



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월30일

(11) 등록번호 10-2038774

(24) 등록일자 2019년10월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

B01L 3/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

B01L 3/502761 (2013.01)

B01L 3/50273 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0071972

(22) 출원일자 2018년06월22일

심사청구일자 2018년06월22일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020160021176 A*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 11 항

(73) 특허권자

울산과학기술원

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

(72) 발명자

강주현

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

정수현

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

(74) 대리인

특허법인 무한

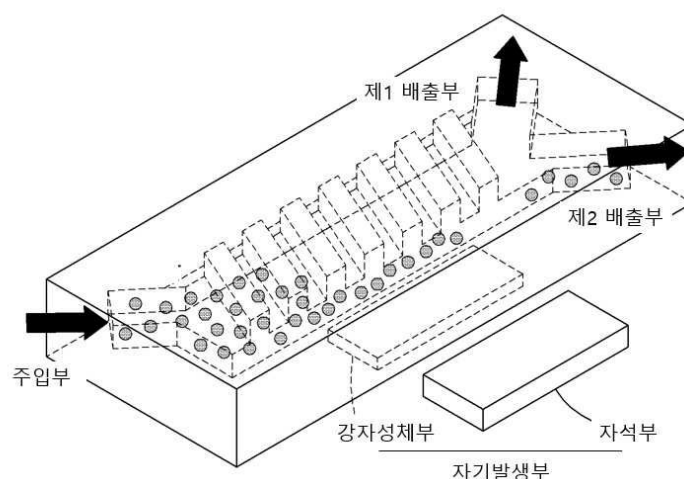
심사관 : 김민석

(54) 발명의 명칭 자성 입자 분리장치 및 그를 이용한 바이오 정보 분석 방법, 바이오 표적 물질 분석 장치

(57) 요약

본 발명은 새로운 개념의 자성 입자 분리장치에 관한 것으로, 본 발명의 일 측에 따르는 자성 입자 분리장치는, 일정 방향으로 기울어져 평행하게 반복 배열된 복수 개의 어레이가 형성된 미세유체 채널; 상기 미세유체 채널의 일 단부에 형성되는 주입부; 상기 미세유체 채널의 타 단부에 형성되는 제1 배출부 및 제2 배출부; 상기 미세유체 채널의 일 측부에 구비되어 상기 미세유체 채널의 적어도 일부 영역에 자기장을 발생시키는 자기 발생부;를 포함하고, 상기 주입부로 투입된 유체 및 자성 입자가 상기 미세유체 채널 내에서 회전류를 형성하며 자성 입자를 제2 배출부로 배출하는 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 35/0098 (2013.01)
B01L 2200/0652 (2013.01)
B01L 2300/0819 (2013.01)
B01L 2300/0848 (2013.01)
B01L 2300/0864 (2013.01)
B01L 2300/088 (2013.01)
B01L 2400/043 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

US20130086980 A1*
 KR1020090083655 A
 KR1020090088175 A
 KR1020110098266 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345269797
부처명	교육부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(교육부)
연구과제명	감염질환 조기진단을 위한 자기영동 기반 대용량 전혈 처리 바이오유체 소자 개발
기 여 율	1/1
주관기관	울산과학기술원
연구기간	2017.11.01 ~ 2018.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

유체의 진행 방향에 대하여 일정 방향으로 기울어져 평행하게 반복 배열된 복수 개의 어레이가 형성된 미세유체 채널;

상기 미세유체 채널의 일 단부에 형성되는 주입부;

상기 미세유체 채널의 타 단부에 형성되는 제1 배출부 및 제2 배출부;

상기 미세유체 채널의 일 측부에 구비되어 상기 미세유체 채널의 적어도 일부 영역에 자기장을 발생시키는 자기 발생부;를 포함하고,

상기 주입부로 투입된 유체 및 자성 입자가 상기 미세유체 채널 내에서 회전을 형성하며 자성 입자를 제2 배출부로 배출하는 것이고,

상기 복수 개의 어레이는, 각각 상기 미세유체 채널의 적어도 일 면에 음각 구조 또는 양각 구조로 형성되는 것이고,

상기 미세유체 채널을 통과하는 유체 및 자성 입자에 나선형 회전을 발생시키는 것인,
자성 입자 분리장치.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 복수 개의 어레이는,

각각 정사각형, 직사각형, 반원 또는 타원형태의 단면 형상을 가지는,

자성 입자 분리장치.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 복수 개의 어레이는,

각각 유체의 진행 방향에 대해 90도 미만의 각도로 기울어진 것인,

자성 입자 분리장치.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제1 배출부는, 상기 미세유체 채널의 상기 일 측부에 형성되고,
상기 제2 배출부는, 상기 미세유체 채널의 타 측부에 형성되는 것인,
자성 입자 분리장치.

청구항 7

제6항에 있어서,
상기 주입부로 주입된 자성 입자 중 70 % 이상의 입자는 상기 제2 배출부로 배출되는 것인,
자성 입자 분리장치.

청구항 8

제1항에 있어서,
상기 자기 발생부는,
철, 코발트, 니켈 및 그들의 합금으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 강자성체부; 및
자기에너지를 발생시키는 자석부;를 포함하는 것인,
자성 입자 분리장치.

청구항 9

제8항에 있어서,
상기 강자성체부 및 상기 자석부는,
상기 미세유체 채널의 유체의 진행 방향과 동일한 방향으로 평행하게 이격 형성되는 것인,
자성 입자 분리장치.

청구항 10

제1항에 있어서,
상기 미세유체 채널의 일 단부에서 타 단부까지의 길이는, 0.5 cm 내지 10 cm 인 것이고,
상기 미세유체 채널의 폭은, 0.001 cm 내지 3 cm인 것인,
자성 입자 분리장치.

청구항 11

제1항에 있어서,
상기 미세유체 채널을 통과하는 유체의 진행 방향 유속은, 0 mL/h 초과 100 mL/h 이하인 것인,
자성 입자 분리장치.

청구항 12

제1항, 제3항, 제4항, 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항의 자성 입자 분리장치를 이용하여,
체내에 포함된 표적 물질을 포획하는,
자성 입자를 이용한 바이오 정보 분석 방법.

청구항 13

제1항, 제3항, 제4항, 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항의 자성 입자 분리장치를 탑재한,
바이오 표적물질 분석 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 새로운 개념의 자성 입자 분리장치에 관한 것으로, 이는 일반적인 입자의 분석 기술 분야 외에도, 바이오 분야에 접목시켜 생물학적 정보를 분석하거나, 바이오 표적 물질을 수집하는 기술 분야에 적용 가능하다.

배경 기술

[0003] 오늘에서는, 자성 입자는 생화학 분석 및 진단에 있어서 유용하게 활용되는 대표적인 나노 입자 기술이다. 자성 입자 분리 및 포집 기술은, 바이오 분야에 있어서 높은 효율(감도 및 정밀도)로 바이오 정보를 분석할 수 있게 하고, 분석 프로토콜의 간이 자동화의 가능성을 향상시키기 위한 미래지향적 기술이기도 하다.

[0004] 많은 응용 분야에 있어서, 자성 입자는 항체, 렉틴, 뉴클레오티드 혹은 다른 바이오 반응성 분자와 같은 적합한 리간드 또는 수용체로 코팅되어 표적 물질들과 함께 혼합되는 방식으로 이용되고 있다.

[0006] 자성 입자의 분리 및 분석 기술에 있어서의 중요한 요소는, 표적 물질과 자성 입자 간의 유효한 혼합 기술에 관한 것이며, 또 다른 중요한 요소는 자성 입자의 효율적이고 신속한 분리 기술에 관한 것이다.

[0008] 최근에는 이러한 자성 입자의 분리 기술과 관련하여 마이크로 유체를 이용한 기술이 도입되었으며, 소형화되고 자동화되고 있는 생화학 분석 시스템에 있어서 큰 발전 가능성을 인정받고 있기도 하다.

[0010] 일측에서는 바이오 정보에 대한 신속한 분리와 검출을 수행할 수 있는 마이크로 유체 기반의 랩온어칩 기술이 주목받고 있다. 특히 자성 입자를 이용한 분리 기술이 접목된 랩온어칩은, 자성 입자 표면에 다양한 기능과 생체물질을 부착시킬 수 있기 때문에 자기력을 통한 표적 물질 포획에 용이하였다.

[0012] 하지만, 기존의 자성 입자는 자화율이 낮기 때문에 자성 입자가 마이크로 채널 내에서 자석과 먼 거리에 위치할 경우 낮은 자속밀도로 인해 분리가 어려운 문제가 있었다. 이는 소량의 시료를 사용하는 마이크로 칩 내에서 표적 물질 검출 효율을 크게 감소시켰고, 미세유체 채널을 작게 만들어야 하는 등으로 인해, 자성 입자의 처리량(throughput)이 매우 낮아지게 되는 한계점이 존재하였다. 또한 체외진단을 위해 사용되는 주요 시료 중 하나인 “혈액”에 포함된 적혈구, 백혈구 등의 다양한 세포와 단백질들, 이에 따른 높은 점도성은 혈액 내의 표적 물질에 적용할 경우 표적 물질의 포획 효율성을 더욱 떨어뜨렸다.

[0014] 이러한 이유 때문에 대부분의 혈액 이용 체외진단 기술에서 혈액을 희석시킨 후 진행하고 있었는데, 이는 소량의 표적 물질을 이용해야 하기 때문에 포획의 효율성이 감소되는 문제와, 시료 내 표적 물질의 농도를 측정하기 어려운 문제 및 진단 시간이 증가하게 되는 비효율의 문제 등이 발생하였고, 새로운 개념의 자성 입자 분리장치에 대한 수요가 존재하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명은 상술한 문제점을 해결하기 위해 제안한 것으로, 종래의 방식에 비해 보다 효율적으로 자성 입자를 분리해낼 수 있는 분리장치를 고안하고, 새로운 개념의 기울어진 어레이를 포함하는 미세유체 채널 구조를 도입하

여, 고효율 자성 입자 분석 기술을 제공하기 위함이다.

[0017] 또한, 본 발명은 이러한 분리장치를 바이오 기술 분야에 접목하여 보다 높은 수준의 바이오 정보를 분리 분석함으로써 궁극적으로는 고차원의 의료 기술을 제공하기 위함이다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명의 일 측에 따르는 자성 입자 분리장치는, 일정 방향으로 기울어져 평행하게 반복 배열된 복수 개의 어레이가 형성된 미세유체 채널; 상기 미세유체 채널의 일 단부에 형성되는 주입부; 상기 미세유체 채널의 타 단부에 형성되는 제1 배출부 및 제2 배출부; 상기 미세유체 채널의 일 측부에 구비되어 상기 미세유체 채널의 적어도 일부 영역에 자기장을 발생시키는 자기 발생부;를 포함하고, 상기 주입부로 투입된 유체 및 자성 입자가 상기 미세유체 채널 내에서 회전을 형성하며 자성 입자를 제2 배출부로 배출하는 것이다.

[0020] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 복수 개의 어레이는, 각각 상기 미세유체 채널의 적어도 일 면에 음각 구조 또는 양각 구조로 형성되는 것일 수 있다.

[0021] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 복수 개의 어레이는, 각각 정사각형, 직사각형, 반원 또는 타원 형태의 단면 형상을 가지는 것일 수 있다.

[0022] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 복수 개의 어레이는, 각각 유체의 진행 방향에 대해 90도 미만의 각도로 기울어진 것일 수 있다.

[0023] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 복수 개의 어레이는, 상기 미세유체 채널을 통과하는 유체 및 자성 입자에 나선형 회전을 발생시키는 것일 수 있다.

[0024] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 제1 배출부는, 상기 미세유체 채널의 상기 일 측부에 형성되고, 상기 제2 배출부는, 상기 미세유체 채널의 타 측부에 형성되는 것일 수 있다.

[0025] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 주입부로 주입된 자성 입자 중 90 % 이상의 입자는 상기 제2 배출부로 배출되는 것일 수 있다.

[0026] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 자기 발생부는, 철, 코발트, 니켈 및 그들의 합금으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 강자성체부; 및 자기에너지를 발생시키는 자석부;를 포함하는 것일 수 있다.

[0027] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 강자성체부 및 상기 자석부는, 상기 미세유체 채널의 유체의 진행 방향과 동일한 방향으로 평행하게 이격 형성되는 것일 수 있다.

[0028] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 미세유체 채널의 일 단부에서 타 단부까지의 길이는, 0.5 cm 내지 10 cm 인 것이고, 상기 미세유체 채널의 폭은, 0.001 cm 내지 3 cm인 것일 수 있다.

[0029] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 미세유체 채널을 통과하는 유체의 진행 방향 유속은, 0 mL/h 초과 100 mL/h 인 것일 수 있다.

[0031] 본 발명의 다른 일 측에 따르는 자성 입자를 이용한 바이오 정보 분석 방법은, 본 발명의 일 실시예에서 제공하는 자성 입자 분리장치를 이용하여, 체내에 포함된 표적 물질을 포획하는 것이다.

[0033] 본 발명의 또 다른 일 측에 따르는 바이오 표적물질 분석 장치는, 본 발명의 일 실시예에서 제공하는 자성 입자 분리장치를 탑재한 것이다.

발명의 효과

[0035] 본 발명에 따르는 자성 입자 분리장치는, 미세유체채널 기술을 이용하여 정밀하게 설계된 어레이 구조를 통해 채널 내의 유체 및 자성입자에 회전을 발생시킬 수 있다. 이 경우 자화율이 낮은 자성 입자까지도 채널을 이동하는 흐름을 직선 움직임에서 회전 움직임으로 유도할 수 있다. 이를 통해 자화율이 낮은 자성 입자 까지도 자기장이 낮은 부분에서 강한 부분으로 이동시켜 고효율로 자성 입자의 분리를 가능하게 할 수 있다.

[0036] 또한, 본 발명에 따르는 자성 입자 분리장치를 이용할 경우, 기존의 방법보다 더 느린 유속 및 빠른 속에서도 작은 자화율을 갖는 자성 나노 입자들을 분리할 수 있다. 자성 입자 분리 기술은 광범위한 분야에 활용되고 있기 때문에 다양한 적용 영역에서 커다란 파급효과를 기대할 수 있다.

[0037] 이러한 자성 입자 분리 기술은, 나노 입자 분석 기술에도 적용될 수 있지만, 특히 바이오 분야에 접목할 경우

다양한 응용이 가능해질 수 있다. 일 예로서, 혈액 내 표적 물질을 포획하는 등의 방법을 이용하여 높은 수준으로 바이오 정보를 분석 가능하게 될 것이며, 또 다른 바이오 표적 물질 분석 장치에 탑재되는 형태로 응용될 수도 있다.

도면의 간단한 설명

[0039]

도 1은, 본 발명의 일 실시예에 따르는 자성 입자 분리장치의 개략적인 구조를 나타내는 모식도이다.

도 2는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라서 미세유체 채널에 형성되는 유체의 유동을 개략적으로 나타내는 모식도이다.

도 3은, 본 발명의 일 실시예에 따르는 미세유체 채널 내에 발생한 유체 및 자성입자의 회전류로 인하여 자속밀도가 낮은 곳에 위치한 자성입자가 자속밀도가 높은 곳으로 이동되면서, 자기력에 의해 고효율로 분리되는 원리를 설명한 모식도이다.

도 4는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 변화되는 미세유체 채널의 구조를 파악할 수 있는, 다양한 각도의 미세유체 채널의 어레이가 형성된 자성 입자 분리장치의 어레이 부분 전자현미경 촬영 사진이다.

도 5는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 미세유체 채널 내에 형성되는 유체의 흐름에 대한 시뮬레이션 실험 결과이다.

도 6은, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 미세유체 채널 내에서 형성되는 유체의 흐름에 대한 촬영 결과이다.

도 7은, 미세유체 채널의 일 측에 자기 발생부가 존재할 때, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 미세유체 채널 내에 형성되는 자성 입자의 위치 변화에 대한 시뮬레이션 실험 결과이다.

도 8은, 미세유체 채널의 일 측에 자기 발생부의 존재 여부, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 자성 입자의 분리 효율을 측정한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 9는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 다양한 유속에서 측정되는 자성 입자의 분리 효율을 나타내는 그래프이다.

도 10은, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 바이오 표적물질 분석 장치에서 측정되는 세포 분리 효율을 나타내는 그래프이다.

도 11은, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 바이오 표적물질 분석 장치에서 측정되는 희석된 혈액 내의 세포 분리 효율을 나타내는 그래프이다.

도 12는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 바이오 표적물질 분석 장치에서 측정되는 희석되지 않은 혈액 내의 세포 분리 효율을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040]

이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 각 도면에 제시된 동일한 참조 부호는 동일한 부재를 나타낸다.

[0041]

아래 설명하는 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있다. 아래 설명하는 실시예들은 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 이들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0042]

실시예에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 실시예를 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성 요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성 요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0043]

다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미

를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

- [0044] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조 부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.
- [0046] 도 1은, 본 발명의 일 실시예에 따르는 자성 입자 분리장치의 개략적인 구조를 나타내는 모식도이다.
- [0047] 아래에서는 상술한 도 1 을 참조하면서, 본 발명의 일 측면에서 제공하는 자성 입자 분리장치에 대하여 그 구조 및 원리를 상세히 설명한다.
- [0049] 본 발명의 일 측에 따르는 자성 입자 분리장치는, 일정 방향으로 기울어져 평행하게 반복 배열된 복수 개의 어레이가 형성된 미세유체 채널; 상기 미세유체 채널의 일 단부에 형성되는 주입부; 상기 미세유체 채널의 타 단부에 형성되는 제1 배출부 및 제2 배출부; 상기 미세유체 채널의 일 측부에 구비되어 상기 미세유체 채널의 적어도 일부 영역에 자기장을 발생시키는 자기 발생부;를 포함하고, 상기 주입부로 투입된 유체 및 자성 입자가 상기 미세유체 채널 내에서 회전을 형성하며 자성 입자를 제2 배출부로 배출하는 것이다.
- [0050] 본 발명은 미세유체 채널 기술을 도입하여 자성 입자를 분리하는 장치를 제안하고, 그를 이용하여 보다 높은 효율로 자성 입자를 필터링하고, 나아가 다양한 미세 입자 분석 기술에 응용하기 위한 것이다.
- [0051] 본 발명에서 제안하는 자성 입자 분리장치는, 적어도 하나 이상의 주입부와, 적어도 두 개 이상의 배출부를 구비한다. 상기 주입부 및 배출부는 미세유체 채널로 연결되어 있다. 상기 배출부 중 적어도 하나는 자성 입자가 높은 효율로 분리되는 배출부이며, 그 외의 배출부는 일부 분리되지 못한 자성 입자가 흘러나가는 배출부일 수 있다. 그러나, 본 발명에서는 대부분의 자성 입자는 분리될 수 있기 때문에 흘러나가는 자성 입자의 비율은 대단히 낮는데, 이는 후술할 실험 결과로 입증된다.
- [0052] 본 발명에서는 미세유체 채널에 일정 방향으로 기울어져 평행하게 반복 배열된 복수 개의 어레이를 적용할 수 있다. 이와 같이 기울어진 어레이의 구조는, 미세유체 채널을 통과하는 유체 및 자성 입자에 일정 방향으로의 압력 차이를 발생시켜 나선 형태의 회전을 발생시킨다. 즉, 유체 및 자성 입자는 미세유체 채널 내에서 스크류 모양의 회전을 형성하면서 앞으로 유동하게 된다.
- [0053] 이와 같이 본 발명에서는 유체의 흐름에 있어서 회전을 가함으로써, 유체 내에 포함된 자성 입자를 고효율로 포집하고 분리해낼 수 있다. 종래에는 유체의 속도, 자성 입자의 자화력과 자기장을 포함하는 자기 발생부 간의 거리나 자기장의 세기 등에 의해서, 효과적으로 자성 입자를 분리해내기 어려운 문제가 존재하였다. 그러나 본 발명에서는 일정 각도로 기울어진 어레이를 미세유체 채널 내에 도입함으로써 회전을 발생시키고, 자성 입자가 나선 모양으로 유체와 함께 회전하는 과정에서, 자기 발생부에 가까운 쪽을 지날 때 강한 자기장의 영향을 받아 높은 확률로 한 방향으로 쏠리게 되고, 이러한 자성 입자는 손쉽게 그대로 분리 포집 가능하게 될 수 있다.
- [0054] 상술한 일 실시예에서는 제1 배출부 및 제2 배출부를 포함할 수 있다고 기재하였으나, 본 발명의 자성 입자 분리장치는 입자의 종류, 유체의 종류나 용도 등을 다양하게 고려하여 추가적인 주입부와 배출부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 자성 입자 분리장치는 제2, 제3 주입부 또는 제3, 제4 배출부 등을 더 포함하도록 설계될 수 있다.
- [0056] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 복수 개의 어레이는, 각각 상기 미세유체 채널의 적어도 일 면에 음각 구조 또는 양각 구조로 형성되는 것일 수 있다.
- [0057] 상기 복수 개의 어레이는 미세유체 채널 내에서 압력 차이를 발생시킬 수 있는 구조로 디자인되면 족하며, 본 발명에서 그 구조를 특별히 한정하지는 않는다. 일 예로서, 상기 복수 개의 어레이는 미세유체 채널 안쪽을 향하여 볼록한 양각 구조로 형성될 수도 있고, 미세유체 채널 바깥쪽을 향하여 오목한 음각 구조로 형성될 수도 있다. 본 발명의 도면 등에서는 일 예로서, 바깥쪽을 향하여 오목하게 형성된 음각 구조를 전제하고 도면을 작성하였지만, 본 발명에서 제안하는 어레이가 음각 구조에 한정되는 것은 아니다.
- [0059] 미세유체 채널 내에서, 미세유체 채널이 형성된 공간을 기준으로 외부로 향해서 움푹하게 패인 구조를 반복적으로 설계할 경우, 압력 차이가 발생하게 된다. 본 발명에서는 이러한 압력 차이를 이용하여 상술한 유체 및 자성 입자의 회전을 발생시킬 수 있다.

- [0060] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 복수 개의 어레이는, 각각 정사각형, 직사각형 또는 반원, 타원 형태의 단면 형상을 가지는 것일 수 있다.
- [0061] 상기 복수 개의 어레이는, 미세유체 채널 내에서 회전류를 발생시킬 수 있는 구조라면 본 발명에서 그 형태를 특별하게 제한하지 않는다. 일 예로서, 상기 어레이는 그 단면이 삼각형 모양 또는 원 모양 등 다양한 형태로 설계될 수 있다. 다만, 일 예로서, 규칙적으로 균등한 압력 차이를 형성하기 위해서 정사각형 또는 직사각형의 단면 형상, 혹은 곡면을 포함하는 반원이나 타원 형태의 단면 형상을 가지도록 설계될 수도 있다.
- [0063] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 복수 개의 어레이는, 각각 유체의 진행 방향에 대해 90도 미만의 각도로 기울어진 것일 수 있다.
- [0064] 본 발명에서, 상기 복수 개의 어레이의 유체의 진행 방향에 대한 기울어진 각도는 회전류를 발생시키는 중요한 요소일 수 있다. 결국 안정적인 회전류가 형성이 되어야 자성 입자의 분리 효율이 올라가는 것이기 때문이다.
- [0065] 이 때, 상기 복수 개의 어레이는 유체의 진행 방향에 대하여 수직인 90도 각도로 형성될 경우, 유체의 유동 방향에 영향을 미치는 압력 차이가 형성되지 않는다. 상기 복수 개의 어레이가 유체의 진행 방향에 대하여 90도 미만의 각도로 기울어져 형성될 경우에만, 유체의 유동 방향에 회전력을 발생시키게 되고, 최종적으로 나선 형태의 유체 및 자성 입자의 유동 흐름이 형성되는 것이다.
- [0066] 일 예에서, 상기 기울어진 각도는 바람직하게는, 45도 이상 90도 미만인 것일 수 있다. 다른 일 예에서, 상기 기울어진 각도는 보다 바람직하게는, 60도 이상 90도 미만인 것일 수 있다.
- [0068] 도 2는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라서 미세유체 채널에 형성되는 유체의 유동을 개략적으로 나타내는 모식도이다.
- [0069] 도 2(a)는, 미세유체 채널에 어레이가 형성되지 않은 비교예이며, 도 2(b)는 미세유체 채널에 유체의 진행 방향에 대하여 수직인 90도 각도로 어레이가 형성된 경우의 비교예이고, 도 2(c)는 본 발명의 일 실시예에 따라 유체의 진행 방향에 대하여 90도 미만의 각도로 기울어져 형성될 경우에 나타나는 유체의 유동 흐름을 나타내고 있다.
- [0070] 도 2(a) 및 도 2(b)를 통해 어레이의 유무 및 기울어진 각도에 따라 그 효과가 달라지는 개념을 이해할 수 있다.
- [0072] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 복수 개의 어레이는, 상기 미세유체 채널을 통과하는 유체 및 자성 입자에 나선형 회전력을 발생시키는 것일 수 있다.
- [0074] 도 3은, 본 발명의 일 실시예에 따르는 미세유체 채널 내에 발생한 유체 및 자성입자의 회전류로 인하여 자속밀도가 낮은 곳에 위치한 자성입자가 자속밀도가 높은 곳으로 이동되면서, 자기력에 의해 고효율로 분리되는 원리를 설명한 모식도이다.
- [0075] 도 3과 같이, 미세유체 채널을 통과하는 유체 및 자성입자에 회전류가 형성될 경우, 미세유체 채널의 일 측에 형성된 자기 발생부 쪽으로 자성입자가 회전하는 과정에서, 자성입자는 강한 자기장에 노출되게 되어 자기 발생부 측으로 쏠리게 된다. 즉, 본 발명의 미세유체 채널 내 형성되는 회전류는, 자기 발생부로부터 멀리 떨어져 약한 자기장 영역에 있는 자성 입자를, 가까이 끌어와서 강한 자기장 영역에 노출시키는 역할을 할 수 있다.
- [0077] 본 발명자는, 다양한 형태의 어레이를 포함하는 미세유체 채널을 시제품으로 제작하고 자성 입자를 통과시키면서 이러한 결과를 얻어내고, 본 발명의 일 측에서 제공하는 자성 입자 분리 장치를 발명하였다. 아래에는, 본 발명자가 제작하고 실험하는 과정에서 이용한 다양한 각도의 어레이가 형성된 미세유체 채널의 구현 제품의 어레이 부분 사진을 첨부한다.
- [0078] 도 4는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 변화되는 미세유체 채널의 구조를 파악할 수 있는, 다양한 각도의 미세유체 채널의 어레이가 형성된 자성 입자 분리장치의 어레이 부분 전자현미경 촬영 사진이다.
- [0080] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 제1 배출부는, 상기 미세유체 채널의 상기 일 측부에 형성되고, 상기 제2 배출부는, 상기 미세유체 채널의 타 측부에 형성되는 것일 수 있다.
- [0081] 상기 제2 배출부는, 자기 발생부에 의해 미세유체 채널을 통과하면서 한 쪽으로 쏠린 자성 입자를 그대로 배출하는 역할을 수행한다. 따라서, 상기 제2 배출부는 상기 미세유체 채널을 기준하여 자기 발생부가 형성된 방향

쪽에 형성될 경우 높은 효율로 자성 입자를 포집 분리할 수 있다. 자기 발생부가 형성된 방향과 가까운 쪽에는 강한 자기장이 형성되어 그 쪽으로 자성 입자의 쏠림 현상이 발생할 수 있기 때문이다.

- [0083] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 주입부로 주입된 자성 입자 중 90 % 이상의 입자는 상기 제2 배출부로 배출되는 것일 수 있다.
- [0084] 상기 자성 입자의 분리 효율은, 유체의 유속, 자성 입자의 자화력, 자기장의 세기 등에 따라서 좌우되는 요소일 수 있으나, 유체에 회전력이 가해져 나선형 유체의 흐름이 형성될 경우, 최소한 70 % 이상의 자성 입자의 분리를 의도할 수 있다. 본 발명의 자성 입자 분리 장치의 바람직한 설계에 따르면, 상기 자성 입자의 분리는 1.5 mL/h이상의 유속에서도 90 % 이상으로 구현될 수 있다.
- [0086] 도 5는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 미세유체 채널 내에 형성되는 유체의 흐름에 대한 시뮬레이션 실험 결과이다.
- [0087] 도 5(a)는, 미세유체 채널 내에 유체의 진행 방향에 수직으로 형성된 어레이가 형성된 경우이며, 도 5(b)는 본 발명의 일 실시예에 따라 미세유체 채널 내에 유체의 진행 방향에 90도 미만의 각도로 기울어져 형성된 어레이가 형성된 경우의 미세유체 채널의 구조 및 그로부터 발생하는 유체의 흐름을 평면에서 도시하고 있다.
- [0088] 도 5(c)는, 미세유체 채널에 어레이가 형성되지 않은 경우의 미세유체 채널의 유체의 흐름을 나타내는 평면도이며, 도 5(d)는, 미세유체 채널에 유체의 진행방향에 수직으로 형성된 어레이가 형성된 경우의 미세유체 채널의 유체의 흐름을 나타내는 평면도이며, 도 5(e)는, 본 발명의 일 실시예에 따라 미세유체 채널 내에 유체의 진행 방향에 90도 미만의 각도로 기울어져 형성된 어레이가 형성된 경우의 미세유체 채널의 유체의 흐름을 나타내는 평면도이다.
- [0089] 도 5에서는, 미세유체 채널 내에 형성된 어레이의 형태에 따른 유체의 흐름에 대한 시뮬레이션을 나타내었다. 유체의 진행 방향 대비 수직으로 형성된 어레이가 일 면에 형성된 미세유체 채널에서는 유체는 유입구에서 배출구 방향으로 직선으로 이동하였다. 반면에, 유체의 진행방향 대비 90도 미만의 각도로 반복되는 기울어진 어레이가 일 면에 형성된 미세유체 채널 내에 흐르는 유체의 경우에는 압력 구배가 형성되었다. 형성된 압력 구배에 의해, 유체는 유입구에서 배출구로 회전을 하며 이동하게 됨을 확인하였다.
- [0090] 시뮬레이션 결과에서 유체의 흐름의 단면을 보았을 때, 유체의 진행방향 대비 수직으로 형성된 어레이나, 어레이 자체가 형성되지 않은 미세유체 채널에서는 유체가 직선으로 유동 흐름을 형성하는 것을 확인할 수 있다. 반면에, 유체의 진행방향 대비 90도 미만의 각도로 반복되는 기울어진 어레이가 일 면에 형성된 미세유체 채널 내에서는 유체가 회전함에 따라 8.17 ± 0.08 ° 로 기울어져 흐른다는 것을 확인할 수 있다.
- [0092] 도 6은, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 미세유체 채널 내에서 형성되는 유체의 흐름에 대한 촬영 결과이다.
- [0093] 도 6(a)는 미세유체 채널에 어레이가 형성되지 않은 경우의 미세유체 채널의 유체의 흐름을 촬영한 평면도이며, 도 6(b)는, 미세유체 채널에 유체의 진행방향에 수직으로 형성된 어레이가 형성된 경우의 미세유체 채널의 유체의 흐름을 촬영한 평면도이며, 도 6(c)는, 본 발명의 일 실시예에 따라 미세유체 채널 내에 유체의 진행 방향에 90도 미만의 각도로 기울어져 형성된 어레이가 형성된 경우의 미세유체 채널의 유체의 흐름을 촬영한 평면도이다.
- [0094] 도 6에 나타난 사진을 통해, 실제 시제품을 통하여 구현한 결과도, 시뮬레이션과 동일하게 구현되는 것을 확인할 수 있다.
- [0096] 상기 미세유체 채널에 형성된 미세구조체 형태에 따른 자성입자의 위치 변화를 시뮬레이션을 통해 나타내 보았다.
- [0097] 도 7은, 미세유체 채널의 일 측에 자기 발생부가 존재할 때, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 미세유체 채널 내에 형성되는 자성 입자의 위치 변화에 대한 시뮬레이션 실험 결과이다.
- [0098] 도 7(a)는 미세유체 채널 내 반복되는 기울어진 어레이가 형성된 경우이며, 도 7(b)는, 미세유체 채널 내 반복되는 유체의 진행 방향에 수직인 어레이가 형성되거나 어레이가 형성되지 않은 경우를 나타내고 있다.
- [0099] $y=0$ 의 위치에 강자성체가 존재할 때, 강자성체와 660 μm 떨어진 곳에 존재하는 자성입자가 2 mL/hour의 유속의 유체 내에서 변화하는 위치 값을 0.003 초 간격으로 도출하였다. 본 발명의 일 실시예에 따라 유체의 진행방향 대비 90도 미만의 각도로 기울어진 어레이가 채널의 일 면에 형성된 경우, 자성입자는 채널 길이가 5000 μm

이전에 강자성체가 존재하는 $y=0$ 까지 도달하였다. 반면 본 발명의 비교예로서, 채널의 벽면에 유체의 진행방향 대비 수직으로 형성된 어레이가 있는 경우 또는 어레이 자체가 형성되지 않은 경우에는, 동일한 채널 길이 내에서 자성입자가 강자성체에 의해서 분리되지 못함을 확인하였다

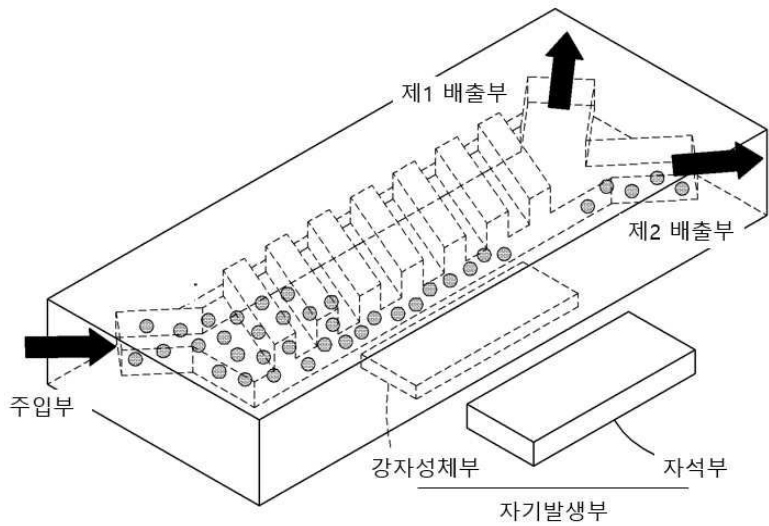
- [0101] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 자기 발생부는, 철, 코발트, 니켈 및 그들의 합금으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 강자성체부; 및 자기에너지를 발생시키는 자석부;를 포함하는 것일 수 있다.
- [0102] 본 발명의 자기 발생부는, 강자성체 및 자기 에너지원인 자석부를 도입함으로써 미세유체 채널 내의 적어도 일 영역에 자기장을 형성할 수 있다.
- [0103] 상기 강자성체부는, 강자성체 물질을 포함할 수 있으며, 본 발명에서 강자성체의 물질 종류를 특별히 제한하지는 않으나, 일 예로서 상기 강자성체는 철, 코발트, 니켈 및 그들의 합금을 포함하는 것일 수 있다.
- [0104] 또한, 상기 자기 발생부에 도입되는 자기 에너지원인 자석부는, 자기장을 발생시킬 수 있는 자석을 포함하는 것이라면, 그 종류를 특별히 제한하지 아니하며, 일반적인 자석뿐 아니라, 일 예로서, 하나 이상의 영구자석, 전자석 등을 포함하도록 형성된 것일 수 있다.
- [0106] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 강자성체부 및 상기 자석부는, 상기 미세유체 채널의 유체의 진행 방향과 동일한 방향으로 평행하게 이격 형성되는 것일 수 있다.
- [0107] 본 발명에서 상기 강자성체부 및 자석부가 상기 미세유체 채널의 유체의 진행 방향과 동일한 방향으로 평행하게 이격 형성될 경우, 자기장은 미세유체 채널의 유체의 진행 방향에 수직한 방향으로 형성될 수 있다. 이 경우, 미세유체 채널 내에 안정적이고 강한 자기장 영역을 형성함으로써 보다 높은 효율로 자성 입자의 포집이 가능해지는 효과를 기대할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 미세유체 채널의 일 단부에서 타 단부까지의 길이는, 0.5 cm 내지 10 cm 인 것이고, 상기 미세유체 채널의 폭은, 0.001 cm 내지 3 cm 인 것일 수 있다.
- [0110] 상기 채널의 길이와 폭은 자성입자를 이용하고자 하는 분야에 따라 다양하게 설계 변경될 수 있다. 다만, 바이오 분야에 있어서 필요한 미세입자 분리에 이용될 경우, 채널의 길이와 폭은 수십 μm 내지 수십 cm 사이즈 크기로 형성될 수 있다.
- [0112] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 미세유체 채널을 통과하는 유체의 진행 방향 유속은, 0 mL/h 초과 2.0 mL/h 인 것일 수 있다.
- [0113] 일반적으로 유체의 유속이 빠를수록 입자의 분리 효율은 떨어지게 된다. 통상적으로 이용되는 미세유체 채널을 이용한 자성 입자 분리 장치들은 그 분리 효율이 낮은 점을 감안하여, 유체의 유속을 느리게 설정하곤 한다. 유체의 유속이 1.2 mL/h 만 되어도 자성 입자의 분리 효율은 큰 폭으로 저하되어 산업에 적용하기에 어려움이 있었기 때문이다.
- [0114] 그러나, 본 발명에서 제공하는 자성 입자 분리 장치는, 유체의 유속이 1.2 mL/h 이상으로 설정되더라도, 매우 높은 효율로 자성 입자를 분리 포집할 수 있다. 이러한 결과는 후술할 실험 데이터를 통해 입증되고 있다.
- [0116] 본 발명의 다른 일 측에 따르는 자성 입자를 이용한 바이오 정보 분석 방법은, 본 발명의 일 실시예에서 제공하는 자성 입자 분리장치를 이용하여, 체내에 포함된 표적 물질을 포획하는 것이다.
- [0118] 본 발명의 또 다른 일 측에 따르는 바이오 표적물질 분석 장치는, 본 발명의 일 실시예에서 제공하는 자성 입자 분리장치를 탑재한 것이다.
- [0120] 도 8은, 미세유체 채널의 일 측에 자기발생부의 존재 여부, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 자성 입자의 분리 효율을 측정한 결과를 나타내는 그래프이다.
- [0121] 도 8에 나타난 실험을 통해 상기 미세유체 채널에 형성된 어레이의 형태와 자기 발생부의 존재에 따른 자성 입자의 분리 효율을 비교하였다.
- [0122] 1.2 mL/hour의 유속으로 자성입자를 포함하는 유체를 주입하였을 때, 본 발명의 일 실시예에 따라 유체의 진행 방향 대비 90도 미만의 각도로 반복되는 기울어진 어레이가 형성된 경우 100 %의 자성입자가 자기장에 의해서 분리되었다. 반면 어레이가 형성되지 않았거나, 자기 발생부를 구비하지 않거나 두 구조가 모두 구비되지 않을 경우, 1.2 mL/hour의 유속에서 각각 61.6 %, 6.2 %, 0.9 %로 상대적으로 상용화하기 어려운 수준의 낮은 분리 효율로 자성입자가 분리 되었다.

- [0124] 도 9는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 다양한 유속에서 측정되는 자성 입자의 분리 효율을 나타내는 그래프이다.
- [0125] 도 9에 나타난 실험에서는, 상기 미세유체칩의 미세유체 채널 일 면에 형성된 어레이의 유무 및 형성 각도에 따라 자성 입자의 분리 효율을 비교하였다.
- [0126] 1.6 mL/hour의 유속으로 자성입자를 포함하는 유체를 주입하였을 때, 본 발명의 일 실시예에 따라 유체의 진행 방향 대비 90도 미만의 각도로 기울어진 어레이가 형성된 경우 95.5 %의 자성입자가 자기장에 의해 분리되었다. 반면, 본 발명의 비교예로서 미세유체 채널에 유체의 진행방향 대비 수직으로 배열된 어레이가 형성되거나, 어레이 자체가 형성되지 않을 경우, 1.6 mL/hour의 유속에서 각각 61.9 %와 55.7 %의 비교적 낮은 분리 효율로 자성입자가 분리되었다.
- [0127] 상기 실험 예는 본 발명에 의한 효과를 보여주기 위한 실험 예 중에 하나일 뿐이며, 본 발명의 일 측에 따르면 미세유체 채널의 구조와 크기를 더 최적화함으로써 더 빠른 유속에서도 보다 높은 분리 효율을 구현할 수 있다.
- [0129] 도 10은, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 바이오 표적물질 분석 장치에서 측정되는 세포 분리 효율을 나타내는 그래프이다.
- [0130] 도 10에 나타난 실험에서는, 상기 미세유체 채널에 자성 입자와 결합된 세포를 유체와 함께 주입하고 미세유체 채널에 형성된 어레이의 기울어진 각도에 따른 세포의 분리 효율성을 측정하였다.
- [0131] 1.4 mL/hour의 유속으로 세포가 결합된 자성 입자를 포함하는 유체를 주입하였을 때, 본 발명의 일 실시예에 따라 유체의 진행방향 대비 90도 미만의 각도로 기울어진 어레이가 채널의 일 면에 형성된 경우, 97.7 %의 세포가 자기장에 의해 분리되었다. 반면 본 발명의 비교예로서, 채널의 벽면에 유체의 진행방향 대비 수직으로 형성된 어레이가 있는 경우 또는 어레이 자체가 형성되지 않은 경우에는, 1.4 mL/hour의 유속에서 71.7 %로 세포 분리 효율이 감소되었다.
- [0133] 도 11은, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 바이오 표적물질 분석 장치에서 측정되는 희석된 혈액 내의 세포 분리 효율을 나타내는 그래프이다.
- [0134] 도 11에 나타난 실험에서는, 상기 미세유체 채널에 자성 입자와 결합된 세포를 희석된 혈액 (10% 농도의 혈액)과 함께 주입하여 도 10에서와 같은 실험을 수행하였다.
- [0135] 1.4 mL/hour의 유속으로 세포가 결합된 자성 입자를 포함하는 희석된 혈액을 주입하였을 때, 본 발명의 일 실시예에 따라 유체의 진행방향 대비 90도 미만의 각도로 기울어진 어레이가 채널의 일 면에 형성된 경우, 98 %의 세포가 자기장에 의해 분리되었다. 반면 본 발명의 비교예로서, 채널의 벽면에 유체의 진행방향 대비 수직으로 형성된 어레이가 있는 경우 또는 어레이 자체가 형성되지 않은 경우에는, 1.4 mL/hour의 유속에서 46.15 %, 22.34 %로 세포 분리 효율이 감소되었다.
- [0137] 도 12는, 미세유체 채널에 형성된 어레이의 유무 및 어레이의 형성 각도에 따라 바이오 표적물질 분석 장치에서 측정되는 희석되지 않은 혈액 내의 세포 분리 효율을 나타내는 그래프이다.
- [0138] 도 12에 나타난 실험에서는, 상기 미세유체 채널 내에 자성 입자와 결합된 세포를 희석되지 않은 혈액과 함께 주입하여 도 10에서와 같은 실험을 수행하였다.
- [0139] 0.6 mL/hour의 유속으로 세포가 결합된 자성입자를 포함하는 희석되지 않은 혈액을 주입하였을 때, 본 발명의 일 실시예에 따라 유체의 진행방향 대비 90도 미만의 각도로 기울어진 어레이가 채널의 일 면에 형성된 경우, 91.68 %의 세포가 자기장에 의해 분리되었다. 반면 본 발명의 비교예로서, 채널의 벽면에 유체의 진행방향 대비 수직으로 형성된 어레이가 있는 경우 또는 어레이 자체가 형성되지 않은 경우에는, 0.6 mL/hour의 유속에서 27.72 %, 23.98 %로 세포 분리 효율이 감소되었다.
- [0141] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기의 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.
- [0142] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한

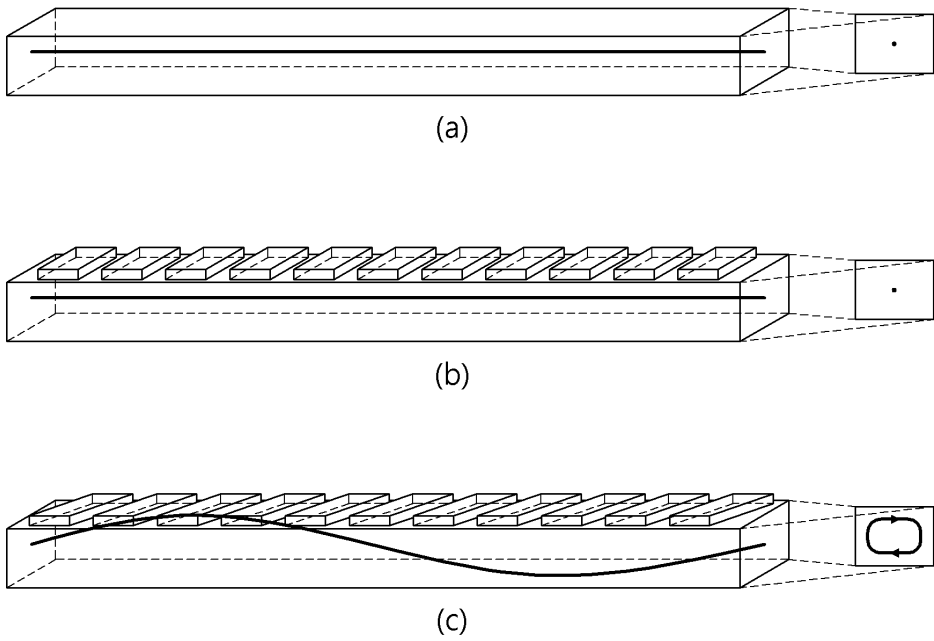
다.

도면

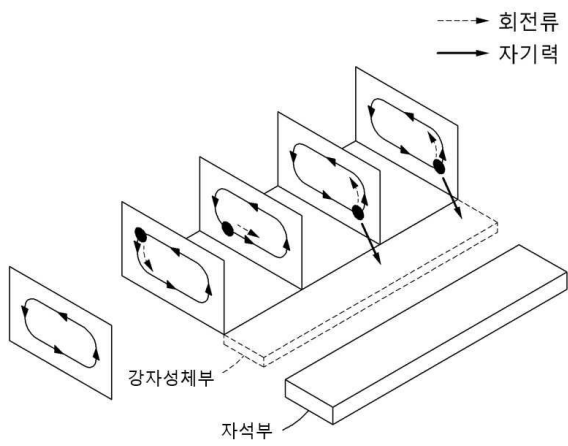
도면1



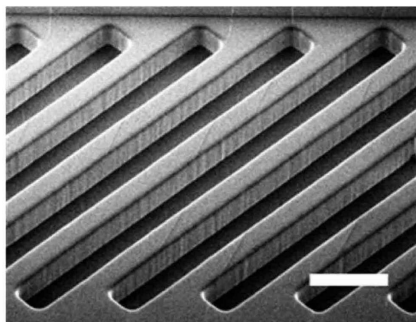
도면2



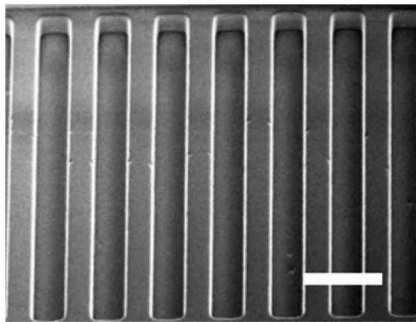
도면3



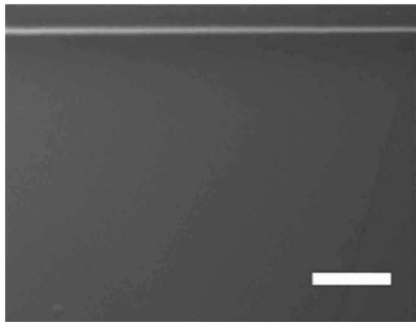
도면4



(a)

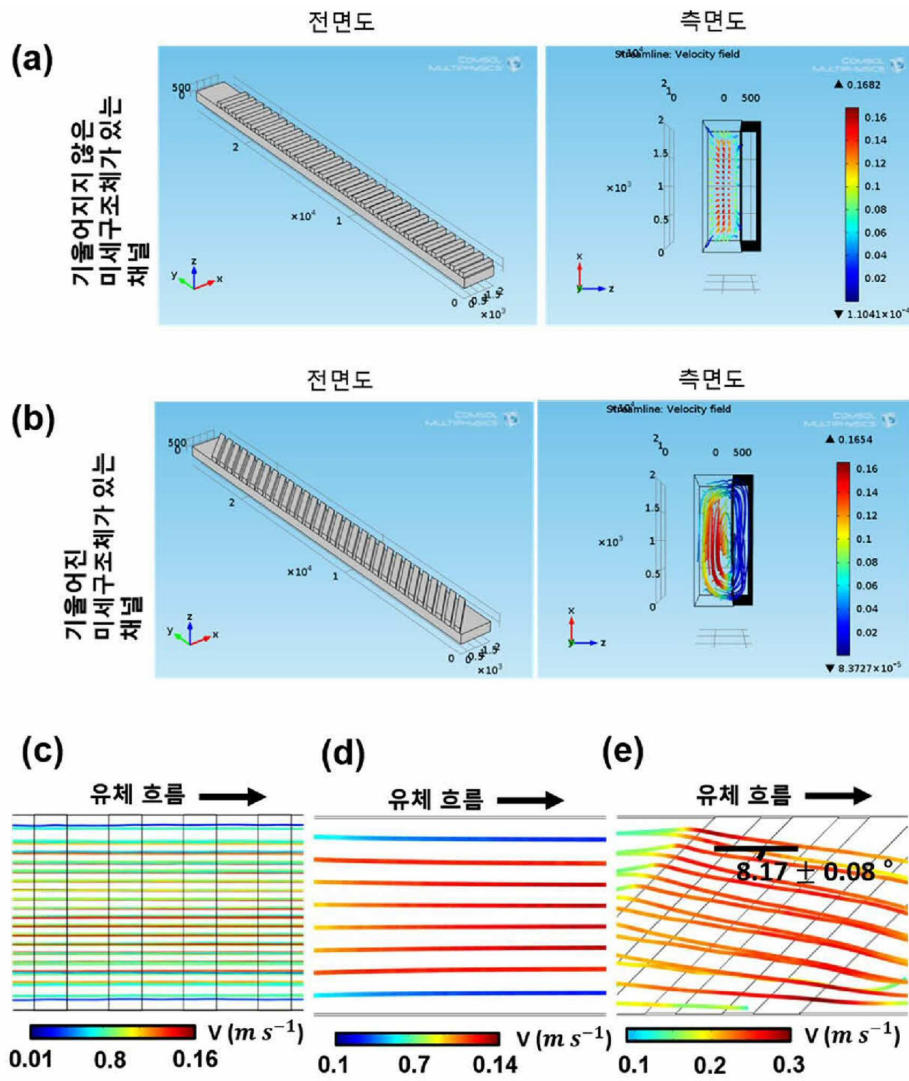


(b)

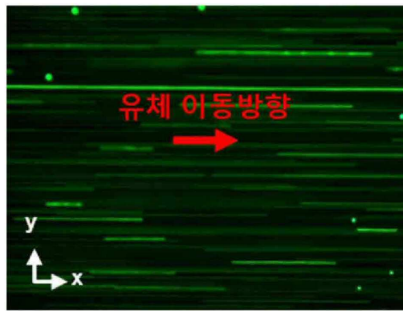


(c)

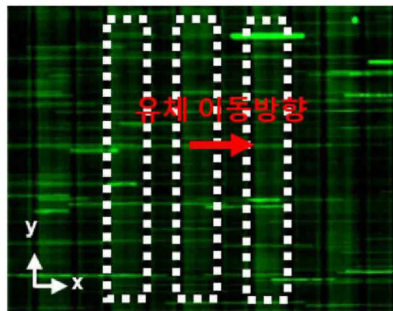
도면5



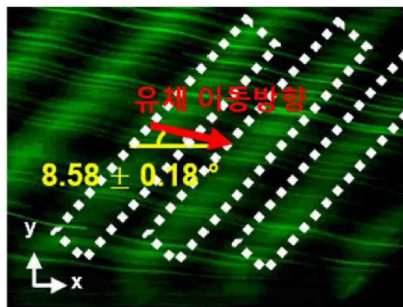
도면6



(a)

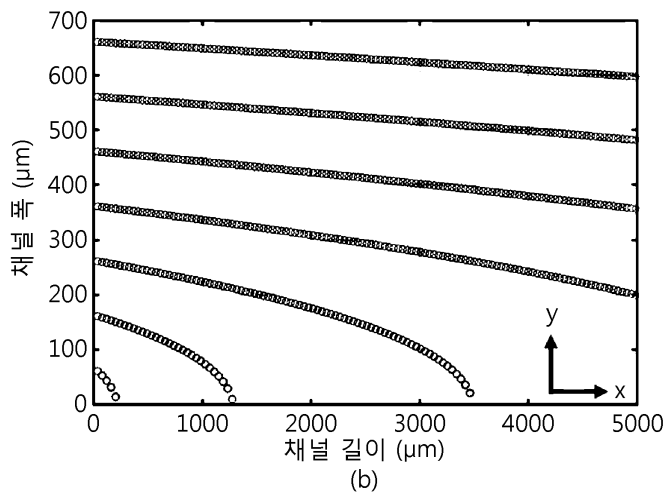
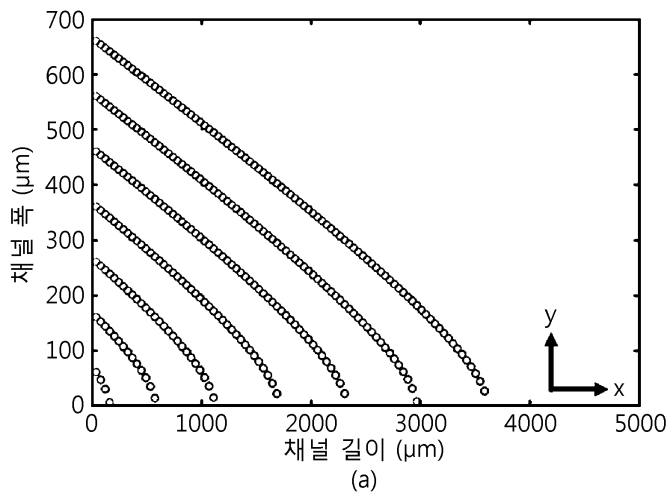


(b)

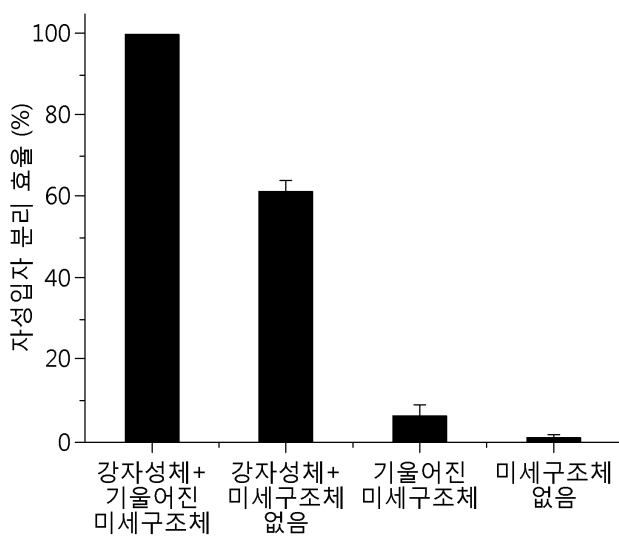


(c)

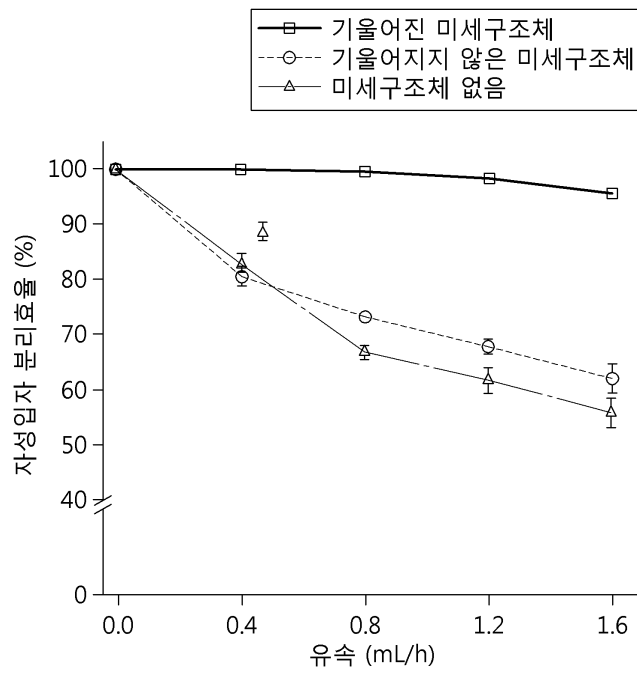
도면7



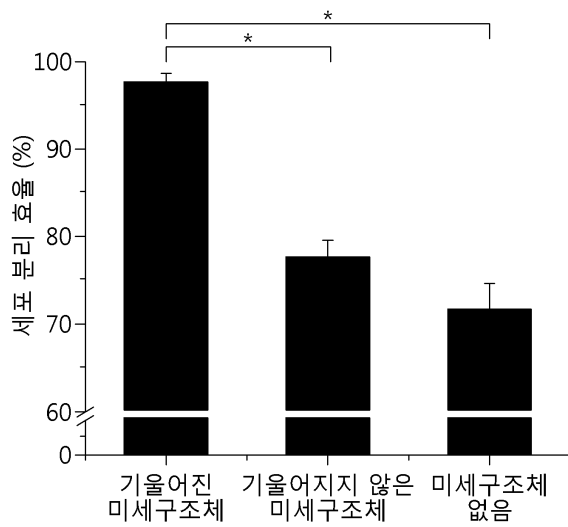
도면8



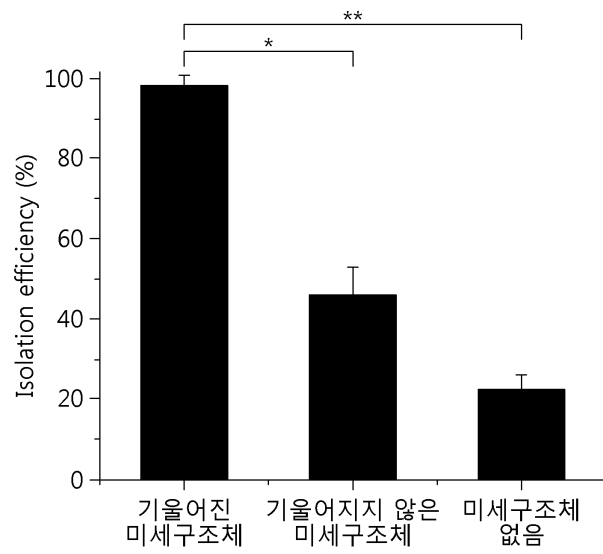
도면9



도면10



도면11



도면12

