



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0013701
(43) 공개일자 2022년02월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01L 3/502753 (2013.01)
B01L 2200/025 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0092953
(22) 출원일자 2020년07월27일
심사청구일자 2020년07월27일

(71) 출원인
울산과학기술원
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
한양대학교 에리카산학협력단
경기도 안산시 상록구 한양대학로 55
(72) 발명자
김태성
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
이경훈
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
전용준

전체 청구항 수 : 총 15 항

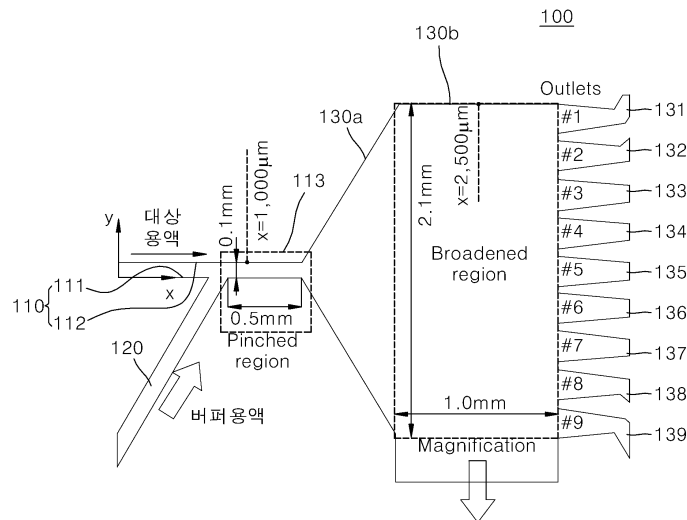
(54) 발명의 명칭 미세 대상물 분리장치 및 그 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법

(57) 요약

본 발명은 서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세 대상물들을 포함하는 대상 용액이 일측에서 유입되어 타측으로 유동하는 제1채널 및 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 평행한 각도인 0° 를 초과하고 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 수직인 각도인 90° 미만으로 상기 제1채널의 제1벽면과 연통되고, 버퍼 용액을 상기 제1채널에 합류시키는 제2채널을 포함하고, 상기 제2채널을 통해 공급되는 버퍼 용액에 의해, 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리하되, 크기가 작은 대상물일수록 상기 제1벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하고, 크기가 큰 대상물일수록 상기 제1벽면과 이격되어 마주보는 제2벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하는 미세 대상물 분리장치를 제공한다.

따라서 간단한 장치만으로 서로 다른 나노 크기의 미세 입자도 쉽게 크기별로 분리할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

B01L 2200/0647 (2013.01)

B01L 2200/0652 (2013.01)

B01L 2300/0864 (2013.01)

(72) 발명자

홍종욱

서울특별시 서초구 방배로 14, 6-605 (방배동, 임광아파트)

신규순

경기도 안양시 동안구 달안로 61, 102동 303호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711115563

과제번호 2020R1A2C3003344

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)

연구과제명 Soft/Hard 나노플루이딕스 플랫폼 기반의 다중물리 전달현상 제어 및 모델링

기 여 율 1/4

과제수행기관명 울산과학기술원

연구기간 2020.03.01 ~ 2021.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1395062675

과제번호 PJ013357012020

부처명 농촌진흥청

과제관리(전문)기관명 농촌진흥청

연구사업명 차세대바이오그린21(R&D)

연구과제명 초미세유체기술 기반의 배양환경 능동제어를 통한 범용·통합형 합성미생물 스크리

닝 자동화 시스템 개발

기 여 율 1/4

과제수행기관명 울산과학기술원

연구기간 2020.01.01 ~ 2020.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711103410

과제번호 2018M3A9H1023323

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 바이오·의료기술개발(R&D)

연구과제명 간질환 혁신 치료를 위한 줄기세포 유래 엑소좀 활용 기술 개발

기 여 율 1/4

과제수행기관명 한양대학교(ERICA캠퍼스)

연구기간 2020.01.01 ~ 2020.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711115615

과제번호 2018R1A2B6005354

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)

연구과제명 바이오의약품의 단일세포 배양 생산성 향상을 위한 마이크로-바이오리액터 플랫폼

기 여 율 1/4

과제수행기관명 한양대학교(ERICA캠퍼스)

연구기간 2020.03.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세 대상물들을 포함하는 대상 용액이 일측에서 유입되어 타측으로 유동하는 제1채널; 및

상기 대상 용액이 유동하는 방향에 평행한 각도인 0° 를 초과하고 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 수직인 각도인 90° 미만으로 상기 제1채널의 제1벽면과 연통되고, 버퍼 용액을 상기 제1채널에 합류시키는 제2채널을 포함하고,

상기 제2채널을 통해 공급되는 버퍼 용액에 의해, 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리하되, 크기가 작은 대상물일수록 상기 제1벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하고, 크기가 큰 대상물일수록 상기 제1벽면과 이격되어 마주보는 제2벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하는,

미세 대상물 분리장치.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

일측은 상기 제1채널의 타측과 연통되고, 상기 제1채널보다 넓은 채널 폭을 가지는 출력 채널을 더 포함하는,

미세 대상물 분리장치.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 출력 채널은,

일측은 상기 제1채널의 타측과 연통되고, 상기 제1채널보다 폭이 넓어지도록 상기 제1채널의 상면으로부터 위쪽으로 비스듬하게 연장되고, 상기 제1채널의 하면으로부터 아래쪽으로 비스듬하게 연장되는 경사부; 및

일측은 상기 경사부의 타측과 연통되고, 상기 제1벽면 및 상기 제2벽면과 각각 평행하게 연장되는 수평부를 포함하는,

미세 대상물 분리장치.

청구항 4

청구항 2에 있어서,

상기 출력 채널은,

상기 미세 대상물들이 크기에 따라 분류되어 나오도록 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 이격되도록 형성되어 있는 복수 개의 배출구를 포함하는,

미세 대상물 분리장치.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 제1채널은,

상기 제1벽면에서 상기 제2벽면 방향으로 갈수록 온도가 낮아지는 온도 구배가 형성되는,

미세 대상물 분리장치.

청구항 6

청구항 1에 있어서,
상기 미세 대상물은 미세 입자인,
미세 대상물 분리장치.

청구항 7

청구항 1에 있어서,
상기 미세 대상물은 생체 분자인,
미세 대상물 분리장치.

청구항 8

서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세 대상물들을 포함하는 대상 용액을 제1채널 내로 유동시키는 대상 용액 유동단계;

상기 대상 용액이 유동하는 방향에 평행한 각도인 0° 를 초과하고 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 수직인 각도인 90° 미만으로 상기 제1채널의 제1벽면과 연통되는 제2채널을 통해서 버퍼 용액을 상기 제1채널에 합류시키는 버퍼 용액 합류단계; 및

상기 제2채널을 통해 공급되는 버퍼 용액에 의해, 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리하되, 크기가 작은 대상물일수록 상기 제1벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하고, 크기가 큰 대상물일수록 상기 제1벽면과 이격되어 마주보는 제2벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하는 미세 대상물 분리단계를 포함하는,

미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서,
일측은 상기 제1채널의 타측과 연통되고, 상기 제1채널보다 넓은 채널 폭을 가지는 출력 채널을 더 포함하는,
미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법.

청구항 10

청구항 8에 있어서,
상기 출력 채널은,
상기 미세 대상물들이 크기에 따라 분류되어 나오도록 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 이격되도록 형성되어 있는 복수 개의 배출구를 포함하는,
미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법.

청구항 11

청구항 8에 있어서,
상기 미세 대상물 분리단계에서는,
상기 제1채널이 상기 제1벽면에서 상기 제2벽면 방향으로 갈수록 온도가 낮아지도록 온도 구배를 형성하는 단계를 더 포함하는,
미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법.

청구항 12

제1채널 내로 서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세 대상물들을 포함하는 대상 용액을 유동

시키고, 상기 제1채널에 예각을 이루며 합류하는 제2채널 내로 버퍼 용액을 유동시키는 대상 용액 유동단계;

상기 버퍼 용액에 의해, 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리하되, 크기가 큰 미세 대상물일수록 상기 제2채널로부터 먼 위치에 위치하도록 분리하는 미세 대상물 분리단계를 포함하는,

미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

상기 미세 대상물 분리단계에서는,

상기 제1채널 내에서 상기 대상 용액의 유동 방향에 대한 수직 방향에 대하여 상기 제2채널로부터 멀어질수록 온도가 낮아지도록 온도 구배를 형성하는 단계를 더 포함하는,

미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법.

청구항 14

제1채널 내로 서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세 대상물들을 포함하는 대상 용액을 유동시키되, 상기 대상 용액의 유동 방향에 수직 방향 성분의 힘을 제공하는 대상 용액 유동단계;

상기 수직 방향 성분의 힘에 의하여, 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리하되, 크기가 큰 미세 대상물일수록 상기 수직 방향에 대하여 먼 위치에 위치하도록 분리하는 미세 대상물 분리단계를 포함하는,

미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서,

상기 미세 대상물 분리단계에서는,

상기 제1채널 내에서 상기 수직 방향에 대하여 먼 위치일수록 온도가 낮아지도록 온도 구배를 형성하는 단계를 더 포함하는,

미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 미세 대상물 분리장치 및 그 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 채널 내부에서 유동하는 용액 내에 포함된 미세 대상물 중 크기가 작은 대상물일수록 버퍼 용액이 공급되는 부분과 가까운 부분으로 분리시키는 미세 대상물 분리장치 및 그 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 입자 분리는 복잡하고 이질적인 성질을 이해하는 기술이다. 예를 들어, 혈액 성분에 대한 연구는 전형적인 혈액 성분과 특이한 생체 입자를 확인하는 혈액 분리 기술의 개발로 발전되고 있다. 그런데 아직도 많은 해결해야 할 많은 과제가 있고, 증가하는 과제 중 하나는 소변 및 타액과 같은 다양한 체액에서 얻은 나노 미터 크기의 세포 외 소포를 분리하는 것이다. 특히, 엑소좀은 세포 외 소포의 한 유형이며 질병에 대한 세포 정보를 포함하는 의미있는 마커 (miRNA 및 단백질)를 포함하므로 비 침습적 진단에 암을 포함한 질병 마커로 적용될 수 있다. 여전히 원심 분리, 침전 및 크기 배제 크로마토 그래피와 같은 종래의 소포 분리 기술은 자체 한계가 있다. 이러한 기술은 분리 공정 후 소포의 원래 모양이나 기능을 확보 할 수 없는 문제가 있다. 그리고 PFF(pinched-flow fractionation)와 같은 기법은 빠른 확산으로 인해 나노 입자 및 서브 마이크론 입자를 분리하는 데 부적합한 문제가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0003] (특허문헌 0001) 대한민국등록특허 제10-2011243호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 채널 내부에서 유동하는 용액 내에 포함된 미세 대상물 중 크기가 작은 대상물일수록 버퍼 용액이 공급되는 부분과 가까운 부분으로 분리시키는 미세 대상물 분리장치 및 그 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명의 일 측면에 따르면, 본 발명은 서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세 대상물들을 포함하는 대상 용액이 일측에서 유입되어 타측으로 유동하는 제1채널 및 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 평행한 각도인 0° 를 초과하고 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 수직인 각도인 90° 미만으로 상기 제1채널의 제1벽면과 연통되고, 버퍼 용액을 상기 제1채널에 합류시키는 제2채널을 포함하고, 상기 제2채널을 통해 공급되는 버퍼 용액에 의해, 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리하되, 크기가 작은 대상물일수록 상기 제1벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하고, 크기가 큰 대상물일수록 상기 제1벽면과 이격되어 마주보는 제2벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하는 미세 대상물 분리장치를 제공한다.

[0006] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 본 발명은 서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세 대상물들을 포함하는 대상 용액을 제1채널 내로 유동시키는 대상 용액 유동단계, 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 평행한 각도인 0° 를 초과하고 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 수직인 각도인 90° 미만으로 상기 제1채널의 제1벽면과 연통되는 제2채널을 통해서 버퍼 용액을 상기 제1채널에 합류시키는 버퍼 용액 합류단계 및 상기 제2채널을 통해 공급되는 버퍼 용액에 의해, 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리하되, 크기가 작은 대상물일수록 상기 제1벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하고, 크기가 큰 대상물일수록 상기 제1벽면과 이격되어 마주보는 제2벽면과 가까운 위치에 배치되도록 분리하는 미세 대상물 분리단계를 포함하는 미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법을 제공한다.

[0007] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 제1채널 내로 서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세 대상물들을 포함하는 대상 용액을 유동시키고, 상기 제1채널에 예각을 이루며 합류하는 제2채널 내로 버퍼 용액을 유동시키는 대상 용액 유동단계, 상기 버퍼 용액에 의해, 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리하되, 크기가 큰 미세 대상물일수록 상기 제2채널로부터 먼 위치에 위치하도록 분리하는 미세 대상물 분리단계를 포함하는 미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법을 제공한다.

[0008] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 제1채널 내로 서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세 대상물들을 포함하는 대상 용액을 유동시키되, 상기 대상 용액의 유동 방향에 수직 방향 성분의 힘을 제공하는 대상 용액 유동단계, 상기 수직 방향 성분의 힘에 의하여, 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리하되, 크기가 큰 미세 대상물일수록 상기 수직 방향에 대하여 먼 위치에 위치하도록 분리하는 미세 대상물 분리단계를 포함하는 미세 대상물 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법을 제공한다.

발명의 효과

[0009] 본 발명에 따른 미세 대상물 분리장치 및 그 분리장치를 이용한 미세 대상물 분리방법은 다음과 같은 효과가 있다.

[0010] 첫째, 간단한 장치만으로 서로 다른 나노 크기의 미세 대상물도 쉽게 크기별로 분리할 수 있다.

- [0011] 둘째, 버퍼 용액을 공급하는 위치를 변경함으로써 배출되는 미세 대상물의 상대적인 크기를 예상할 수 있다.
- [0012] 셋째, 분리 공정 후 미세 대상물의 원래 모양이나 기능이 손상되지 않고 유지될 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

- [0013] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 미세 대상물(입자) 분리장치의 단면도이다.
- 도 2는 도 1에 따른 미세 대상물(입자) 분리장치를 이용하여 1마이크로미터를 초과하는 크기를 갖는 미세 입자를 분리하는 모습을 나타내는 모식도이다.
- 도 3은 도 1에 따른 미세 대상물(입자) 분리장치를 이용하여 1마이크로미터미만의 크기를 갖는 미세 입자를 분리하는 모습을 나타내는 모식도이다.
- 도 4는 도 1에 따른 미세 대상물 분리장치를 이용하여 미세입자 분리 시 온도 구배를 형성하여 미세 입자 분리 효율을 향상시키는 모습을 나타내는 모식도이다.
- 도 5는 도 1에 따른 미세 대상물 분리장치에서 미세 입자의 크기에 따라 미세 입자의 분포를 수치화한 시뮬레이션 결과를 도시한 실험 그래프이다.
- 도 6은 도 1에 따른 미세 대상물 분리장치에 형광 염료를 사용하여 복수 개의 배출구를 통해 배출되는 미세 입자의 상대적인 비율을 시각적으로 확인할 수 있도록 나타낸 실험 그래프이다.
- 도 7은 도 1에 따른 미세 대상물 분리장치를 이용하여 세포 외 소포를 포함하는 엑소좀을 분리한 결과를 나타내는 실험 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 이하 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예를 설명함으로써, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0015] 도 1 내지 도 4를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 미세 대상물 분리장치(100)는 제1채널(110), 제2채널(120) 및 출력 채널(130)을 포함한다. 본 실시예에서 상기 미세 대상물은 미세 입자 또는 소포체 등과 같은 생체 분자를 포함한다. 이하에서는 상기 미세 입자를 주로하여 설명한다. 상기 제1채널(110)은 내부의 유동 공간을 통해 서로 다른 미세 입자들을 포함하는 대상 용액이 유동한다. 이 때 본 실시예에서는 상기 대상 용액이 상기 제1채널(110)의 일측인 좌측에서 유입되어 타측인 우측으로 유동하는 것을 예로 든다. 물론 상기 대상 용액의 유동 방향은 얼마든지 변경이 가능하다.
- [0016] 본 실시예에서 '채널'이란 주입된 유체들이 흐르는 미세한 통로 또는 도관을 의미한다. 본 발명에서 상기 채널의 단면(유체 흐름 방향에 대한 수직 방향) 모양은 제조상의 편이 또는 당업자가 목적하는 바에 따라 선택적으로 변경될 수 있으며 이에 제한되지 않으나, 예를 들어 원, 타원, 직사각형, 정사각형 등을 포함한다. 본 실시예에서 상기 제1채널(110)은 내부에 중공이 형성되어 있고, 지름이 0.1mm인 로드(rod)형 채널인 것을 예로 든다.
- [0017] 도 1에서 보는 것과 같이 본 실시예의 상기 제1채널(110)은 x축 방향(미세 대상물이 유동하는 방향)으로 수평하게 배치된다. 하지만, 본 발명은 이에 한정되지 않고 상기 제1채널(110)의 지름이나 형태를 얼마든지 변경 가능하다. 또한 본 실시예에서 상기 미세 입자는 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 입자들을 의미한다. 즉, 상기 미세 입자는 나노 크기를 갖는 입자이거나 마이크로미터 크기를 갖는 입자 중 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 미세 입자인 것이다.
- [0018] 상기 제1채널(110)은 상기 제2채널(120)과 연통되는 부분으로부터 상기 출력 채널(130)과 연통되는 부분까지 조인 흐름(pinched flow) 영역(113)이 형성된다. 본 실시예에서 상기 조인 흐름 영역(113)은 0.5mm 길이를 갖는 것을 예로 든다. 물론 상기 조인 흐름 영역(113)의 길이는 변경이 가능하다. 도 2를 참조하면, 상기 조인 흐름은 얇은 채널로 입자가 든 유체에 버퍼 용액이 든 유체를 넣어주면 서로 조이게(pinched)되는 현상을 의미하는 것으로, 얇은 채널을 지나 다시 넓은 방(또는 공간, 또는 넓은 도관)이 나오면 입자들은 그들의 지름에 따라 위치가 정해지면서 나오게 되는 것이다. 이에 따르면 1마이크로미터 보다 큰 미세 입자들을 분리하는 과정에서 조인 흐름에 의해 크기가 큰 입자가 버퍼 용액이 함유하는 쪽과 가까운 곳으로 분리되고, 크기가 작은 입자가 버퍼 용액이 함유하는 쪽으로부터 먼 곳으로 분리된다. 이를 핀치 흐름 분류(pinched flow fractionation, PFF)라고 칭한다. 하지만 도 3을 참조하면, 본 발명에서는 도 2에서와 반대로 크기가 작은 입자가 버퍼 용액이 함유하는 쪽과 가까운 곳으로 분리되고, 크기가 큰 입자가 버퍼 용액이 함유하는 쪽과 먼 곳으로 분리된다. 즉 본 발

명은 핀치 흐름 분류 뿐만 아니라 핀치 흐름 분류의 역 작용에 의한 미세 입자 분리도 함께 수행할 수 있고 이를 인버스 핀치 흐름 분류(Inverse pinched flow fractionation, IPFF)라고 할 수 있다.

[0019] 도 4를 참조하면, 상기 제1채널(110)은 펠티어(peltier) 소자에 의해 채널 내부에 온도 구배가 형성된다. 이는 상기 제1채널(110)에 온도 구배를 형성함으로써 상기 제1채널(110)을 유동하는 크기가 다른 미세입자들 간의 분리를 더 효율적으로 하기 위함이다. 본 실시예에서 상기 제1채널(110)에 형성되는 온도 구배는 상기 대상 용액이 유동하는 흐름(flow)에 대한 직각(transverse) 방향으로 형성된다. 즉, 본 실시예에서는 상기 제1벽면(111) 쪽에서 상기 제2벽면(112)쪽으로 갈수록 온도가 낮아지는 온도 구배가 형성되는 것을 예로 든다. 하지만 본 발명은 이에 한정되지 않고 상기 제1채널(110)에 온도 구배를 형성하기 위해 상기 펠티어 소자 외에 다른 장치를 이용할 수도 있다.

[0020] 또한 상기 온도 구배는 상기 제2채널(120)이 상기 제1채널(110)과 연통되는 위치에 따라 변경이 가능하다. 즉, 본 실시예에서는 상기 제2채널(120)이 상기 제1벽면(111)과 연통하도록 형성되기 때문에 상기 제1벽면(111)쪽이 고온이고 상기 제2벽면(112)쪽으로 갈수록 저온이 되지만, 상기 제2채널(120)이 상기 제2벽면(112)과 연통하도록 형성되는 경우에는 상기 제2벽면(112)쪽이 고온이고 상기 제1벽면(111)쪽으로 갈수록 저온이 되도록 온도 구배를 형성한다. 상기 '온도 구배(temperature gradient)'는 용매 중에서 연속적 혹은 단계적으로 온도가 변화하는 것을 의미하며, 온도 경사, 온도 기울기 등과 유사한 의미이다.

[0021] 본 실시예에서 상기 제1채널(110)은 포토 리소그래피를 사용하여 제작한다. 이 때 상기 제1채널(110)은 폴리디메틸실록산(PDMS, polydimethylsiloxane) 소재로 형성된다. 물론 상기 제1채널(110)의 제작 방법 및 소재는 얼마든지 변경이 가능하다.

[0022] 상기 대상 용액은 분리하고자 하는 서로 다른 크기를 갖는 복수 개의 미세 입자들을 포함하고 있는 용액을 의미한다. 즉, 상기 대상 용액은 1마이크로미터 이하의 서로 다른 크기를 갖는 미세 입자들을 포함하는 현탁액인 것이다. 따라서 상기 대상 용액에는 적어도 두 가지의 서로 다른 크기를 갖는 미세 입자가 포함되어 있다.

[0023] 상기 제2채널(120)은 상기 제1채널(110)과 연통된다. 본 실시예에서 상기 제1채널(110)의 아래쪽 평평한 면을 제1벽면(111)이라 하고 상기 제1채널(110)의 위쪽 평평한 면을 제2벽면(112)이라 한다. 상기 제1벽면(111)과 상기 제2벽면(112)은 서로 마주보는 위치에 배치된 면을 의미한다. 그리고 상기 제2채널(120)은 상기 제1벽면(111)과 연통된다. 이 때, 본 실시예에서 상기 제2채널(120)은 상기 제1벽면(111)과 상기 대상 용액이 유동하는 방향인 x축 방향에 대해 약 45° 기울어진 각도로 연통된다. 물론 본 발명은 이에 한정되지 않고 상기 제2채널(120)이 상기 제1벽면(111)과 연통되는 각도가 0° 보다는 크고 90° 보다는 작은 각도(즉, 예각)라면 얼마든지 각도 변화가 가능하다. 이는 상기 버퍼 용액을 상기 제1채널(110)에 예각으로 합류시킬 때, 상기 버퍼 용액이 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 수직 방향의 성분의 힘을 제공토록 하기 위함이다. 상기 수직 방향의 성분의 힘에 의해 상기 미세 대상물들을 크기에 따라 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 분리할 수 있는데, 크기가 큰 미세 대상물일수록 상기 수직 방향에 대하여 먼 위치에 위치하도록 분리할 수 있다.

[0024] 상기 제2채널(120)의 내부를 통해서 버퍼 용액(buffer, 완충 용액)이 상기 제1채널(110)로 합류한다. 상기 버퍼 용액은 외부로부터 어느 정도의 산이나 염기를 가했을 때, 영향을 크게 받지 않고 수소이온 농도(pH)를 일정하게 유지하는 용액을 의미한다. 본 실시예에서 상기 버퍼 용액은 상기 제1채널(110) 속을 흐르며 상기 미세 입자들을 운반 및 분리하는 역할을 동시에 수행한다. 물론 상기 버퍼 용액은 상기 미세 입자의 막 구조에 영향을 주지 않는 것이라면 그 종류가 제한되지 않는다. 상기 버퍼 용액은 예를 들어 인산완충 식염수(Phosphate buffer saline, PBS), 수크로오스를 포함하는 PBS 용액, 글라이신을 포함하는 PBS 용액 등이 사용될 수 있다.

[0025] 상기 출력 채널(130)은 상기 버퍼 용액과 합류된 상기 대상 용액에 포함되어 있는 미세 입자들이 크기에 따라 분류 되어 배출되는 배출구이다. 상기 출력 채널(130)은 경사부(130a), 수평부(130b) 및 배출부(131 내지 139)를 포함한다. 본 실시예에서 상기 경사부(130a)는 일측이 상기 제1채널(110)의 타측과 연결된다. 이 때 상기 경사부(130a)의 하부는 상기 제1벽면(111)으로부터 아래쪽으로 비스듬하게 연장되고, 상기 경사부(130a)의 상부는 상기 제2벽면(112)으로부터 위쪽으로 비스듬하게 연장된다. 즉, 상기 경사부(130a)에 의해 상기 출력 채널(130)은 상기 제1채널(110)보다 폭이 넓게 형성된다.

[0026] 상기 수평부(130b)는 일측이 상기 경사부(130a)의 타측 단부와 연결된다. 이 때, 상기 수평부(130b)의 아래쪽은 상기 경사부(130a)의 아래쪽과 연결되고, 상기 제1벽면(111)과 평행하게 상기 x축 방향으로 연장되고, 상기 수평부(130b)의 위쪽은 상기 경사부(130a)의 위쪽과 연결되고, 상기 제2벽면(112)과 평행하게 상기 x축 방향으로 연장된다. 즉, 상기 수평부(130b)는 폭이 확장된 제1채널(110)의 구조와 유사하다. 본 실시예에서 상기 수평부

(130b) 아래쪽과 위쪽은 서로 마주보고, 이 때 마주보며 이격된 길이는 2.1mm인 것을 예로 든다. 즉, 본 실시예에서 상기 출력 채널(130)의 폭은 상기 제1채널(110)의 폭보다 20배 이상 넓다. 그리고 본 실시예에서 상기 수평부(130b)의 연장된 길이는 1.0mm인 것을 예로 든다.

[0027] 상기 배출부(131 내지 139)는 상기 출력 채널(130)의 경사부(130a)와 수평부(130b)를 통해서 유동하는 미세입자들이 크기별로 분리되어 배출되는 부분이다. 상기 배출부(131 내지 139)는 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 교차하는 방향으로 복수 개가 형성된다. 본 실시예에서 상기 배출부(131 내지 139)는 상기 수평부(130b)의 위쪽과 연결되는 제1배출구(131)로부터 순차적으로 아래쪽으로 이격되어 형성되어 상기 수평부(130b)의 아래쪽과 연결되는 제9배출구(139)까지 아홉 개의 배출구가 형성되어 있는 것을 예로 든다. 하지만 본 발명은 이에 한정되지 않고 상기 배출구의 개수를 얼마든지 변경 가능하다.

[0028] 본 실시예에서 상기 경사부(130a)는 상기 제1채널(110)보다 상기 출력 채널(130)의 폭을 급격하게 넓게 함으로써, 상기 제1채널(110)의 조인 흐름 영역(113)을 통과하여 상기 출력 채널(130)로 이동하는 미세입자들이 크기에 따라 상하 방향(y축 방향)으로 효율적으로 분리될 수 있게 한다. 그리고 상기 수평부(130b)는 상기 경사부(130a)를 통과하면서 크기에 따라 분리된 미세입자들이 수평 방향(x축 방향)으로 진행하면서 안정적으로 제1배출구(131) 내지 제9배출구(139)를 통해 배출될 수 있도록 한다.

[0029] 본 실시예에서는 상기 배출부(131 내지 139)의 배출구 각각의 크기가 동일하게 형성된다. 즉, 상기 배출부(131 내지 139)의 배출구 각각은 적어도 가장 큰 미세 입자가 배출될 수 있는 크기가 되도록 하되, 모두 동일한 크기를 갖도록 형성된다. 하지만 본 발명은 이에 한정되지 않고 상기 배출부(131 내지 139)의 배출구 각각의 크기를 다르게 형성할 수도 있다. 즉, 상기 제1배출구(131)에서 상기 제9배출구(139)로 갈수록 크기가 작아지도록 형성할 수 있다.

[0030] 이는 상기 제1배출구(131)에서 상기 제9배출구(139)로 갈수록 크기가 작은 미세 입자들이 배출되는 것을 고려한 것이다. 이렇게 함으로써 크기가 커서 상기 제1배출구(131)쪽으로 배출되어야 하는 미세 입자가 상기 제9배출구(139)쪽으로 유동하더라도 배출되지 못하도록 하여 미세 입자 분리 과정에서 발생할 수 있는 예외적인 오류 발생을 차단할 수 있다. 본 실시예에서는 상기 제1배출구(131)쪽에서 크기가 큰 미세 입자가 배출되고, 상기 제9배출구(139)쪽에서 크기가 작은 미세 입자가 배출되기 때문에 상기 제1배출구(131)에서 상기 제9배출구(139) 방향으로 갈수록 배출구의 크기가 작아지는 것을 예로 들지만, 상기 제2채널(120)이 상기 제1채널(110)과 연통되는 위치에 따라 상기 배출구의 크기는 본 실시예와 달라질 수 있다.

[0031] 또한 상기 배출구들은 길이가 길이가 동일 한 것이 바람직하며, 이는 배출구로 나가기까지의 저항을 동일하게 해주기 위함이다. 만일 배출구들의 길이가 동일하지 않으면 저항이 적은 쪽으로 용액이 많이 빠져나가 예러 요인으로 작용할 수 있다.

[0032] 도 1 및 5를 참조하면, 도 5는 본 실시예에 따른 미세입자 분리장치(100)를 유동하는 미세 입자의 크기에 따라 조인 흐름 영역(113)과 출력 채널(130)의 수평부(130b)에서 미세 입자가 제1채널(110)의 제2벽면(112)으로부터 이격되어 있는 길이를 수치화한 시뮬레이션 결과 그래프이다. 조인 흐름 영역(L_p)(113) 미세 입자의 크기가 1마이크로미터보다 큰 경우 미세 입자들은 관성력이 입자 크기에 비례해서 작용하기 때문에 미세 입자의 크기가 클수록 버퍼 용액이 함유하는 제1채널(110)의 제1벽면(111)에 가까운 곳에 위치한다. 그리고 미세 입자들은 폭이 넓어지는 출력 채널(130)로 진입한 다음 배출부(131 내지 139)를 통해 빠져 나간다. 이러한 과정에서 미세 입자들은 소위 브라운 힘(Brownian force)에 의한 효과(F_b)보다 관성력에 크게 영향을 받기 때문에 크기가 커질수록 상기 제2벽면(112)으로부터 멀리 위치한다. 즉, 상기 버퍼 용액이 함유되는 제1벽면(111)에 가까운 부분에 위치하게 된다.

[0033] 반면에 미세 입자의 크기가 1마이크로미터보다 작은 경우 미세 입자들은 브라운 힘이 다른 힘보다 우세하게 작용한다. 즉 브라운 힘이 고려될 때 나노 입자의 크기가 작을수록 관성력보다 브라운 힘에 더 큰 영향을 받아서 나노 입자는 버퍼 용액이 함유하는 제1채널(110)의 제1벽면(111)에서 더 가까운 부분에 위치하게 된다. 즉, 미세 입자의 직경이 10마이크로미터에서 100나노미터로 감소함에 따라 미세 입자의 분리되는 위치가 달라지는 것으로 미루어 미세 입자의 분리 위치는 미세 입자의 크기에 크게 의존한다는 것을 알 수 있다. 특히 미세 입자의 크기가 1마이크로미터보다 작은 경우와 큰 경우는 입자의 배치 순서가 y축 방향으로 서로 다른 것을 알 수 있다.

[0034] 도 1 및 6을 참조하면, 도 6은 미세입자 분리장치(100)에 형광 염료를 사용하여 복수 개의 배출구를 통해 배출되는 미세 입자의 상대적인 비율을 시각적으로 확인하는 실험 결과이다. 본 실험은 형광 염료 폴리스티렌 입자

(샘플)를 사용한다. 이 때 미세 입자의 크기는 100, 200, 500 및 1000나노미터 크기의 입자를 증류수에 현탁 시키고 상기 제1채널(110)로 흘린다. 배율은 80 μ l / min이다. 본 실험에서는 파란색 염료를 사용하여 대상 용액의 흐름을 확인한다. 상기 형광 염료 폴리스티렌 입자는 제1배출구(131), 제2배출구(132) 및 제3배출구(133)를 주로 통과한다. 수치 비교를 위해 배출부(131 내지 139)통해 수집된 샘플의 형광 방출 또는 흡착의 강도 차이에 의해 미세 입자의 수를 정량화 한다. 상기 제1배출구(131)의 강도를 100%로 설정하고, (b)에서 보는 것과 같이 상대 강도를 계산한다. 이론적으로 시뮬레이션된 (c)의 결과와 실험적으로 검증된 결과를 비교하면 미세 입자의 분리 패턴의 유사성이 확인된다.

[0035] 도 1 및 7을 참조하면, 도 7은 미세입자 분리장치(100)를 이용하여 세포 외 소포를 포함하는 엑소좀을 분리한 결과를 나타내는 실험 그래프이다. 먼저 SW620 암 세포 배양액으로부터 나노 소포를 수집하고, 농축된 나노 소포 현탁액을 상기 미세입자 분리장치(100)의 제1채널(110)로 유입시킨다. 각 배출부(131 내지 139)로부터 배출되는 샘플을 동적 광산란(DLS) 방법을 사용하여 증발시켜 나노 입자 포집을 측정한다. 각 배출구에서 소포의 크기 차이는 (b)에서의 평균 직경을 비교하면, 제1배출구(131) 및 제2배출구(132)의 소포 크기는 대략 600나노미터 정도인 반면, 제7배출구(137) 내지 제9배출구(139)의 소포 직경은 약 300 내지 400나노미터이다. 따라서 상기 미세입자 분리장치(1000)는 나노 소포의 생물학적 샘플에도 적용될 수 있음을 알 수 있다.

[0036] 이하에서는 도 1에 따른 미세입자 분리장치(100)를 이용하여 미세입자를 분리하는 방법을 간략하게 설명한다.

[0037] 먼저 서로 다른 1마이크로미터 이하의 크기를 갖는 복수의 미세입자들을 포함하는 대상 용액을 제1채널(110) 내로 유동시킨다. 다음으로 상기 대상 용액이 유동하는 방향과 45°의 각도로 상기 제1채널(110)과 연통되어 있는 제2채널(120)을 통해서 버퍼 용액을 제1채널(110) 내로 합류시킨다. 물론 상기 제1채널과 연통되는 제2채널(120)의 각도는 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 평행한 각도인 0°를 초과하고, 상기 대상 용액이 유동하는 방향에 수직한 각도인 90° 미만이라면 변경이 가능하다. 이 때 상기 제1채널(110)에는 상기 제2채널(120)이 연통되는 제1벽면(111)으로부터 상기 제1벽면(111)과 마주보는 제2벽면(112) 방향으로 온도가 낮아지도록 온도 구배를 형성한다.

[0038] 다음으로 일측은 상기 제1채널(110)의 타측과 연통되고, 상기 제1채널(110)보다 넓은 채널 폭을 가지는 출력 채널(130)로 대상 용액을 유동시킨다. 이 때 상기 미세입자들은 상기 버퍼 용액이 합류되는 지점으로부터 상기 제1채널(110)이 상기 출력 채널(130)과 연통되는 부분까지의 조인 흐름 부분(113)을 통과하면서 폭이 넓은 출력 채널(130)의 경사부(130a)를 따라 이동하면서 크기에 따라 분리된다. 상기 경사부(130a)에서 분리된 미세입자들은 상기 출력 채널(130)의 수평부(130b)를 따라서 이동하여 제1배출구(131) 내지 제9배출구(139)를 통해 크기별로 분리 배출된다.

[0039] 본 발명은 도면에 도시된 실시예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 본 기술분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 다른 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허 청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

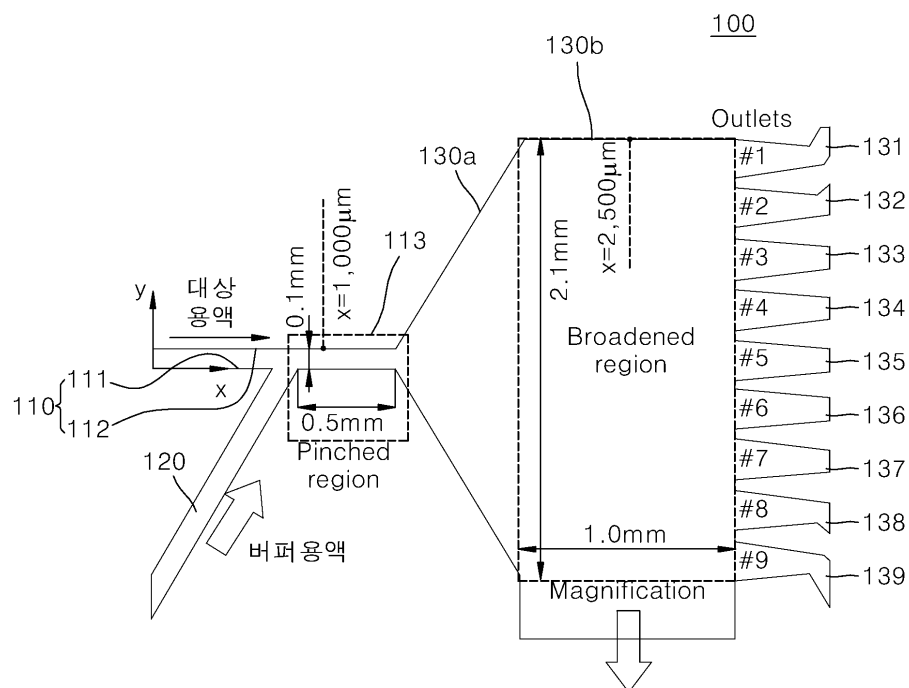
부호의 설명

[0040] 100: 미세입자 분리장치.
110: 제1채널
111: 제1벽면
112: 제2벽면
113: 조인 흐름 영역
120: 제2채널
130: 출력 채널
130a: 경사부
130b: 수평부
131: 제1배출구
132: 제2배출구

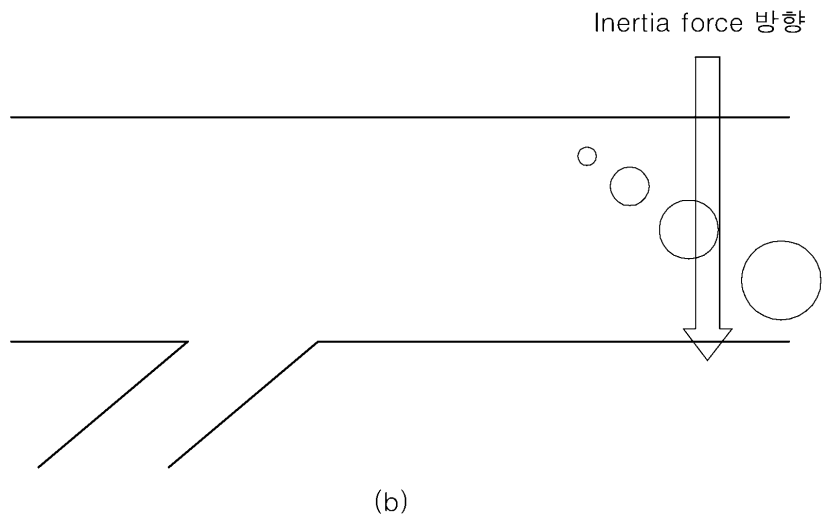
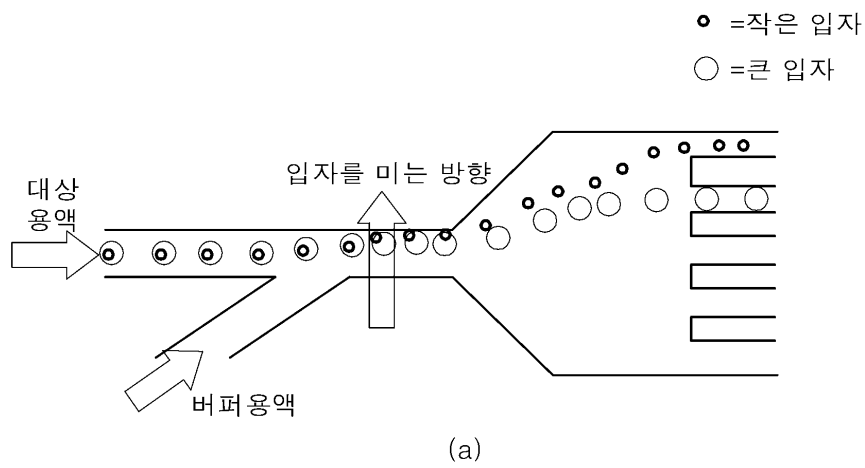
- 133: 제3배출구
- 134: 제4배출구
- 135: 제5배출구
- 136: 제6배출구
- 137: 제7배출구
- 138: 제8배출구
- 139: 제9배출구

도면

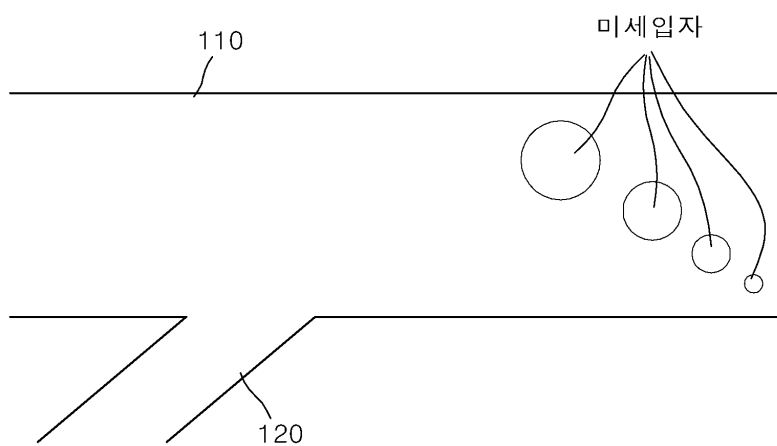
도면1



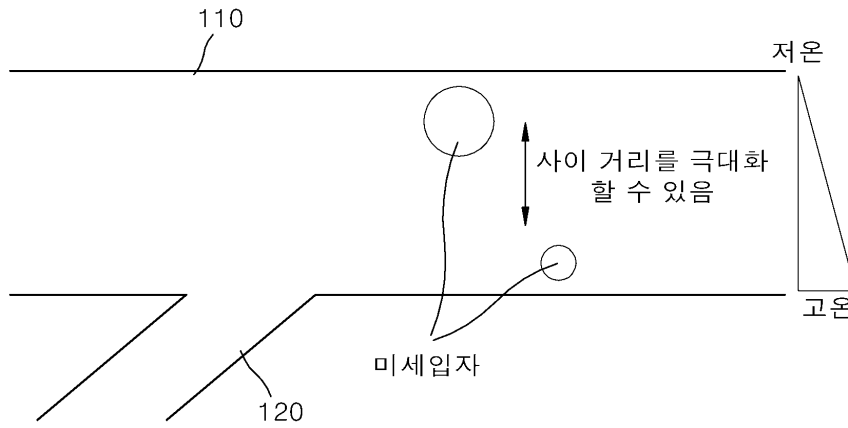
도면2



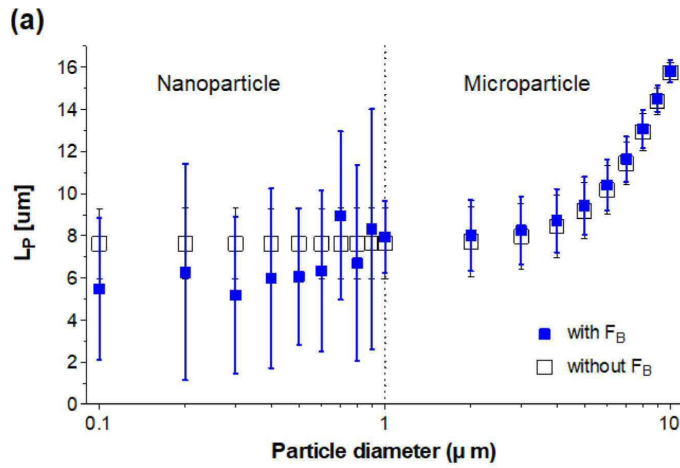
도면3



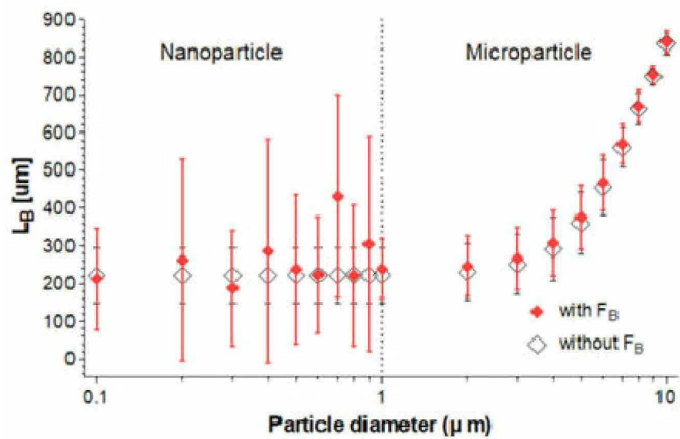
도면4



도면5

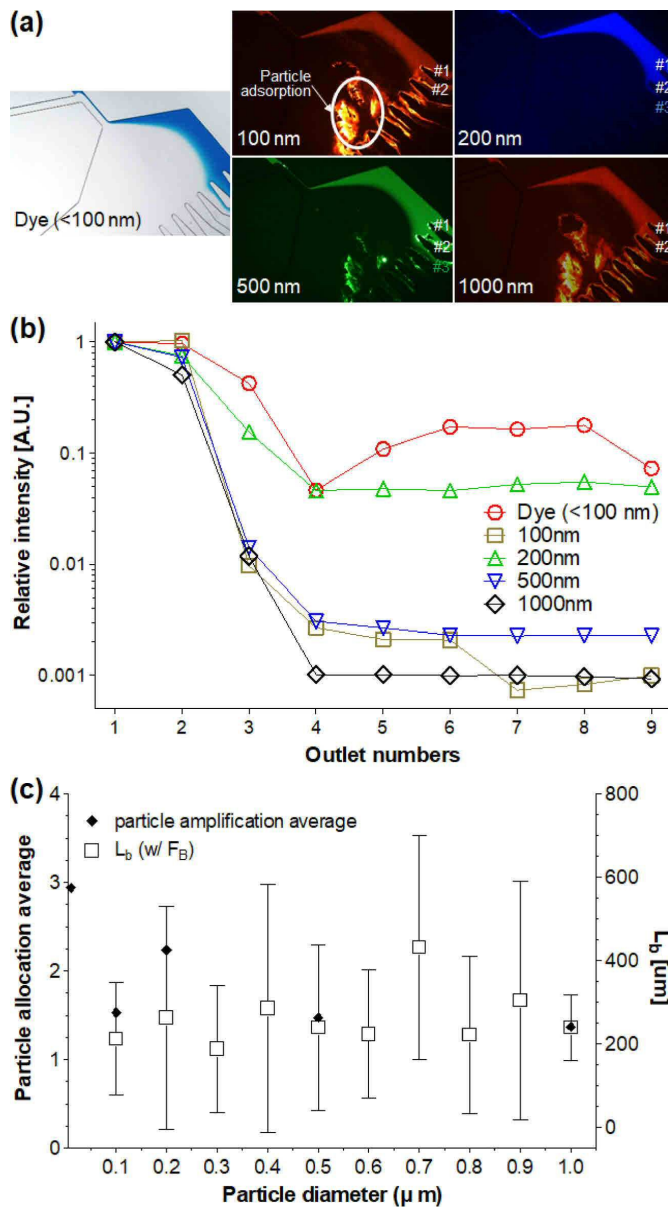


(a)

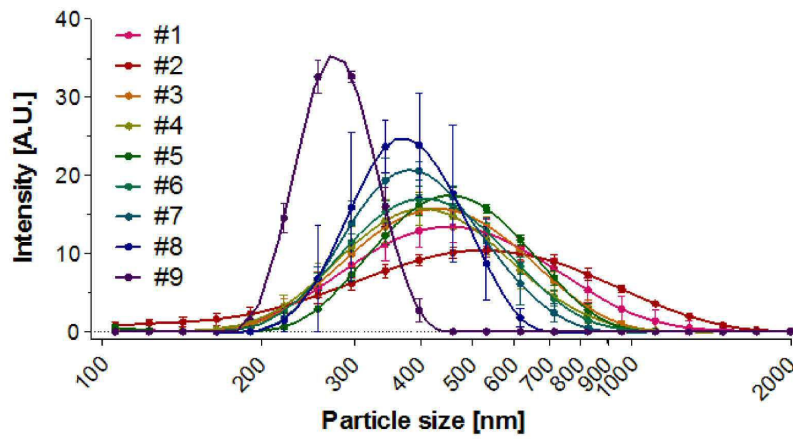


(b)

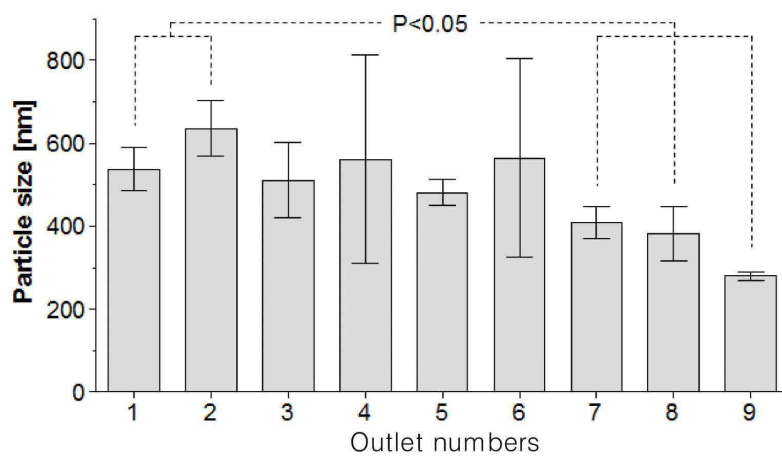
도면6



도면7



(a)



(b)