층을 에칭하면서 마이크로캐리어를 보호할 수 있다.
- [0040] 상기 파릴렌 층은 공개시키기 전에 마이크로캐리어를 유지할 수 있는 높은 저항 층이다.
- [0041] 웨이퍼에 결속되는 지지부의 사용은 마이크로캐리어를 제조하는 동안 웨이퍼의 취급을 용이하게 하기 위해 향상된 기계적 성질을 제공한다.
- [0042] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 예를 들면, 단계 (e)와 단계 (f) 사이에서 상기 마이크로캐리어의 몸체의 적어도 하부 표면 상에 제2 활성 층이 퇴적된다.
- [0043] 그러한 방법에 의해 생성된 마이크로캐리어는 2개의 반대의 활성 층, 각각 몸체의 상부 표면 상의 제1 활성 층 및 몸체의 하부 표면 상의 제2 활성 층을 포함한다.
- [0044] 상기 제1 활성 층 및/또는 상기 제2 활성 층은 광학적 또는 자기적 성질을 갖는 재료, 다결정 실리콘 및/또는 폴리테트라플루오로에틸렌, 또는 높은 반사율을 갖는 금속 층을 포함할 수도 있다.
- [0045] 광학적 성질을 갖는 재료를 사용하면 마이크로캐리어의 대응하는 표면으로부터 방출되는 형광 신호를 실질적으로 증가시킨다. 자기 성질을 갖는 재료는 예를 들면, 원하는 방향으로 마이크로캐리어를 배향시키는 데 사용될 수 있다. 다결정 실리콘의 사용은 상기 표면 상에 코팅되는 유효 면적을 증가시키기 위해 몸체의 대응하는 표면의 다공성을 증가시킨다. 마지막으로, 폴리테트라플루오르에틸렌은 마이크로캐리어와 시급하는 동안 테스트하는 표면 사이의 마찰을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0046] 상기 제1 활성 층 및/또는 상기 제2 활성 층은 산화물 또는 질화물, 예를 들어 이산화 실리콘, 또는 금속층을 포함할 수도 있다.
- [0047] 이산화 실리콘은 몸체의 대응하는 표면을 평활화시키기 위해 그리고 상기 표면 상에서 특정되지 않은 분자의 슬라이딩을 증가시키기 위해 사용될 수도 있다. 상기 표면에 결속되는 분자에 의해 방출되는 특정 신호는 따라서 특정되지 않은 분자에 의해 방출되는 간섭 신호가 상당히 저하되기 때문에 향상된다.
- [0048] 본 발명은 또한, 본 발명에 따르는 방법에 의해 수득되는 마이크로캐리어로서, 제1 활성 층으로 덮여지는 상부 표면 및 제2 활성 층으로 덮여지는 하부 표면을 갖는 몸체를 포함하는 마이크로캐리어에 관한 것이다.
- [0049] 몸체의 상부 표면 및 하부 표면은 광학적 성질을 갖는 재료를 포함하는 활성 층(광학 층)으로 덮여지고, 신뢰할 수 있는 시급이 어떤 마이크로캐리어의 배향이든 수행될 수 있다.
- [0050] 본 발명은 첨부하는 도면을 참조하여 비제한적인 예에 의해 이루어진 아래의 설명을 볼 때 본 발명이 더욱 잘 이해될 수 있고 본 발명의 다른 상세, 특징 및 장점이 드러난다.

도면의 간단한 설명

- [0051] 도 1은 종래 기술에 따르는 마이크로캐리어의 평면 사시도를 예시한다.
- 도 2는 시급하는 동안 관측되는 종래 기술에 따르는 마이크로캐리어 상으로의 형광 방출을 예시한다.
- 도 3은 종래 기술에 따르는 제조 방법에서 광학 층의 퇴적 전의 마이크로캐리어의 배치(batch)의 평면 사시도를 예시한다.

도 4 내지 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따라 마이크로캐리어를 제조하는 방법의 연속적인 단계를 예시한다.

도 13 내지 도 17은 본 발명의 다른 실시예를 예시한다.

도 18은 시금하는 동안 관측되는 본 발명에 따르는 마이크로캐리어 상으로의 형광 방출을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 본 발명에 따르는 마이크로캐리어를 제조하는 방법은 도 6 내지 도 17을 참조하여 기술된다. 이 방법은 아래의 연속적인 단계를 포함한다:
- [0053] 도 4에 도시되어 있는 제1 단계는 하부 층(7), 상부 층(8) 및 상기 하부 층(7)과 상기 상부 층(8) 사이에 위치한 절연 층(9)을 포함하는 샌드위치 구조를 갖는 웨이퍼(6)를 제공하는 것에 있다.
- [0054] 예를 들면, 상기 웨이퍼(6)는 100 mm의 직경, 380 μm 두께의 하부 층(7), 1 μm 두께의 절연 층(9) 및 10 μm 두께의 상부 층(8)을 갖는 SOI(Silicon On Insulator: 실리콘 온 절연체) 웨이퍼이다. 상부 층(8) 및 하부 층(7)은 단결정 실리콘으로 만들어지고, 절연 층(9)은 이산화 실리콘으로 만들어진다.
- [0055] 도 5에 도시되어 있는 제2 단계는 상부 층(8) 상에 감광성 레지스트 층(photosensitive resist layer: 10)을 도포하는 것에 있다. 마이크로캐리어의 표면 레이아웃을 상세하게 기술하기 위해, 감광성 레지스트 층(10)이 크롬/유리 마스크와 같은 마스크(도시 생략)를 통해 UV 광으로 조명된다. 마이크로캐리어 레이아웃에 대응하는 마스크 내의 개방 패턴은 공간 선택적인(space-selective) UV 조명을 제공한다. 광 개시제들이 반응하여 레지스트가 공간 선택적으로 조명된 레지스트 층(10)을 중합시키기 시작한다. 그 후, 노출되지 않고 미반응의 레지스트를 제거하기 위해 특수 화학이 사용된다. 경화된 레지스트의 나머지 패턴은 마이크로캐리어의 외부 형상을 정한다.
- [0056] 본 명세서에서의 바람직한 실시예에서, 경화된 레지스트의 나머지 패턴은 더욱이, 도 1에 도시된 홀(2 및 3)과 유사한 마이크로캐리어의 몸체(11) 내의 일련의 관통 홀로 이루어진 이진 코드와 같은 코드를 정의한다.
- [0057] 감광성 레지스트(10)는 양의 또는 음의 포토레지스트일 수도 있다. 양의 레지스트의 일례는 쉬플리 컴퍼니(Shibley Company)에 의해 공급되는 MICROPOSIT S 1805 PHOTO RESIST이고, 음의 포토레지스트의 일례는 거스텔텍 엔지니어링 솔루션즈(Gersteltec Engineering Solutions)에 의해 공급되는 GM1040 SU-8 PHOTO EPOXY이다. 감광성 레지스트 층(10)은 스프레이 코팅, 또는 바람직하게는 스핀 코팅과 같은 당업계에 알려져 있는 상이한 기술에 의해 웨이퍼(6) 상에 도포될 수도 있다.
- [0058] 도 6에 도시되어 있는 제3 단계는 마이크로캐리어의 몸체(11)의 측벽(12)의 윤곽을 나타내도록 상부 층(8)을 에칭하는 것에 있다. 이것은 DRIE(Deep Reactive Ion Etching)를 기초로 하는 깊은 실리콘 에칭을 위한 보쉬(Bosch) 프로세스와 같은 심도 반응성 실리콘 에칭(DRIE)에 의해 달성될 수도 있다.
- [0059] 보쉬 프로세스는 문헌 "J.K. Bhardwaj, H. Ashraf, Proc. SPIE, 2639, 224 (1995); A. Schilp, M. Hausner, M. Puech, N. Launay, H. Karagozoglu, F. Laermer, Advanced etch tool for high etch rate deep reactive ion etching in silicon micromachining production environment, Proceeding MST 2001, Dusseldorf"에 개시되어 있다. 심도 반응성 이온 에칭은 문헌 "Madou MJ, 2002, Fundamentals of microfabrication, CRC Press"에 개시되어 있다.
- [0060] 도 7에 도시되어 있는 제4 단계에서는, 감광성 레지스트(10)가 습식 화학 조에서 제거된다. 그러므로, 마이크로캐리어의 설계에 따라서 패턴링되는 일련의 몸체(11)를 정하는 청정의 단결정 실리콘층이 남겨진다.
- [0061] 도 8에 도시되어 있는 제5 단계는 몸체(11)의 상부 표면(14) 상에 제1 활성 층(13)을 퇴적하는 것에 있다. 퇴적하는 동안, 제1 활성 층(13)은 또한 측벽(12) 사이에 형성되는 오목부(15)의 하부에 퇴적된다.
- [0062] 제1 활성 층(13)은 이산화 실리콘을 포함하는 산화물층과 같은 광학적 성질을 갖는 층이다. 제1 층(13)의 두께는 적색 형광 라벨(label)을 갖고 작동할 때 대략 90 nm와 120 nm 사이이다. 질화물과 같은 임의의 다른 유전체 재료, 또는 금속층이 또한 사용될 수도 있다.
- [0063] PECVD(Plasma-enhanced chemical vapor deposition: 플라즈마 강화 화학 기상 증착), 기화, 또는 스퍼터링(Madou MJ, 2002, Fundamentals of microfabrication, CRC Press)과 같은 상이한 타입의 산화물 퇴적 방법이 사용될 수 있다. PECVD 기술로부터 이산화 실리콘의 퇴적을 위해, 디클로로실란 또는 실란과 같은 기체와 산소의 혼합물이 일반적으로 수백 mTorr로부터 수 Torr까지의 압력에서 사용될 수도 있다. 이산화 실리콘의 퇴적은

실온에서부터 300℃까지의 범위 내에 포함되는 온도로 수행된다.

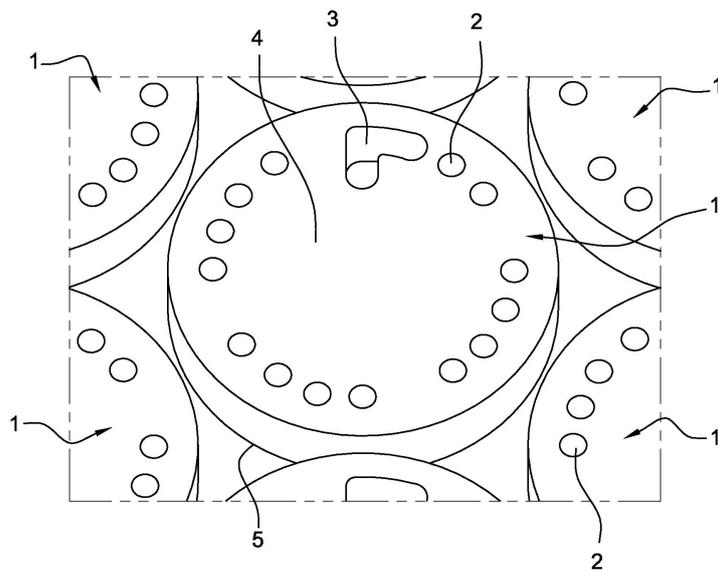
- [0064] 도 9에 도시되어 있는 제6 단계는 제1 활성 층(12) 위에 폴리머 층(16), 예를 들어 회사들 브류어 사이언스, 마이크로케미컬 앤드 올레지스트(Brewer Science, Microchemical and Allresist)에 의해 각각 제공되는 참조물 ProTEK, AZ PC 520D 또는 SX AR-PC 5000/40 하에 알려진 재료로 만들어진 층 또는 파릴렌(parylen) 층을 도포하는 것에 있다. 상기 폴리머 층(16)의 두께는 1 μ m와 100 μ m 사이일 수도 있다. 이 폴리머 층은 예를 들면, 화학 기상 증착(CVD)에 의해 또는 스핀 코팅에 의해 도포된다. 도 10에 도시되어 있는 제7 단계는 하부 층(7) 및 절연 층(9)을 에칭 제거하는 것에 있다.
- [0065] 하부 층(7)의 에칭 제거는 하부 층(7)의 대부분을 그라인딩하고 SOI 웨이퍼를 수산화 칼슘 조(bath)에 침지하는 것에 있는 조 에칭(bath etching)에 의해 하부 층(7)의 나머지를 에칭함으로써 수행된다. 그 후, 절연 층(9)이 CHF₃(플루오르포름)의 플라즈마 에칭에 의해 또는 CF₄의 플라즈마 에칭에 의해 완전히 에칭 제거된다. 절연 층의 에치 비율이 제어된다. 이중층화된(bi-layered) 마이크로캐리어를 생성하기 위해, 본 발명의 제1 실시예에 따르는 방법은 도 11에 도시되어 있는 제8 단계를 포함하며, 이 단계는 마이크로캐리어의 몸체(11)의 하부 표면(18) 상에 제2 활성 층(17)을 퇴적하는 것에 있다. 제2 활성 층(17)은 또한, 이산화 실리콘을 포함하는 산화물 층과 같은 광학적 성질을 갖는다. 제2 층(17)의 두께는 대략 적색 형광 라벨을 갖고 작동할 때 90 nm와 120 nm 사이이다. 질화물과 같은 임의의 다른 유전체 재료 또는 금속 층이 또한 사용될 수 있다.
- [0066] 제2 활성 층(17)은 제1 활성 층(13)의 퇴적에 사용되는 것과 동일한 방법으로 퇴적될 수도 있다.
- [0067] 그 후, 폴리머 층(16)이 예를 들면, 산소 플라즈마에 의해 도 12a에 도시된 바와 같이, 이중층화된 마이크로캐리어(19)를 분리시켜 공개시키기 위해 에칭 제거된다. 에치 속도는 제어된다. 그러한 방법에 의해 수득되는 마이크로캐리어(19)는 각각 그 상부 표면(14)에 제1 활성 층(13)을 갖고 그 하부 표면(18) 상에 제2 활성 층(17)을 갖는 몸체(11)를 포함한다. 각 활성 층(13, 17)은 몸체(11)의 대응하는 표면(14, 18)을 균일하고 연속적으로 덮는다.
- [0068] 도 13 내지 도 17은 본 발명에 따르는 방법의 다른 실시예를 예시한다.
- [0069] 이 실시예에서는, 도 8에 도시되는 웨이퍼(6)가 동일한 5개의 단계에 의해 수득된다.
- [0070] 그 후, 제6 단계에서는(도 13), 지지부(21)가 접착제의 층(22)으로 덮여진다. 지지부(21)는 예를 들면, 실리콘, 석영 또는 유리로 만들어진 웨이퍼이고 약 300 μ m 내지 700 μ m의 두께를 갖는다. 접착제는 예를 들면, 회사 브류어 사이언스에 의해 제공되고 WaferBOND HT10.10 또는 CR200로 참조되는 수지이다. 접착제 층(22)의 두께는 약 10 μ m 내지 100 μ m이고, 바람직하게는 약 50 μ m이다.
- [0071] 도 14에 도시되어 있는 제7 단계에서는, 지지부(21)는 제1 활성 층(13)에 접촉하여 부착되는 접착제 층(22)을 통해 웨이퍼(6)에 결속된다. 그러한 결속은 바람직하게는 웨이퍼(6), 지지부(21) 및 접착제 층(22)을 압축 및 가열함으로써 이루어진다.
- [0072] 변형예에서는, 접착제 층(22)이 제1 활성 층(13) 상에 직접 도포되고, 지지부(21)가 접착제 층(22) 상에 도포된다.
- [0073] 도 15에 도시되어 있는 제8 단계는 하부 층(7) 및 절연 층(9)을 에칭 제거하는 것에 있다. 이 에칭 단계는 도 10에서 수행되는 것과 유사하다.
- [0074] 제2 활성 층(17)이 그 후 마이크로캐리어의 몸체(11)의 하부 표면(18) 상에 퇴적될 수 있다(도 16).
- [0075] 그 후, 지지부(21)는 접착제 층(22)을 제거함으로써 웨이퍼(6)로부터 분리된다. 그러한 제거는 용제의 사용에 의해 또는 접착제 층(22)을 가열함으로써 이루어질 수 있다. 그러므로, 도 17에 도시된 바와 같이, 이중층화된 마이크로캐리어(19)가 분리되어 공개된다.
- [0076] 지지부(21)는 마이크로캐리어를 생성하는 동안 웨이퍼(6)의 취급을 용이하게 하기 위해 향상된 기계적인 성질을 제공한다.
- [0077] 도 13에 도시된 바와 같이, 시금하는 동안, 각 마이크로캐리어(19)의 기능화된 표면이 균일한 형광 신호를 방출함으로써 상기 언급한 "새도우 효과"가 방지된다. 그러므로, 그러한 마이크로캐리어(19)의 사용은 시금하는 동안 정확한 정량적인 정보를 제공한다.
- [0078] 이중층화된 마이크로캐리어(19)의 사용은 분석하는 동안 마이크로캐리어의 배향을 제어하기 어려울 때

유용하다.

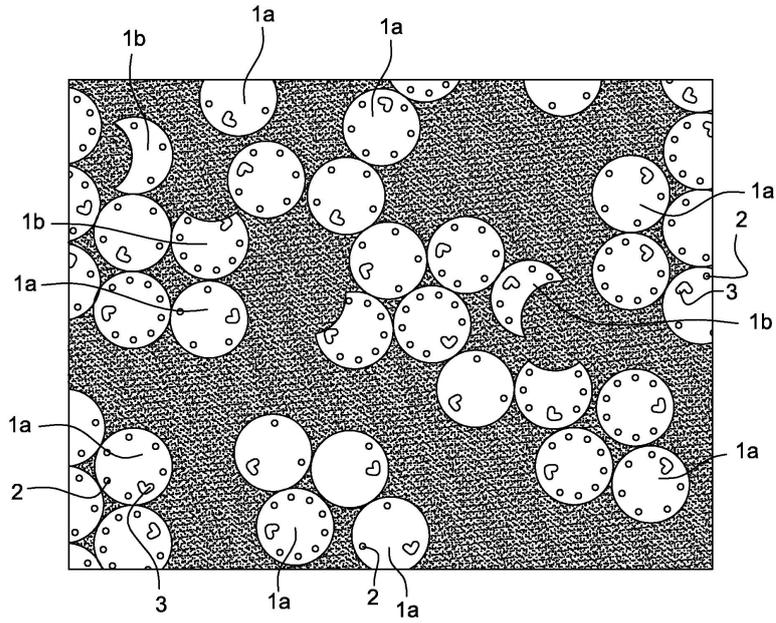
- [0079] 반대로, 마이크로캐리어의 배향이 제어될 수 있는 경우에는, 몸체(11)의 상부 표면(14)만 활성 층(13)으로 덮여 질 수 있다.
- [0080] 이러한 목적을 위해, 본 발명에 따르는 방법의 다른 실시예는 도 10에 도시되어 있는 제7 단계 직후에 폴리머 층(16)을 에칭하도록, 또는 (웨이퍼(6)로부터 지지부(21)를 분리시키기 위해) 도 15에 도시되어 있는 단계와 동시에 접촉제 층(22)을 바로 제거하도록 제안한다.
- [0081] 이 실시예에서는, 도 12b에 도시되어 있는 바와 같이, 단 하나의 활성 층(13)을 갖는 마이크로캐리어(20)가 공개된다. 이 실시예는 가격이 덜 비싼 마이크로캐리어(20)의 제조를 인에이블시키는 덜 복잡한 방법을 수반한다.
- [0082] 각각의 실시예에서, 공개된 마이크로캐리어(19, 20)는 시급에 사용할 때까지 액체 용기 또는 베셀(vessel) 내에 현탁 상태로 유지될 수도 있다. 각각의 마이크로캐리어(19, 20)는 바람직하게는 디스크의 형태의 형상이고, 1 μm 와 200 μm 사이의, 예를 들어 40 μm 의 직경을 갖는다.
- [0083] 본 발명의 다른 실시예들은 본 명세서에 개시되어 있는 발명의 실시 및 명세서의 고려사항으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 명세서 및 실험예는 예시적인 것으로서만 고려되며, 본 발명의 진정한 범위 및 사상은 후속하는 청구항들에 의해 나타내는 것으로 의도된다.

도면

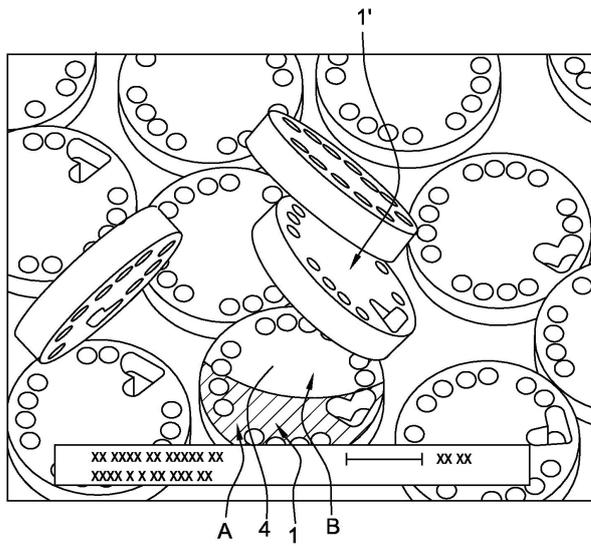
도면1



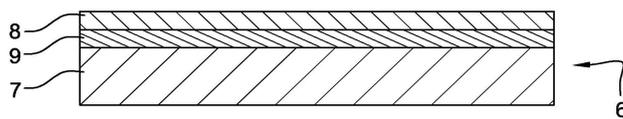
도면2



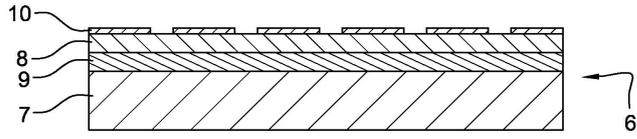
도면3



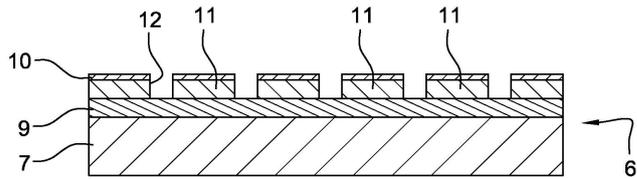
도면4



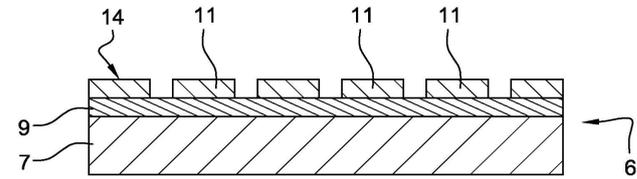
도면5



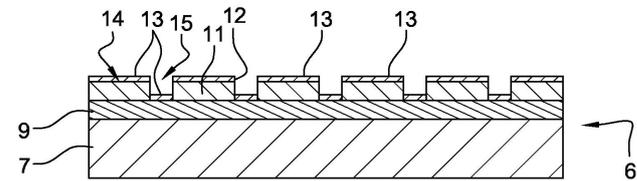
도면6



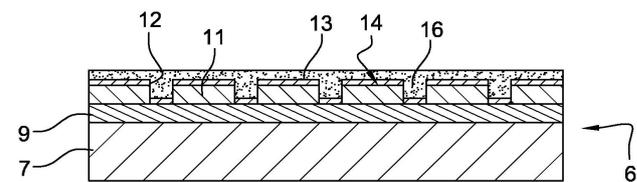
도면7



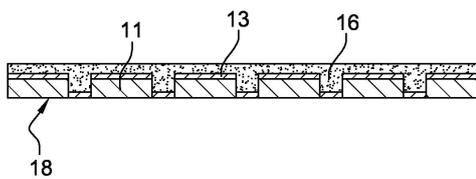
도면8



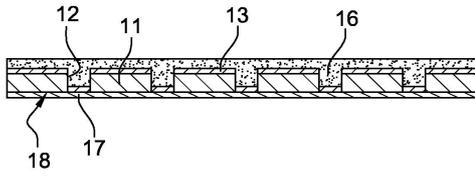
도면9



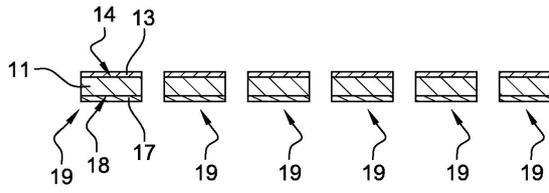
도면10



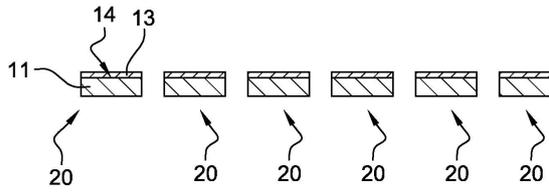
도면11



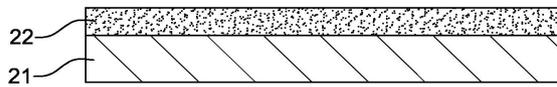
도면12a



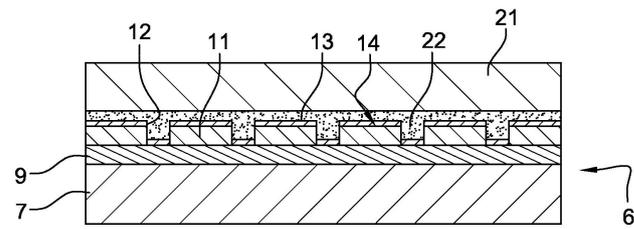
도면12b



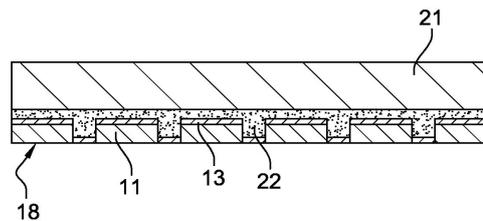
도면13



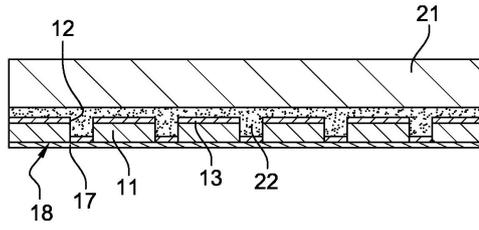
도면14



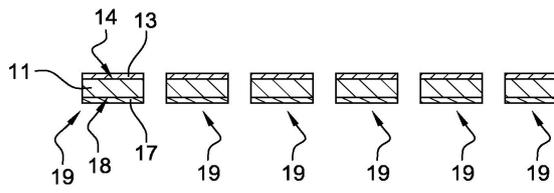
도면15



도면16



도면17



도면18

