



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년11월03일
(11) 등록번호 10-2173440
(24) 등록일자 2020년10월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 35/10 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01) C12Q 1/68 (2018.01)
C12Q 1/70 (2006.01) G01N 15/14 (2006.01)
G01N 33/50 (2017.01) G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
G01N 35/1095 (2013.01)
A61B 5/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7025373(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년06월30일
심사청구일자 2019년08월29일
- (85) 번역문제출일자 2019년08월29일
- (65) 공개번호 10-2019-0103492
- (43) 공개일자 2019년09월04일
- (62) 원출원 특허 10-2013-7002538
원출원일자(국제) 2011년06월30일
심사청구일자 2016년06월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/042637
- (87) 국제공개번호 WO 2012/003348
국제공개일자 2012년01월05일
- (30) 우선권주장
61/360,041 2010년06월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
US20100248362 A1
US20040248167 A1
JP평성05240872 A
JP2006078475 A

- (73) 특허권자
앤팩 바이오-메디컬 사이언스 시오., 엘티디.
영국령 버진 아일랜드 토르톨라 로드 타운
피.오.박스 4301 에스에이치알엠 트러스티즈 (비
브이아이) 리미티드 오브 트리니티 캄버스
- (72) 발명자
유 크리스 씨.
미국 16406 펜실베니아주 코노트빌 스테이트 하이
웨이 198 4369
두 쉬에둥
중국 201203 상하이 푸둥 디스트릭트 칭통 로드
레인 358 룸 702
위 헤
미국 06410 코네티컷주 체셔 토팩스 레인 141
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 13 항

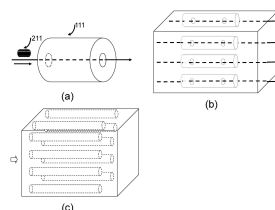
심사관 : 양경식

(54) 발명의 명칭 **질환 검출용 장치**

(57) 요약

본 발명은 특히 생물학적 대상의 이송 시스템과 탐지 및 검출용 디바이스를 포함하는 장치로, 상기 탐지 및 검출용 디바이스가 제1 마이크로-디바이스와 상기 제1 마이크로-디바이스를 지지하는 제1 기판을 포함하며, 상기 제1 마이크로-디바이스는 검출하고자 하는 생물 물질과 접촉하여, 생물 물질의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, (뒷면에 계속)

대표도



생물, 화학, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있는, 질환 검출용 장치를 제공한다.

(52) CPC특허분류

- B01L 3/5027* (2013.01)
- B01L 3/502707* (2013.01)
- C12Q 1/68* (2018.05)
- C12Q 1/70* (2013.01)
- G01N 15/14* (2013.01)
- G01N 33/50* (2013.01)
- G01N 33/5005* (2013.01)
- G01N 33/5302* (2013.01)
- G01N 33/68* (2013.01)

(30) 우선권주장

- 61/389,960 2010년10월05일 미국(US)
- 61/430,641 2011년01월07일 미국(US)
- 61/467,097 2011년03월24일 미국(US)
- 61/498,954 2011년06월20일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

웰을 구비한 마이크로-필터,

상기 마이크로-필터 웰에 인접하게 위치한 셔터로서, 이동하여 상기 마이크로-필터의 웰의 통로를 차단할 수 있는, 셔터,

마이크로-필터의 웰의 입구 또는 배출구에 위치한 세포 카운터로서, 웰을 통과하는 세포를 검출할 수 있는, 세포 카운터, 및

셔터의 위치 또는 이동을 제어할 수 있는 타이머

를 포함하는 마이크로-디바이스.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 마이크로-필터는 물리, 기계, 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 생-화학, 생물-물리, 생물-물리-화학, 물리-화학, 생물-전기-화학, 또는 생물-전기-화학-기계 특성으로 비정상 세포를 식별하는,

마이크로-디바이스.

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 마이크로-필터를 더 포함하는, 마이크로-디바이스.

청구항 4

제3항에 있어서, 각 마이크로-필터는 웰을 구비하고,

각 마이크로-필터는, 각 웰의 입구에 하나가 설치되고 각 웰의 배출구에 다른 하나가 설치되는 2개의 세포 카운터와 통합되는,

마이크로-디바이스.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 셔터는 각각 웰을 구비한 2개의 마이크로-필터 사이에 위치하고, 이동하여 2개의 마이크로-필터의 웰 사이의 통로를 차단할 수 있는, 마이크로-디바이스.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 타이머는 셔터를 디폴트 위치로 리셋할 수 있고, 셔터가 미리 조정된 속도로 통로로 이동하고, 이에 의해 통로를 차단하는, 마이크로-디바이스.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 세포 카운터는 상기 타이머를 시발하도록 구성되는, 마이크로-디바이스.

청구항 8

제3항에 있어서, 상기 웰의 형태는 장방형, 타원형, 원형 또는 다각형인, 마이크로-디바이스.

청구항 9

제3항에 있어서, 상기 마이크로-필터의 크기는 0.1 μm 내지 500 μm 인, 마이크로-디바이스.

청구항 10

제3항에 있어서, 상기 마이크로-필터의 크기는 1 μm 내지 200 μm 인, 마이크로-디바이스.

청구항 11

제3항에 있어서, 상기 마이크로-필터는 생물 막 또는 생체적합성 막으로 코팅되는, 마이크로-디바이스.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 마이크로-디바이스는 선별기, 마이크로-수술 키트, 및 상기 마이크로-디바이스에 통합된 데이터 처리 회로를 더 포함하는 마이크로-디바이스.

청구항 13

제3항에 있어서, 상기 마이크로-디바이스는 2 이상의 마이크로-필터를 포함하고, 2 이상의 마이크로-필터 각각은 웰을 구비하며,

각 웰은 웰의 입구에 하나가 설치되고 웰의 배출구에 다른 하나가 설치되는 2개의 세포 카운터와 통합되고,

상기 셔터는 2개의 마이크로-필터 사이에 위치하며 타이머에 의해 제어되고,

상기 세포 카운터 중 하나 이상은 세포가 마이크로-필터의 웰을 통과할 때 타이머를 시발할 수 있으며,

상기 타이머는 셔터를 디폴트 위치로 리셋할 수 있고, 상기 셔터는 미리 조정된 속도로 상기 각 마이크로-필터의 2개의 웰 사이에 형성된 통로로 이동할 수 있고, 이에 의해 충분한 속도를 갖는 세포만이 셔터가 통로를 차단하기 전에 통로를 통과하는,

마이크로-디바이스.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

청구항 221

삭제

청구항 222

삭제

청구항 223

삭제

청구항 224

삭제

청구항 225

삭제

청구항 226

삭제

청구항 227

삭제

청구항 228

삭제

청구항 229

삭제

청구항 230

삭제

청구항 231

삭제

청구항 232

삭제

청구항 233

삭제

청구항 234

삭제

청구항 235

삭제

청구항 236

삭제

청구항 237

삭제

청구항 238

삭제

청구항 239

삭제

청구항 240

삭제

청구항 241

삭제

청구항 242

삭제

청구항 243

삭제

청구항 244

삭제

청구항 245

삭제

청구항 246

삭제

청구항 247

삭제

청구항 248

삭제

청구항 249

삭제

청구항 250

삭제

청구항 251

삭제

청구항 252

삭제

청구항 253

삭제

청구항 254

삭제

청구항 255

삭제

청구항 256

삭제

청구항 257

삭제

청구항 258

삭제

청구항 259

삭제

청구항 260

삭제

청구항 261

삭제

청구항 262

삭제

청구항 263

삭제

청구항 264

삭제

청구항 265

삭제

청구항 266

삭제

청구항 267

삭제

청구항 268

삭제

청구항 269

삭제

청구항 270

삭제

청구항 271

삭제

청구항 272

삭제

청구항 273

삭제

청구항 274

삭제

청구항 275

삭제

청구항 276

삭제

청구항 277

삭제

청구항 278

삭제

청구항 279

삭제

청구항 280

삭제

청구항 281

삭제

청구항 282

삭제

청구항 283

삭제

청구항 284

삭제

청구항 285

삭제

청구항 286

삭제

청구항 287

삭제

청구항 288

삭제

청구항 289

삭제

청구항 290

삭제

청구항 291

삭제

청구항 292

삭제

청구항 293

삭제

청구항 294

삭제

청구항 295

삭제

청구항 296

삭제

청구항 297

삭제

청구항 298

삭제

청구항 299

삭제

청구항 300

삭제

청구항 301

삭제

청구항 302

삭제

청구항 303

삭제

청구항 304

삭제

청구항 305

삭제

청구항 306

삭제

청구항 307

삭제

청구항 308

삭제

청구항 309

삭제

청구항 310

- 삭제
- 청구항 311
- 삭제
- 청구항 312
- 삭제
- 청구항 313
- 삭제
- 청구항 314
- 삭제
- 청구항 315
- 삭제
- 청구항 316
- 삭제
- 청구항 317
- 삭제
- 청구항 318
- 삭제
- 청구항 319
- 삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-언급

[0002] 본 출원은 2010년 6월 30일자 미국 출원번호 61/360,041; 2010년 10월 5일자 미국 출원번호 61/389,960; 2011년 1월 7일자 미국 출원번호 61/430,641; 2011년 3월 24일자 미국 출원번호 61/467,097; 및 2011년 6월 20일자 미국 출원번호 61/498,954에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

[0003] 암 및 심장병을 비롯하여 이환율과 사망률이 높은 많은 중증 질환들은 조기에 정확하게 진단하기가 매우 어렵다. 현행 질환 진단 기법들은 전형적으로 체온, 혈압 및 신체의 스캔 이미지 등의 거시적인 데이터와 정보에 의존하고 있다. 암과 같은 중증 질환을 검출하기 위해, 오늘날 통상적으로 사용되는 많은 진단 장치들은 주로 X-선, CT 스캔 및 핵 자기 공명 (NMR) 등의 활상 기술을 기반으로 한다. 이들 장치들은 질환 진단에서 다양한 수준의 유용성을 제공하지만, 대부분은 암과 같은 이러한 중증 질환들을 초기 단계에 정확하고, 완전히 안전하게, 비용-효율적으로 진단하지 못하고 있다. 아울러, 기존 진단 기법들과 관련 장치들 대부분은 침습성이며, 특히 외딴 지역이나 시골 지역에서는 쉽게 접근하기 어렵다.

[0004] 새롭게 생겨나는 DNA 검사법들도 신속하고, 신뢰성있고, 정확하고, 비용-효율적인 방식으로 광범위한 질환을 진단하는데 효과적인 것으로 입증된 바 없다. 최근 수년간, 다양한 생물학적 어플리케이션에 나노 기법을 이용하고자 하는 일부 시도들이 이루어졌지만, 대부분의 연구들은 질환 검출 분야에서 유전자 맵핑과 일반적인 개발에

집중되었다. 예를 들어, 판텔 등은 혈액 및 골수에서 암 세포를 시험관내에서 검출하기 위한 MEMS (MicroElectroMechanical System) 센서에 대해 개시하였고 (예, Klaus Pantel et al., *Nature Reviews*, 2008, 8, 329); 쿠베나 등은 미국 특허 6,922,118에서 생물 물질을 검출하기 위한 MEMS 개발에 대해 개시하였고; 와이즈먼 등은 미국 특허 6,330,885에서 생물 물질의 증가를 검출하기 위한 MEMS 센서의 이용을 개시하였다.

[0005] 그러나, 지금까지, 전술한 대부분의 기법들은 비교적 단순한 구조의 대형 시스템을 이용하여 감지하기 위한 단발적인 예들로 제한되며, 대개 기능이 제한적이고 민감성과 특이성이 낮다. 아울러, 나노-입자와 생물학적 접근법을 활용하는 일부 기존 기법들은 (예로, 화학적 또는 생물학적 마커를 이용함) 복잡한 샘플 준비 공정이 요구되며, 데이터 해석이 어렵고, 진단 수단으로서 (주관적이며, 해상도가 제한적인) 가시적인 색 변화에 크게 의존하므로, 질환, 예를 들어 암과 같은 중증 질환을 초기 단계에 검출하는데 이용하기가 어려운 문제점들이 있다.

[0006] 이러한 문제점들로 인해, 이러한 문제들을 해결하고, 정확성, 특이성, 효율성, 비-침습성 및 저비용으로 질병을 초기 단계에서 검출하는 신속성을 높이는, 새로운 해법들이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은, 일반적으로, 단일 세포, 단일 생물 분자 (예, DNA, RNA 또는 단백질), 단일 생물학적 대상 (예, 단일 바이러스), 또는 충분히 작은 기타 유닛 또는 기본적인 생물 조성에 대해, 생체내 또는 시험관내에서 미시적인 수준으로 진단하기 위해, 집적된 새로운 마이크로-디바이스 (또는 기능성)를 이용하는, 일종의 혁신적인 질환 검출 장치에 관한 것이다. 이러한 장치는 집적 회로 제조 기법 등의 최신 마이크로-디바이스 제조 기법과 새로운 공정 플로우를 이용함으로써 제조할 수 있다. 본원에서, 용어 "질환 검출 장치"는 마이크로-디바이스가 집적된 질환 검출 디바이스 또는 장치, 또는 동일한 의미를 가진 임의의 다른 유사 용어와 호환적으로 사용될 수 있다. 복수의 마이크로-디바이스를 포함하는 본 발명의 장치는 분석하고자 하는 생물 시료에서 복수 파라미터들을 검출할 수 있다. 이러한 질환 검출 장치들은 질환을 초기 단계에 검출할 수 있으며, 높은 수준의 민감성, 특이성, 속도, 간편성 (예, 장치 크기 축소) 또는 구매력(affordability)을 제공한다.

[0008] 검출 장치의 한가지 주요 구성 요소는, 새로운 유형의 마이크로-디바이스 및 이 디바이스가 훨씬 개선된 검출 민감성, 특이성 및 신속성으로 인해, 통상적인 질환 검출 장치 또는 기법들에 비해 훨씬 고도의 수준으로 수행할 수 있게 하는, 이의 제조 공정이다. 본원에 기술된 마이크로-디바이스의 제조에 사용될 수 있는 제조 기법의 예로는, 기계적, 화학적, 물리-화학적, 화학 기계적, 생물-물리적, 생물-물리 기계적, 전기-기계적, 생물-전기-기계적, 미세-전기-기계적, 전기-화학-기계적, 전기-생-화학-기계적, 나노-제조 기법, 집적 회로 및 반도체 제조 기법 및 공정이 있으나, 이로 한정되지 않는다. 일부 적용가능한 제조 기술에 대한 전반적인 내용에 대해서는, 예를, R. Zaouk et al., *Introduction to Microfabrication Techniques*, in *Microfluidic Techniques* (S. Minter, ed.), 2006, Humana Press; *Microsystem Engineering of Lab-on-a-chip Devices*, 1st Ed. (Geschke, Klank & Telleman, eds.), John Wiley & Sons., 2004를 참조한다. 마이크로-디바이스의 기능으로는 적어도 질병을 진단하기 위한, 감지, 검출, 측정, 진단, 모니터링 및 분석을 포함할 것이다. 복수의 마이크로-디바이스를 검출 장치의 일부에 집적함으로써, 동일한 파라미터 또는 여러가지 파라미터들로 구성된 파라미터 세트를 측정할 수 있는 능력에 의해, 측정 민감성, 특이성, 속도 및 기능성이 강화되어 장치의 진보 및 정교화가 가능하게 된다.

[0009] 본 장치의 선택적인 요소는 각 프로브로부터 정보를 어드레스, 제어, 포싱(forcing), 수신, 증폭 또는 저장하는 한가지 이상의 기능을 수행하는 수단을 포함한다. 이러한 수단은, 예를 들어, 제어 회로, 어드레싱 유닛, 증폭기 회로, 논리 처리 회로(logic processing circuitry), 메모리 유닛, 특정 용도의 칩(application specific chip), 신호 송신기, 신호 수신기 또는 센서를 포함하는, 중앙 제어 유닛일 수 있다.

[0010] 구체적으로, 본 발명의 일 측면은, 제1 마이크로-디바이스와 상기 제1 마이크로-디바이스를 지지하는 제1 기판을 각각 포함하되, 상기 제1 마이크로-디바이스는 분석하고자 하는 생물 물질과 접촉하여, 상기 생물 물질의, 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있다. 아울러, 본 장치는 상기 특성 측정에 따른 데이터를 판독하기 위한 디바이스를 선택적으로 포함할 수 있다.

[0011] 일부 구현예들에서, 분석하고자 하는 생물 물질에서 측정된 특성과 질병에 걸리지 않은 개체의 생물 샘플에서 측정된 특성의 차이는, 초기 단계에 질병이 발병할 가능성이 있음을 의미한다.

- [0012] 일부 다른 구현예들에서, 전기적 특성은 표면 전하, 표면 전위, 전기 신호의 진동 (예, 이온 진동, 펄스형 전기장, 펄스형 표면 전하, 펄스형 전압), 전기장, 전기장 분포, 전기 전하 분포 또는 임피던스이며; 열 특성은 온도이며; 화학적 특성은 pH 값, 이온 강도, 결합 강도이고; 물리적 특성은 밀도이며; 기계적 특성은 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력(fracture stress), 접착성, 탄성 또는 밀도이다.
- [0013] 일부 다른 구현예들에서, 각 장치는 하나 이상의 부가적인 마이크로-디바이스를 추가로 포함한다. 이들 구현예에서, 장치에 포함되는 각 마이크로-디바이스는 도전성 물질, 및 전기 절연성 물질, 또는 반도체 물질을 포함하며; 각 마이크로-디바이스는 동일하거나 상이한 물질(들)을 포함할 수 있으며, 동일한 또는 다른 시간대에 동일한 또는 상이한 특성들을 측정할 수 있다. 이러한 복수의 마이크로-디바이스들은 예컨대 기관 상에 적어도 10 Å의 간격으로 배치될 수 있다. 질환 검출 장치에 집적된 복수의 마이크로-디바이스들은 거시적인 수준에서 및/또는 미시적인 수준에서 검출 중인 생물학적 대상으로부터 다양한 파라미터들을 순차적으로 및/또는 동시에 측정할 수 있다. 때로는, 복수의 마이크로-디바이스를 구비한 장치에서, 일부 마이크로-디바이스는 생물학적 대상을 교란하여 상기 생물학적 대상으로부터 반응을 촉발하기 위한 탐지 디바이스로서 작동할 수 있으며, 장치의 그외 마이크로-디바이스는 생물학적 대상에 의해 촉발되는 반응을 측정하기 위한 검출 디바이스로서 작동할 수 있다.
- [0014] 일부 다른 구현예들에서, 각 마이크로-디바이스는 약 1 옹그스트롬 (Å) 내지 약 5 mm (예, 5 Å - 1 mm) 범위의 크기를 가진다.
- [0015] 일부 다른 구현예들에서, 장치는 마이크로-디바이스가 놓이는 하나 이상의 부가적인 기관을 포함한다. 각 기관은 동일하거나 상이한 물질 (예, 도전성 물질 또는 절연체)을 포함할 수 있으며, 동일하거나 상이한 형태 (예, 슬래브 (slab) 또는 튜브)일 수 있으며, 각 기관은 2차 또는 3차 구조의 물체일 수 있다. 이들은, 측정 민감성, 특이성, 속도, 샘플 크기를 개선시키고 비용과 크기를 줄이기 위해, 실린더, 슬래브 또는 임의의 다른 바람직한 형태와 구성을 취할 수 있다.
- [0016] 측정 민감성을 높이기 위해, 한가지 새로운 검출 장치 디자인으로 마이크로-디바이스를 집적하기 위한 검출 장치에 있어서, 그 사이에 측정할 샘플이 배치되는 소정의 간격으로 떨어져 있는 2개의 슬래브 상에 장착된 마이크로-디바이스가, 개선된 속도로 질환을 검출하는데 이용될 수 있으며, 마이크로-디바이스는 샘플에서 세포, DNA 및 필요한 항목을 함께 측정할 수 있다. 슬래브 상에 배치되는 마이크로-디바이스의 수를 최대화하고, 측정 효율과 속도를 높이기 위해, 슬래브의 표면적을 최대화할 수 있다. 선택적으로, 슬래브 표면 상에 집적되는 복수의 마이크로-디바이스는 근접하게 배치될 수 있으며, 이의 간격은 세포, DNA 및 측정할 항목에 부합된다.
- [0017] 다른 새로운 구성으로서, 마이크로-디바이스가 집적된 검출 장치는 실린더 형태의 구조이며, 검출 프로브를 구비한 복수의 마이크로-디바이스가 실린더의 내부 표면에 집적/장착되며, 측정할 샘플 (예, 혈액)이 실린더를 통과하여 흐른다.
- [0018] 또 다른 혁신적인 구성으로서, 마이크로-디바이스가 집적된 검출 장치는 장방형 파이프 형태의 구조이며, 검출 프로브를 구비한 복수의 마이크로-디바이스가 파이프의 내부 표면에 집적/장착되며, 측정할 샘플 (예, 혈액)이 장방형 파이프를 통과하여 흐른다.
- [0019] 다른 측면에서, 본 발명은, 검출하고자 하는 생물학적 대상을 전달하기 위한 시스템과 생물학적 대상을 탐지 및 검출하기 위한 탐지 및 검출용 디바이스를 포함하는, 생물학적 대상에서 질환을 검출하기 위한 다른 장치 세트를 제공한다.
- [0020] 검출한 생물학적 물질에서 측정되는 특성과 표준적인 생물 샘플에서 측정되는 특성의 차이는 질환의 발병 가능성을 시사한다.
- [0021] 일부 구현예들에서, 상기 탐지 및 검출용 디바이스는 제1 마이크로-디바이스와 상기 제1 마이크로-디바이스를 지지하는 제1 기관을 포함하며, 상기 제1 마이크로-디바이스는 검출하고자 하는 생물학적 대상과 접촉하여, 상기 생물학적 대상의 전기, 자기, 전자적, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생-화학-물리, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있다. 예를 들어, 전기적 특성은 표면 전하, 표면 전위, 휴지기 전위, 전기 전류, 전기장 분포, 전기 쌍극자, 전기 사중극, 3차원의 전기 또는 전하 클라우드 분포, DNA 및 염색체의 텔로미어에서의 전기적 특성 또는 임피던스일 수 있으며; 열 특성은 온도이거나, 또는 생물학적 물체나 분자의 진동 주파수일 수 있으며; 광학 특성은 흡광, 광 전송, 광 반사, 광-전기적 특성, 휘도 또는 형광 방출일 수 있으며; 화학 특성은 pH 값, 화학 반응, 생-화학 반응, 생물-전기-화학 반응, 반응 속도, 반응 에너지, 산소

농도, 산소 소모율, 이온 강도, 촉매적 행태 또는 결합 강도일 수 있으며; 물리적 특성은 밀도 또는 기하학적 크기일 수 있으며; 소리 특성은 주파수, 음파의 속도, 음향 주파수 및 강도 스펙트럼 분포, 음향 강도, 음향 흡수 또는 음향 공명일 수 있으며; 기계적 특성은 내압, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 접착성, 기계적 공진 주파수, 탄성, 가소성 또는 압축성일 수 있다.

- [0022] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 탐지 및 검출용 디바이스는 약 1 mV 내지 약 10 V, 또는 약 1 mV 내지 약 1.0 V 범위의 전압을 생물학적 대상에게 인가한다.
- [0023] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 제1 마이크로-디바이스는 도전성 물질, 전기 절연성 물질, 생물 물질 또는 반도체 물질을 포함한다.
- [0024] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 제1 마이크로-디바이스는 약 1 Å 내지 약 5 mm 범위의 크기를 가진다.
- [0025] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 탐지 및 검출용 디바이스는, 생물 본체의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있는, 하나 이상의 부가적인 마이크로-디바이스를 추가로 포함한다. 전기적 특성은 표면 전하, 표면 전위, 휴지기 전위, 전기 전류, 전기장 분포, 전기 쌍극자, 전기 사중극, 3차원의 전기 또는 전하 클라우드 분포, DNA 및 염색체의 텔로미어에서의 전기적 특성 또는 임피던스일 수 있으며; 열 특성은 온도이거나, 또는 생물학적 물체나 분자의 진동 주파수일 수 있으며; 광학 특성은 흡광, 광 전송, 광 반사, 광-전기적 특성, 휘도 또는 형광 방출일 수 있으며; 화학 특성은 pH 값, 화학 반응, 생-화학 반응, 생물-전기-화학 반응, 반응 속도, 반응 에너지, 산소 농도, 산소 소모율, 이온 강도, 촉매적 행태 또는 결합 강도일 수 있으며; 물리적 특성은 밀도 또는 기하학적 크기일 수 있으며; 소리 특성은 주파수, 음파의 속도, 음향 주파수 및 강도 스펙트럼 분포, 음향 강도, 음향 흡수 또는 음향 공명일 수 있으며; 기계적 특성은 내압, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 접착성, 기계적 공진 주파수, 탄성, 가소성 또는 압축성일 수 있다.
- [0026] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 각각의 상기 부가적인 마이크로-디바이스는 도전성 물질, 전기 절연성 물질, 생물학적 물질 또는 반도체 물질을 포함한다. 아울러, 각각의 상기 부가적인 마이크로-디바이스는, 제1 마이크로-디바이스의 물질과 동일하거나 상이한 물질로서, 제1 마이크로-디바이스와 마찬가지로 생물학적 대상의 동일하거나 상이한 특성을 측정할 수 있는, 재료를 포함한다.
- [0027] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 제1 마이크로-디바이스와 상기 각각의 부가적인 마이크로-디바이스는 표면 전하, 표면 전위, 휴지 전위, 전류, 전기장 분포, 전기 쌍극자, 전기 사중극, 3차원의 전기 또는 전하 클라우드 분포, DNA 및 염색체의 텔로미어에서의 전기적 특성, 임피던스, 온도, 진동 주파수, 흡광, 광 전송, 광 반사, 광-전기적 특성, 휘도, 형광 방출, pH 값, 화학 반응, 생-화학 반응, 생물-전기-화학 반응, 반응 속도, 반응 에너지, 산소 농도, 산소 소모율, 이온 강도, 촉매적 행태, 결합 강도, 밀도, 기하학적 크기, 주파수, 음파의 속도, 음향 주파수 및 강도 스펙트럼 분포, 소리의 세기, 소리 흡수, 소리 공명, 내압, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 접착성, 기계적 공진 주파수, 탄성, 가소성, 또는 압축성을 측정할 수 있다. 이것은 동시에 또는 다른 시간대에 동일하거나 상이한 특성들을 측정할 수 있다.
- [0028] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 탐지 디바이스와 상기 마이크로-디바이스들은 상호 필요한 간격으로 배치된다.
- [0029] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 각각의 부가적인 마이크로-디바이스는 약 1 Å 내지 약 5 mm 범위의 크기이다.
- [0030] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 마이크로-디바이스들은 적어도 10 Å (예, 약 5 μm 내지 약 100 μm)의 간격으로 기판 상에 배치된다.
- [0031] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 기판은 슬래브, 튜브 또는 튜브들의 어레이 형태이거나; 또는 상기 기판은 3차원 물체이다.
- [0032] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 탐지 및 검출용 디바이스는 제1 기판과 동일하거나 다른 물질로 구성된 제2 기판을 추가로 포함한다.
- [0033] 일부 구현예들에서, 상기 장치는 상기 탐지 및 검출용 디바이스에 의해 측정되는 특성에 대한 데이터를 판독하기 위한 디바이스를 추가로 포함한다.
- [0034] 일부 구현예들에서, 상기 장치는, 압력 발생기, 압력 제어기, 스로틀 밸브, 압력 게이지 및 분배 키트를 포함하

는, 유체 전달 시스템을 각각 추가로 포함한다. 상기 압력 발생기는 모터 피스톤 시스템 및 압축 기체를 포함하는 용기를 포함할 수 있으며; 상기 압력 제어기는 필요한 값으로 압력을 하향-조정하거나 상향-조정할 수 있으며; 상기 압력 게이지는 측정된 수치를 스로틀 밸브로 피드백하고, 스로틀 밸브는 압력을 타겟 수치에 도달하도록 조절한다.

- [0035] 장치에서 전달될 유체는 액체 또는 기체일 수 있다. 액체의 예로는 혈액, 뇨, 타액, 눈물, 식염수 및 땀이 있으며; 기체의 예로는 질소, 아르곤, 헬륨, 네온, 크립톤, 크세논 또는 라돈이 있다.
- [0036] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 탐지 및 검출용 디바이스는, 전치 증폭기(pre-amplifier), 락-인 증폭기, 전기 계량기, 열 측정기, 스위칭 매트릭스, 시스템 버스, 비휘발성 저장 장치, 랜덤 액세스 메모리, 프로세서, 또는 사용자 인터페이스를 포함하는, 시스템 제어기(system controller)를 추가로 포함한다. 상기 인터페이스는 예를 들어 열 센서, 유량계 또는 피에조미터(piezo meter)일 수 있는 센서를 포함할 수 있다.
- [0037] 일부 구현예들에서, 상기 장치는 생물학적 인터페이스, 시스템 제어기 또는 하나 이상의 의학 폐기물의 재생 또는 처리용 시스템을 추가로 포함할 수 있다. 의학 폐기물의 재생 및 처리는 동일 시스템으로 또는 다른 2개의 시스템으로 수행된다.
- [0038] 일부 구현예들에서, 상기 장치는 검사 샘플 이송 시스템, 검사 샘플의 분배 시스템, 분배 채널, 전-처리 유닛, 검출 디바이스, 위성 위치 확인 시스템(global positioning system), 모션 디바이스(motion device), 신호 송신기, 신호 수신기, 센서, 메모리 저장 유닛, 논리 처리 유닛, 특정 용도의 칩, 검사 샘플의 재생 및 재이용 유닛, 마이크로-전기-기계 장치, 다기능성 기기, 또는 수술, 세정 또는 의학적 기능을 수행하기 위한 마이크로-디바이스를 추가로 포함한다. 이러한 부가적인 요소들은 각각 당해 기술 분야에 공지된 방법, 예를 들어 PCT/US2011/024672, 미국 출원번호 12/416,280 및 PCT/US2010/041001에 기술된 방법으로 제조할 수 있으며, 이들 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0039] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 생물학적 대상을 이송하기 위한 시스템은 분석하고자 하는 생물학적 대상이 그 내부에서 소정 방향으로 이동하는 하나 이상의 채널을 포함하며; 상기 탐지 및 검출용 디바이스는 하나 이상의 탐지용 마이크로-디바이스와 하나 이상의 검출용 마이크로-디바이스를 포함하되, 하나 이상의 탐지용 마이크로-디바이스는 생물학적 대상이 이동하는 방향을 기준으로 하나 이상의 검출용 마이크로-디바이스 앞에 위치되며, 상기 탐지용 마이크로-디바이스와 검출용 마이크로-디바이스는 상기 채널의 내벽 또는 외벽에 부착될 수 있다.
- [0040] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 채널의 여러 섹션들의 형태와 크기는 동일하거나 다를 수 있으며; 채널의 폭은 약 1 nm 내지 약 1 mm이고; 채널은 직선형, 만곡형(curved) 또는 각진형(angled)일 수 있으며; 채널의 내벽은 원형, 타원형 또는 다각형 공간을 규정하며; 채널의 내벽은 원형 또는 장방형 공간을 규정하며; 채널은 원형의 탄소 나노-튜브이다.
- [0041] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 탄소 나노-튜브는 직경 약 0.5 nm 내지 약 100 nm x 길이 약 5.0 nm 내지 약 10 mm이다.
- [0042] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 채널의 내벽은 탐지 또는 검출 마이크로-디바이스와 동일한 섹션에 있을 수 있는 하나 이상의 오목부를 구비한다. 오목 홈(concave groove)은 입체 공간(cubic space) 또는 각진 공간(angled space)일 수 있으며; 상기 오목 홈은 약 10 nm 내지 약 1 mm 범위의 깊이를 가질 수 있다.
- [0043] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 채널 안에서 생물학적 대상의 이동 또는 분리를 보조하기 위해, 생물학적 대상이 탐지용 마이크로-디바이스를 통과하기 전 또는 통과한 후 분배 유체가 채널로 주입된다. 분배 유체는 채널 벽의 개구부(opening)에 연결된 분배 유체 채널을 통해 채널로 주입될 수 있다.
- [0044] 상기 장치는 2 이상의 생물학적 대상의 질환을 검출하기 위한 장치일 수 있으며, 상기 채널은 생물학적 대상의 동일 특성에 대한 상이한 수준을 기반으로 생물학적 대상을 분리 또는 분류하기 위한 디바이스를 그 내부에 포함한다. 상기 분리 또는 분류용 디바이스는 예컨대 슬릿일 수 있으며, 표면 전하 등의 특성을 기반으로 생물학적 대상들을 분리 또는 분류할 수 있다.
- [0045] 상기 장치는 검출용 생물학적 대상으로부터 관련없는 대상들을 제거하기 위한 필터 디바이스를 추가로 포함할 수 있다.
- [0046] 상기 생물학적 대상은 DNA, DNA의 텔로미어, RNA, 염색체, 세포, 세포 하부 구조체, 단백질 또는 바이러스일 수 있다.

- [0047] 일부 구현예들에서, 상기 장치는 생물학적 대상을 이송하기 위한 유닛, 채널, 검출 유닛, 데이터 저장 유닛, 데이터 분석 유닛, 중앙 제어 유닛, 생물 샘플 재순환 유닛, 폐기물 처리 유닛; 전처리 유닛, 신호 처리 유닛, 또는 처리 가공 유닛을 추가로 포함할 수 있다. 모든 부가적인 요소들은 이송 시스템과 탐지 및 검출용 프로브와 함께 하나의 디바이스(device) 또는 보드(board) 상에 집적될 수 있다. 상기 전처리 유닛은 샘플 필터 유닛; 필요한 이온, 생물학적 성분 또는 생-화학적 성분을 이송하기 위한 이송 유닛; 재충전 유닛; 정압 인가 유닛(constant pressure delivery unit); 및 샘플 탐지 전 교란 유닛(sample pre-probing disturbing unit)을 포함할 수 있다. 샘플 필터 유닛은 도입 채널(entrance channel), 교란용 유체 채널(disturbing fluid channel), 가속 챔버 및 슬릿을 포함할 수 있다. 신호 처리 유닛은 증폭기, 락-인 증폭기, A/D (아날로그 -> 디지털 또는 교류 -> 직류) 변환기, 소형-컴퓨터, 조작 장치, 디스플레이 및 네트워크 커넥션(network connection)을 포함할 수 있다. 신호 처리 유닛은 2 이상의 신호를 수집할 수 있으며, 신호들을 통합하여 노이즈를 제거하거나 신호 : 노이즈 비율을 높일 수 있다.
- [0048] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 생체-적합성 유체는 생물학적 대상을 분리하기 위해 교란용 유체 채널로 주입되거나, 또는 생체-적합성 유체는 상기 교란용 유체 채널의 유입부로부터 주입되어 도입 채널 벽의 개구부로 전달된다. 생체-적합성 유체는 식염수, 물, 산소-농후 액체 또는 혈장을 포함한다.
- [0049] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 도입 채널과 분배 유체 채널 간의 각도는 약 0° 내지 약 180° , 약 30° 내지 약 150° , 약 60° 내지 약 120° , 또는 약 75° 내지 약 105° , 또는 약 90° 의 범위이며; 각 채널의 너비는 약 1 nm 내지 약 1 mm의 범위이며; 상기 채널들 중 하나 이상의 채널은 채널의 측벽에 부착된 하나의 탐지 디바이스를 포함하는데, 상기 탐지 디바이스는 생물학적 대상의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 미시 수준에서 측정할 수 있다. 샘플 필터 유닛은 도입 채널, 생체적합성 마이크로-필터 또는 배출 채널을 포함할 수 있다.
- [0050] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 생체 적합성 마이크로-필터는 물리적 크기, 경도, 탄성, 전단 응력, 무게, 표면 특성, 광학, 소리, 열, 화학, 기계, 생물, 생-화학, 전기, 전기-화학, 자기, 전자기, 전기-기계, 전기-화학-기계 및 전기-화학-생물 특성으로부터 선택되는 한가지 이상의 특성을 기준으로 생물학적 대상을 필터링할 수 있다.
- [0051] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 재충전 유닛은 생물학적 대상에게 영양분 또는 호흡용 기체를 재충전한다. 영양분은 생체적합한 강한 또는 약한 전해질, 아미노산, 미네랄, 이온, 산소, 산소-농후 액체, 정맥내 드립, 포도당 또는 단백질을 포함할 수 있으며; 상기 호흡용 기체는 산소를 포함할 수 있다.
- [0052] 일부 구현예들에서, 처리할 생물학적 대상은 혈액, 뇨, 타액, 눈물, 식염수 또는 땀을 포함한다.
- [0053] 또 다른 측면에서, 본 발명은 생물학적 대상에서 질환을 검출하기 위한 대체 장치를 제공한다. 상기 장치는 프로브 물질을 각각 바람직한 속도와 방향으로 론칭하기 위한 론칭 챔버(launching chamber), 검출 유닛, 프로브 물질, 검출 요소, 분석하고자 하는 생물학적 대상 및 프로브 물질을 이동시키기 위한 채널 및를 포함한다.
- [0054] 이들 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 론칭 챔버는 상기 프로브 물질을 방출하기 위한 피스톤과 상기 프로브 물질을 안내하기 위한 채널을 포함한다.
- [0055] 본 발명에서 제공되는, 생물학적 대상에서 질환을 검출하기 위한 또 다른 세트의 장치는, 기관을 제공하는 단계; 상기 기관 상에 제1 재료와 제2 재료를 2개의 층으로서 순차적으로 증착하여, 재료 스택(material stack)을 형성하는 단계; 상기 제2 재료를 패터닝하여, 제1의 원하는 피처(feature)를 만드는 단계; 상기 재료 스택 상에 제3 재료를 증착하여, 제2 재료를 덮는 단계; 선택적으로, 상기 제1 재료와 제3 재료를 패터닝하여 제2의 원하는 피처를 만드는 단계; 및 선택적으로, 상기 재료 스택 상에 제4 재료를 증착하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되며, 검출 장치는 생물학적 대상과 상호작용하여 반응 신호를 발생시킬 수 있다.
- [0056] 일부 구현예들에서, 장치 제조에 사용되는 이러한 방법들에서, 제2 재료는 마이크로전자 기법에 의해 패터닝될 수 있다.
- [0057] 일부 구현예들에서, 장치 제조에 사용되는 이러한 방법들에서, 제1 재료와 제3 재료는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0058] 일부 구현예들에서, 장치 제조에 사용되는 이러한 방법들에서, 제2 재료에 대해 선택적인 리소그래피 및 에칭 공정에 의해 제1 재료와 제3 재료를 패터닝하여, 제3 재료 및 제1 재료의 층에 한가지 이상의 유형의 트렌치 피

처(trench feature)를 만든다.

- [0059] 일부 구현예들에서, 장치 제조에 사용되는 이러한 방법들에서, 제조 방법은 재료 스택의 상부를 캡핑하여 봉입된 트렌치(enclosed trench)를 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 봉입된 트렌치는, 예를 들어, 생물학적 대상의 특징과 행태를 관찰하고 기록하는데 사용할 수 있다. 상기 캡핑은, 예를 들어, 상기 재료 스택의 상부에 제2 디바이스를 배치하는 단계를 포함할 수 있으며, 상기 제2 디바이스는 캡핑되는 검출 장치와 동일한 장치, 유리 또는 크리스탈 조각, 또는 활상 디바이스, 광학 센서, 메모리 저장, 신호 전송, 논리 처리 요소, 및 데이터 저장, 신호 전송 및 신호 처리 회로로 이루어진 군으로부터 선택되는 기능성 디바이스일 수 있다.
- [0060] 일부 구현예들에서, 장치 제조에 사용되는 이러한 방법들에서, 제1 피처 또는 제2 피처는, 분할된 챔버(partitioned chamber), 채널과 연결된 챔버, 채널, 프로브 발생기(프로브), 검출 프로브, 전기적으로 연결된 상호접속 라인(electrically connective interconnection line), 광 전송 라인, 및 압전 라인으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예컨대, 분할된 챔버는, 초기 스크리닝용 생물학적 대상을 전처리하여, 이후 검사에서 질병에 걸린 생물학적 대상의 농도를 높이기 위한 것일 수 있으며, 채널들과 연결된 채널들은 전처리 및 검출을 위한 것이며, 채널은 그 안에서 생물학적 대상이 이동하게 하기 위한 것일 수 있으며, 프로브 발생기(프로브)는 반응 신호를 촉발하기 위해 생물학적 대상에 대한 프로브 및 교란 신호를 발생시키기 위한 것일 수 있으며, 검출 프로브는 생물학적 대상의 특성과 반응 신호를 측정하기 위한 것일 수 있으며, 전기적으로 연결되는 상호접속 라인은 신호를 전송하기 위한 것일 수 있으며, 광 전송 라인은 신호를 전송하기 위한 것일 수 있으며, 압전 라인은 생물학적 대상을 탐지하기 위해 압전 효과를 이용하기 위한 것일 수 있다.
- [0061] 일부 구현예들에서, 장치 제조에 사용되는 이러한 방법들에서, 제1 재료에 대해 선택적인 리소그래피 및 에칭 공정을 이용하여 제2 재료를 패터닝하여, 검출 프로브와 같이 필요한 요소를 만든다.
- [0062] 일부 구현예들에서, 장치 제조에 사용되는 이러한 방법들에서, 제2 재료에 대해 선택적인 리소그래피 및 에칭 공정을 이용하여 제1 재료 및 제3 재료를 패터닝하여, 제3 재료 및 제1 재료의 층에 한가지 이상의 유형의 트렌치 피처를 만들며, 제2 재료는 상기 트렌치의 벽과 합리적으로 정렬된다.
- [0063] 일부 구현예들에서, 장치 제조에 사용되는 이러한 방법들에서, 제4 재료의 두께가 제3 재료의 두께 보다 얇다.
- [0064] 일부 구현예들에서, 제2 및 제4 재료가 검출 프로브를 형성한다.
- [0065] 일부 구현예들에서, 제2 및 제4 재료가 각각 프로브 및 검출기를 형성한다.
- [0066] 일부 구현예들에서, 상기 장치는 생물학적 대상의 특징과 행태를 관찰 및 기록하기 위한 활상 디바이스를 추가를 포함할 수 있다.
- [0067] 일부 구현예들에서, 상기 장치는, 질병에 걸린 생물학적 대상을 예비-스크리닝하고 이후 검사를 위해 농도를 높이기 위한 챔버를 구비한 전처리 유닛, 유체 샘플을 그 내부를 통과해 운반하기 위한 채널, 검사 중인 생물학적 대상을 탐지 및 교란하여 반응 신호를 발생시키기 위한 프로브, 생물학적 대상의 특성과 반응 신호를 측정하기 위한 검출 프로브 및 활상 디바이스, 카메라, 관찰 스테이션(viewing station), 소리 검출기, 열 검출기, 이온 방출 검출기 또는 생물학적 대상의 특성과 행태를 관찰 및 기록하기 위한 열 기록기를 추가로 포함할 수 있다.
- [0068] 일부 구현예들에서, 상기 장치는 메모리 저장, 신호 전송, 논리 처리 요소, 또는 데이터 저장, 신호 전송 또는 신호 처리용 회로를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 추가적인 장치는 제1 재료가 증착된 기판 상에 마이크로전자 기법에 의해 제작할 수 있다.
- [0069] 일부 구현예들에서, 상기 장치는, 장방형 채널의 경우 횡단면이 약 $2\ \mu\text{m} \times 2\ \mu\text{m}$ 내지 약 $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$, 원형 채널의 경우 횡단면의 반경이 약 $1\ \mu\text{m}$ 내지 약 $20\ \mu\text{m}$ 인 전형적인 채널 크기와, 장방형 프로브의 경우 횡단면이 약 $0.5\ \mu\text{m} \times 0.5\ \mu\text{m}$ 내지 약 $20\ \mu\text{m} \times 20\ \mu\text{m}$ 인 전형적인 프로브 크기를 구비할 수 있다.
- [0070] 일부 구현예들에서, 상기 장치는, 장방형 채널의 경우 횡단면이 약 $6\ \mu\text{m} \times 6\ \mu\text{m}$ 내지 약 $14\ \mu\text{m} \times 14\ \mu\text{m}$ 이며, 원형 채널의 경우 횡단면의 반경이 약 $3\ \mu\text{m}$ 내지 약 $8\ \mu\text{m}$ 인 전형적인 채널 크기와, 장방형 프로브의 경우 횡단면이 약 $0.5\ \mu\text{m} \times 0.5\ \mu\text{m}$ 내지 약 $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$ 범위인 전형적인 프로브 크기를 구비할 수 있다.
- [0071] 일부 구현예들에서, 제1 재료와 제4 재료는 각각 비-도핑형 산화물(SiO_2), 실리콘 질화물, 도핑된 산화물, 폴리머 물질, 유리 또는 전기 절연성 물질을 포함한다.
- [0072] 일부 구현예들에서, 제2 재료와 제3 재료는 각각 도전성 물질, 알루미늄, 알루미늄 합금, 구리, 구리 합금, 텅스텐, 텅스텐 합금, 금, 금 합금, 은, 은 합금 또는 압전 물질을 포함한다. 압전 물질의 예로는, 석영, 베르리

나이트, 갈륨, 오르토인산염, $GaPO_4$, 전기석(tourmaline), 세라믹, 바륨, 티탄산염(titanate), $BaTiO_3$, 지르코늄산 납(lead zirconate), 티탄산 PZT, 아연 산화물, 알루미늄 질화물 및 폴리비닐리덴 플루오라이드가 있으나, 이로 한정되진 않는다.

- [0073] 일부 또 다른 구현예에서, 제2 재료와 제4 재료는 각각 도전성 물질 또는 압전 물질을 포함한다. 도전성 물질의 예로는 알루미늄, 알루미늄 합금, 구리, 구리 합금, 텅스텐, 텅스텐 합금, 금, 금 합금, 은, 은 합금이 있으나, 이로 한정되지 않으며; 압전 물질의 예로는, 석영, 베르리나이트, 갈륨, 오르토인산염, $GaPO_4$, 전기석, 세라믹, 바륨, 티탄산염, $BaTiO_3$, 지르코늄산 납, 티탄산 PZT, 아연 산화물, 알루미늄 질화물 및 폴리비닐리덴 플루오라이드가 있으나, 이로 한정되진 않는다.
- [0074] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 상기 검출 장치는 하나 이상의 프로브, 하나 이상의 검출기 또는 적어도 한쌍의 프로브와 검출기를 포함하며, 상기 프로브는 생물학적 대상에 대해 탐지 또는 교란 신호를 발생시켜 반응 신호가 발생되게 하며, 상기 검출기는 이렇게 발생하는 반응 신호를 측정한다.
- [0075] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 제2 재료를 마이크로전자 기법에 의해 패터닝하여 제1 원하는 피치를 형성하고; 선택적으로 제1 재료와 제3 재료를 마이크로전자 기법에 의해 패터닝하여 제2 원하는 피치를 형성하며; 제1 재료와 제3 재료는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0076] 일부 구현예들에서, 장치의 제조 방법은, 상기 재료 스택의 상단부를 캡핑하여 봉입된 트렌치를 만드는 단계를 추가로 포함하며, 이러한 트렌치는 검사 샘플의 수송 또는 검출부로 사용된다.
- [0077] 본 발명의 중요한 새로운 한가지 측면은, 마이크로-디바이스의 설계 및 제조 공정 플로우, 및 생물학적 대상(예, 단일 세포 또는 DNA 또는 RNA 등의 단일 생물학적 분자)과 접촉하여 3차원 공간에서 미시적인 수준에서 특성들을 측정하기 위한 상기 마이크로-디바이스의 이용 방법이다. 마이크로-디바이스는 피치 크기가 세포, DNA 및 RNA 만큼 작은 크기의 3차원적인 방식으로 배열된 마이크로-프로브를 구비하며, 생물학적 대상을 포착, 분류, 탐지, 측정 또는 변형시킬 수 있다.
- [0078] 본 발명의 다른 측면은 마이크로-디바이스의 제조 방법에 관한 것이다. 본 방법은 기판 상에 다양한 재료들을 증착하는 단계를 포함하며, 매번 2가지 재료를 증착하는 과정 사이에, 마이크로전자 기법과 관련된 공정에 의해 재료를 패터닝하며, 여기서, 상기 마이크로-디바이스는, 마이크로-디바이스와 접촉하는, 생물학적 대상의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 물리, 물리-화학, 생-화학, 생물-물리, 기계, 생-화학 기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학 기계, 전기-화학 기계, 마이크로-전기-기계 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있다.
- [0079] 본 발명의 또 다른 측면은, 기판 상에 제1 재료를 증착하는 단계, 상기 제1 재료를 마이크로전자 공정으로 패터닝하여, 하나 이상의 패터닝된 잔류부와 제1 재료로 피복되지 않은 기판 표면의 나머지 부분을 만드는 단계, 상기 가공된 제1 재료와 기판 상에 제2 비-도전성 재료를 증착하는 단계, 상기 제2 재료 내에 개구부를 만들어, 패터닝된 제1 재료 잔류부의 일부를 노출시키는 단계, 상기 제2 재료내 상기 개구부를 제3 재료로 충전하는 단계를 포함하는, 마이크로-디바이스의 제조 방법에 관한 것이다. 일부 구현예들에서, 상기 마이크로전자 공정은 박막 증착, 포토리소그래피, 에칭, 세정 또는 화학 기계적 폴리싱(polishing)을 포함한다.
- [0080] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 기판 상에 제1 재료를 증착하는 제1 단계; 상기 제1 재료 상에 제2 재료를 증착하는 단계, 및 그 후, 상기 제2 재료를 마이크로전자 기법 또는 프로세스로 패터닝하는 단계; 및 상기 제2 단계를, 상기 제1 또는 제2 재료와 동일하거나 상이할 수 있는 재료로 1회 이상 반복하는 단계를 포함하는, 마이크로-디바이스 제조 방법을 제공한다. 반복 단계에서 사용되는 재료는 제1 재료 또는 제2 재료와 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예들에서, 마이크로-디바이스 제조에 사용되는 한가지 이상의 재료는 압전 물질 또는 도전성 물질이다.
- [0081] 일부 구현예들에서, 복수개의 제조된 마이크로-디바이스를 물리적 또는 전기적 방법으로 커플링, 집합 및 연결하여, 보다 진보된 장치를 만들 수 있다.
- [0082] 일부 구현예들에서, 본 발명의 장치는 단일 장치 상에 (예, 반도체 프로세싱 기법을 이용하여) 집적하거나, 또는 보드 상에 (예, 컴퓨터 패키징 기법을 이용하여) 조립할 수 있다.
- [0083] 일부 구현예들에서, 재료의 패터닝은 마이크로전자 공정 (예, 기판 상에 절연체 또는 도체로서 다양한 재료들을 증착하기 위한, 화학 증기 증착, 물리적인 증기 증착 또는 원자 층 증착; 패턴을 설계에서 구축까지 패턴을 전

사하기 위한 리소그라피 또는 에칭; 화학 기계적 평탄화, 입자를 제거하기 위한 화학적 세정, 결정 결함을 줄이기 위한 스파이크 열 처리(thermal spiking anneal) 또는 특정 층에 성분을 도핑하기 위한 확산 또는 이온 주입)에 의해 행해진다. 일부 구현예들에서, 패터닝은 화학적 폴리싱, 기계적 폴리싱 또는 화학 기계적 폴리싱에 의해 평탄화한다.

- [0084] 일부 다른 구현예들에서, 본 방법은 습식 에칭, 플라즈마 에칭 또는 기상 에칭에 의해 재료들로 구성된 다층 스택을 제거하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0085] 일부 구현예들에서, 마이크로-디바이스는 임의 방향으로 이동할 수 있다. 예를 들어, 2개의 마이크로-디바이스가 서로 반대 방향으로 이동할 수 있다.
- [0086] 일부 구현예들에서, 이렇게 제조되는 마이크로-디바이스는 생물학적 대상의 포착, 분류, 탐지, 측정 또는 변형이 가능하도록; 또는 세포의 막을 침투할 수 있도록, 패터닝된다.
- [0087] 본 발명의 또 다른 측면은, 기관을 제공하는 단계, 제1 재료와 제2 재료를 상기 기관 상의 2개의 상이한 층으로서 순차적으로 증착하여, 재료 스택을 만드는 단계, 마이크로전자 공정으로 제2 재료를 패터닝하여 제1의 원하는 피처를 만드는 단계, 상기 재료 스택 상에 제3 재료를 증착하는 단계, 선택적으로 마이크로전자 공정에 의해 제1 및 제3 재료를 패터닝하여, 제2의 원하는 피처를 만드는 단계, 및 선택적으로 상기 재료 스택 상에 제4 재료를 증착하는 단계를 포함하는, 생물학적 대상에서 질환을 검출하기 위한 디바이스 또는 장치의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0088] 일부 구현예들에서, 본 방법은, 기관 상에 제1 재료 및 제2 재료를 층으로서 순차적으로 증착하기 전에, 기관 상에, 데이터 저장 요소, 신호 처리 요소, 메모리 저장 요소, 신호 전송 요소, 논리 처리 요소, 또는 RF (무선 주파수) 요소를 포함하는 부가적인 요소들을 (비제한적인 예로서, 증착, 패터닝, 폴리싱 및 세정 등의 공정을 이용하여) 제조하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0089] 일부 다른 구현예들에서, 본 방법은, 기관 상에 제1 재료 및 제2 재료를 층으로서 순차적으로 증착하기 전에, 기관 상에, 데이터 저장 회로, 신호 처리 회로, 메모리 저장 회로, 신호 전송 회로 또는 논리 처리 회로를 포함하는 하나 이상의 회로를 제조하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0090] 일부 또 다른 구현예들에서, 본 발명의 방법은, 제3 재료를 상기 재료 스택에 증착하는 단계 이후 및 제1 및 제3 재료를 패터닝하는 단계 이전에, 화학 기계적 폴리싱 공정 또는 에치-백(etch back) 공정을 이용하여, 상기 제3 재료를 평탄화하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0091] 적합한 마이크로전자 기법의 예로는, 박막 증착, 리소그라피, 에칭, 폴리싱, 세정, 이온 주입, 확산 및 마이크로전자에서 전형적으로 사용되는 패키징이 있으나, 이로 한정되지 않는다.
- [0092] 제1 재료 및 제3 재료는 동일하거나 상이할 수 있다. 이는, 예컨대, 옥사이드, 도핑된 옥사이드, 질화 규소, 또는 폴리머 등의 전기 절연체일 수 있다.
- [0093] 제2 재료는 도전성 물질, 압전체, 반도체 물질, 열 민감성 물질, 광학 물질, 감압성 물질, 이온 방출 민감성 물질, 또는 임의의 이의 조합일 수 있다. 예를 들어, 제2 재료는 구리, 알루미늄, 텅스텐, 금, 은, 유리, 알루미늄 합금, 구리 합금, 텅스텐 합금, 금 합금, 은 합금, 석영, 베르리나이트, 갈륨, 오르토인산염, GaPO₄, 전기석, 세라믹, 바륨, 티탄산염, BaTiO₃, 지르코늄산 납, 티탄산 PZT, 아연 산화물, 알루미늄 질화물, 및 폴리비닐리덴 플루오라이드일 수 있다.
- [0094] 일부 구현예들에서, 상기 제1의 원하는 피처는 상기 제1 및 제3 재료 층내에서의 오목한 형태(recessed form) 또는 트렌치 형태일 수 있다.
- [0095] 또 다른 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 재료 스택 상에 제4 재료를 증착한 다음, 상기 제4 재료를 패터닝하여 선택된 위치에서 홀(hole) 등의 오목한 영역을 만드는 단계를 추가로 포함한다.
- [0096] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은, 습식 또는 기상 에칭에 의해 재료 스택에서 제3 재료를 제거하여, 제4 재료와 기관 사이에 검출 챔버를 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 아울러, 이는 또한 상기 재료 스택으로부터 제1 재료를 습식 또는 기상 에칭으로 제거하여 채널을 형성하는 단계도 포함할 수 있다. 이 채널은 형성된 검출 채널을 부가적인 챔버들과 연결할 수 있다.
- [0097] 또한 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은, 재료 스택의 상부를 실링 또는 캡핑하여, 봉입된 트렌치를 형성하

는 단계를 추가로 포함한다. 이러한 단계에 대한 일례에서, 상기 재료 스택의 상부는 재료 스택 상에서 부가적인 디바이스로 실링 또는 캡핑된다. 이러한 부가적인 디바이스의 예로는, 활상 디바이스 및 검출 프로브가 있으나, 이로 한정되지 않는다. 재료 스택의 상부 상의 상기 디바이스는 광학 디바이스, 활상 디바이스, 카메라, 관찰 스테이션, 소리 검출기, 열 검출기, 이온 방출 검출기 및 열 기록기로 구성된다.

[0098] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 기관을 제공하는 단계, 상기 기관 상에 제1 및 제2 재료를 층으로서 순차적으로 증착하여 재료 스택을 만드는 단계, 리소그래피 및 에칭 공정으로 상기 제2 재료를 패터닝하여, 제2 재료의 층에 오목한 영역을 형성하는 단계, 상기 재료 스택 상에 제3 재료를 증착하는 단계, 에치 백 또는 폴리싱 공정에 의해 상기 제2 재료 상의 제3 재료의 일부를 제거하는 단계, 리소그래피 및 에칭 공정으로 상기 제3 재료를 패터닝하여, 제3 재료의 층에 적어도 일부의 오목한 영역을 형성하는 단계, 상기 재료 스택 상에 제4 재료를 증착하는 단계, 및 에치 백 또는 폴리싱 공정에 의해 상기 제3 재료 상의 제4 재료의 일부를 제거하여, 동일한 층에 적어도 일부의 제2 재료와 제4 재료를 유지시키는 단계를 포함하는, 생물학적 대상에서 질환을 검출하기 위한 디바이스의 제조 방법을 제공한다.

[0099] 본 발명의 방법에 사용되는 제1 및 제3 재료는 상이하거나 동일할 수 있다. 일부 구현예들에서, 이들은 동일하다. 이들은, 예를 들어 전기 절연성 물질일 수 있다. 제1 및 제3 재료의 예로는 산화물, 도핑된 산화물, 질화 규소 또는 폴리머가 있으나, 이로 한정되지 않는다.

[0100] 일부 구현예들에서, 제3 또는 제4 재료를 증착 및 가공한 후, 한가지 이상의 재료를 증착 및 가공하여, 검출 챔버 또는 채널을 그 하부에 구비한 상부 층을 만든다.

[0101] 제2 재료의 예로는, 도전성 물질, 압전체, 반도체 물질, 열 민감성 물질, 감압성 물질, 이온 방출 민감성 물질, 광학 물질, 또는 이의 조합이 있으나, 이로 한정되지 않는다.

[0102] 일부 구현예들에서, 검출 챔버 및/또는 검사 샘플 이송용 채널을 포함하는 새로운 검출 장치는, 제1 재료를 증착하는 단계, 제1 재료 ("재료 A")를 패터닝하여 하나 이상의 오목한 영역을 형성하는 단계, 제2 재료 ("재료 B")를 증착하는 단계, 폴리싱 및/또는 에치 백 공정을 이용하여 제1 재료 ("재료 A") 위의 영역으로부터 제2 재료 ("재료 B")를 제거하는 단계, 제1 재료 층의 오목한 영역 안에 제2 재료 ("재료 B")를 남기는 단계, 제3 재료 ("재료 C")를 패터닝하여, 제1 재료 ("재료 A") 및 제2 재료 ("재료 B")를 덮는 단계, 제3 재료 ("재료 C")를 증착하여 제3 재료 층의 상기 오목한 영역(들) 보다 작은 하나 이상의 홈을 그 위에 형성하는 단계, 기상 에칭 또는 습식 에칭을 이용하여 선택적으로 제2 재료 ("재료 B")를 제거하는 단계, 제1 재료 층내 봉입된 공간(enclosed cavity)을 형성하는 단계를 포함하는, 방법에 의해 제조된다.

[0103] 일부 또 다른 구현예에서, 새로운 검출 장치에는, 하나 이상의 마이크로-주입기와 하나 이상의 검출기가 집적될 수 있는데, 상기 마이크로-주입기는 분석하고자 하는 생물학적 대상에게 필요한 물질(desired object)을 주입하여 생물학적 대상으로부터 반응을 발생시키며, 상기 검출기는 상기 생물학적 대상으로부터 발생하는 반응을 검출한다.

[0104] 본 발명은 신호에 대한 생물학적 대상의 동역학적인 반응을 검출하는 방법을 추가로 제공한다. 이러한 방법은, 하나가 탐지용 마이크로-디바이스이고 다른 하나가 상기 탐지용 마이크로-디바이스로부터 소정의 간격으로 배치되는 검출용 마이크로-디바이스인 2개의 마이크로-디바이스를 포함하는 장치를 제공하는 단계; 생물학적 대상에 상기 탐지용 마이크로-디바이스를 접촉시켜 상기 탐지용 마이크로-디바이스에 의해 미시적인 수준에서 상기 생물학적 대상의 특성을 측정하거나, 또는 상기 생물학적 대상에게 자극 신호를 보내는 단계; 및 상기 검출용 마이크로-디바이스로 상기 생물학적 대상의 특성을 미시적인 수준에서 측정함으로써 생물학적 대상의 반응을 측정하는 단계를 포함한다. 선택적으로, 상기 검출용 마이크로-디바이스는 측정하는 동안 생물학적 대상과 접촉된다.

[0105] 일부 구현예들에서, 신호는 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 신호이다.

[0106] 일부 다른 구현예들에서, 미시적인 수준의 특성은 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생-화학-물리, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성이다.

[0107] 전기적 특성의 예로는, 표면 전하, 표면 전위, 휴지 전위, 전류, 전기장 분포, 전기 쌍극자, 전기 사중극, 3차원의 전기 및/또는 전하 클라우드 분포, DNA 및 염색체의 텔로미어 (또한, 스티키 말단(sticky end) 또는 DNA

말단이라고도 함)에서의 전기적 특성 또는 임피던스가 있으나, 이로 한정되지 않는다. 열 측정의 예는 온도와 생물 물질 및 분자의 진동 주파수이다. 광학 특성의 예는 흡광, 광 전송, 광 반사, 광학-전기적 특성, 휘도 및 형광 방출이다. 화학적 특성의 예는 pH 값, 화학 반응, 생-화학 반응, 생물-전기-화학 반응, 반응 속도, 반응 에너지, 산소 농도, 산소 소비율, 이온 강도, 촉매적 행태 및 결합 강도이다. 물리적 특성의 예는 밀도 및 기하학적 크기이다. 소리 특성의 예는 주파수, 음파의 속도, 음향 주파수 및 강도 스펙트럼 분포, 소리의 세기, 소리 흡수, 및 소리 공명이다. 기계적 특성의 예는 내압, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 접착성, 기계적 공진 주파수, 탄성, 가소성, 및 압축성을 포함한다. 미시적인 수준에서 한가지 이상의 특성을 측정함으로써 수득되는 데이터는, 질환, 예컨대, 암을 초기 단계에서 검출하거나, 또는 생물학적 대상의 보유자의 기대 수명을 추산하는데, 이용할 수 있다.

[0108] 일부 다른 구현예들에서, 본 장치는 탐지용 마이크로-디바이스 및 검출용 마이크로-디바이스와 상이한 제3 마이크로-디바이스를 추가로 포함하며; 상기 제3 마이크로-디바이스는 탐지용 마이크로-디바이스 및 검출용 마이크로-디바이스와 마찬가지로 생물학적 대상의 동일한 또는 상이한 특성을 측정한다.

[0109] 일부 또 다른 구현예에서, 장치는 탐지용 마이크로-디바이스 및 검출용 마이크로-디바이스와는 상이한 클럭 마이크로-디바이스(clock micro-device)를 추가로 포함하며; 이러한 유형의 클럭 마이크로-디바이스들은 탐지용 마이크로-디바이스와 검출용 마이크로-디바이스의 앞에 고정된 간격으로 배치되며, 생물학적 대상이 이를 통과할 경우 선별 신호(distinctive signal)를 제공하며, 클럭 디바이스로서 작동한다.

[0110] 또 다른 일부 구현예들에서, 검출용 마이크로-디바이스에 의해 기록되는 데이터는, 신호/노이즈 비율을 높이고 측정 민감성을 개선시키기 위해, 클럭 신호와 동기화되지 않는 노이즈를 제거하기 위한 위상 고정 기술(phase lock-in technology)로 필터링한다.

[0111] 본 발명의 다른 측면은, 채널, 검출 프로브, 촬상 디바이스, 메모리 저장 요소, 신호 전송 요소, 또는 논리 처리 요소를 포함하는 장치를 제공하는 단계, 농도를 높이기 위해 생물학적 대상에 대해 전처리를 수행하는 단계, 생물학적 대상의 특성을 측정하는 단계, 선택적으로 채널을 통해 생물학적 대상과 검출 프로브를 접촉시켜 반응 신호를 발생시키는 단계, 검출 프로브를 이용하여 생물학적 대상으로부터 반응 신호를 검출하는 단계, 선택적으로 상기 반응 신호를 기초로 건강한 생물학적 대상으로부터 질환에 걸린 생물학적 대상을 구분하는 단계, 선택적으로 질환에 걸린 것으로 구분되고 추정되는 생물학적 대상을 추가적인 검사를 위해 이송하는 단계, 및 반응 신호를 분석하여 진단 결론을 내리는 단계를 포함하는, 생물학적 대상에서 질환을 검출하는 방법에 관한 것이다. 상기 생물학적 대상은 DNA, 세포내 하부 구조체, 세포 또는 단백질일 수 있다.

[0112] 일부 구현예들에서, 본 발명의 방법은, 하나 이상의 비-생물학적 대상을 이용하여, 2 이상의 생물학적 대상들 또는 1 이상의 생물학적 대상들 간에 이루어지는 상호작용 또는 현상에 대한 반응 신호와 행태를 검출하는 것을 추가로 포함한다. 상기 2 이상의 생물학적 대상들은 컴포지션 유형이 상이하거나 동일할 수 있다. 2 이상의 생물학적 대상들 간에 이루어지는 상호작용 또는 현상의 예로는, DNA와 다른 DNA와의 충돌, 세포의 다른 세포로의 스매싱, 세포로의 DNA 크래싱, 단백질과 다른 단백질의 충돌 또는 DNA의 단백질로의 크래싱이 있으나, 이로 한정되지 않는다. 하나 이상의 비-생물학적 대상과 하나 이상의 생물 대상 간에 이루어지는 상호작용 또는 현상들의 예로는 무기 입자와 생물학적 대상의 충돌, 유기 입자와 생물학적 대상의 충돌 또는 복합 입자와 생물학적 대상의 충돌이 있으나, 이로 한정되지 않는다.

[0113] 반응 신호의 예로는 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생-화학-물리, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적, 및 기계적 신호가 있으나, 이로 한정되지 않는다.

[0114] 본 발명의 다른 측면은 생물학적 대상에서 질환을 검출하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 전처리 유닛, 하나 이상의 검출 디바이스, 분할된 챔버와 이를 연결하는 채널 및 주입 디바이스 (예, 프로브 물질을 분석하고자 하는 생물학적 대상으로 주입하기 위한 용도)를 포함하는 장치를 제공하는 단계, 및 생물학적 대상으로부터 반응 신호를 측정하는 단계를 포함하며, 상기 프로브 물질은 유기 입자, 무기 입자, 생물학적 대상 또는 복합 재료(composite-based object)를 포함한다.

[0115] 본 발명의 또 다른 측면은, 론칭 챔버, 검출 유닛 및 채널을 포함하는 장치를 제공하는 단계, 프로브 물질을 생물학적 대상에 론칭하는 단계, 상기 프로브 물질과 생물학적 대상 간에 충돌을 야기하여, 반응 신호를 일으키는 단계, 충돌 중과 이후에 반응 신호를 기록 및 검출하는 단계를 포함하는, 생물학적 대상과 프로브 물질의 상호작용에 의해 생물학적 대상에서 질환을 검출하는 방법에 관한 것이다. 상기 프로브 물질은 유기 입자, 무기 입

자, 생물학적 대상 또는 복합 재료를 포함할 수 있다.

- [0116] 본 발명의 또 다른 측면은 생물학적 대상에서 질환을 초기 단계에 검출하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법들은, 질환을 보유할 가능성이 있는 생물학적 대상의 조직 또는 장기의 제1 샘플 (세포 또는 생물 분자 포함)을 수집하는 단계, 질환에 걸리지 않은 제2 대상으로부터 동일한 조직 또는 장기의 제2 샘플을 수집하는 단계, 제1 샘플 및 제2 샘플을 본 발명의 질환 검출 장치와 각각 접촉시키는 단계, 및 제1 샘플과 제2 샘플의 측정 데이터를 비교하는 단계를 포함한다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 질환 검출 장치는 마이크로-디바이스와 상기 마이크로-디바이스를 지지하는 기판을 포함하며, 상기 마이크로-디바이스는 생물학적 샘플의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 물리 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있다.
- [0117] 본 발명의 또 다른 측면은 세포 소통(cellular communication) 방법에 관한 것이다. 마이크로-디바이스는 세포의 생물학적 소통을 자극하는 인위적인 미세 칼슘 (또는 기타 요소)을 만들어 낼 수 있다. 이러한 인위적인 신호는 세포 단백질, 핵과 상호작용하도록 코드화될 수 있으며, 궁극적으로 세포의 결정 또는 운명을 규정할 수 있다.
- [0118] 본 발명의 또 다른 측면은 세포 또는 분자 반응을 신호로 측정하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 세포 또는 생물 분자를 본 발명의 질환 검출 장치 - 이는 제1 마이크로-디바이스, 제2 마이크로-디바이스 및 상기 제1 마이크로-디바이스와 제2 마이크로-디바이스를 지지하는 제1 기판을 포함함 - 와 접촉하는 단계를 포함한다. 장치에서 상기 제1 마이크로-디바이스는 세포의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있으며; 제2 마이크로-디바이스는 세포 또는 생물 분자와 접촉하여 신호로 이를 자극한다.
- [0119] 이러한 방법에 대한 일부 구현예들에서, 장치는 제1 마이크로-디바이스와 마찬가지로, 세포 또는 생물 분자의 동일한 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있는, 제3 마이크로-디바이스를 추가로 포함한다.
- [0120] 일부 다른 구현예들에서, 세포는 제1 마이크로-디바이스, 제2 마이크로-디바이스 및 제3 마이크로-디바이스와 순서대로 접촉한다.
- [0121] 일부 다른 구현예에서, 신호는 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 신호이다.
- [0122] 본 발명의 장치에 대한 일부 구현예들에서, 생물학적 대상을 이송하기 위한 시스템은 분석하고자 하는 생물학적 대상이 그 내부에서 소정의 방향으로 이동하게 하는 하나 이상의 채널을 포함하며; 상기 탐지 및 검출용 디바이스는 하나 이상의 탐지용 마이크로-디바이스와 하나 이상의 검출용 마이크로-디바이스를 포함하며, 하나 이상의 탐지용 마이크로-디바이스는 생물학적 대상이 이동하는 방향에 대하여 하나 이상의 검출용 마이크로-디바이스 앞에 위치되며, 탐지용 마이크로-디바이스와 검출용 마이크로-디바이스는 채널의 내벽 또는 외벽에 부착될 수 있다. 일부 다른 구현예들에서, 여러가지 기하학적 구조를 가진 복수의 채널이 이용된다.
- [0123] 이러한 구현예에 대한 일부 예들에서, 상기 탐지 및 검출용 디바이스는 생물학적 대상의 동일하거나 상이한 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있는 2 이상의 검출용 마이크로-디바이스를 포함한다. 전기적인 특성의 예로는 표면 전하, 표면 전위, 휴지 전위, 전류, 전기장 분포, 전기 쌍극자, 전기 사중극, 3차원의 전기 및/또는 전하 클라우드 분포, DNA 및 염색체의 텔로미어에서의 전기적 특성 또는 임피던스가 있으나, 이로 한정되지 않으며; 열 특성의 예는 온도 및 생물학적 물체 및 분자의 진동 주파수이며; 광학 특성의 예는 흡광, 광 전송, 광 반사, 광-전기적 특성, 휘도 및 형광 방출이며; 화학적 특성의 예는 pH 값, 화학 반응, 생-화학 반응, 생물-전기-화학 반응, 반응 속도, 반응 에너지, 반응의 속도, 산소 농도, 산소 소비율, 이온 강도, 촉매적 행태 및 결합 강도를 포함하며; 물리적 특성의 예는 밀도와 기하학적 크기를 포함하며; 소리 특성의 예로는 주파수, 음파의 속도, 음향 주파수 및 강도 스펙트럼 분포, 소리의 세기, 소리 흡수, 및 소리 공명을 포함하며; 기계적 특성의 예로는 내압, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 접착성, 기계적 공진 주파수, 탄성, 가소성, 및 압축성을 포함한다. 예를 들어, 검출용 마이크로-디바이스는 생물학적 대상의 표면 전하, 전위, 광도, 형광 방출, 기하학적 크기, 형태, 주파수, 내압 또는 온도를 미시적인 수준에서 측정할 수 있다.
- [0124] 일부 다른 구현예들에서, 채널의 여러 섹션들의 형태와 크기는 상이하거나 동일할 수 있으며; 채널의 너비는 약

1 nm ~ 1 mm (예, 1 ~ 750 nm, 1 ~ 600 nm; 100 ~ 800 nm, 200 ~ 750 nm, 또는 400 ~ 650 nm)일 수 있으며; 패널은 직선형, 곡선형 또는 각진 형일 수 있으며; 채널의 내벽은 원형, 타원형 또는 다각형 (예, 장방형) 공간으로 규정된다.

- [0125] 적정 채널의 예는 원형의 탄소 나노 튜브이며, 이는 직경 예컨대 약 0.5 ~ 100 nm 및 길이 예컨대 약 5.0 nm ~ 10 mm일 수 있다.
- [0126] 일부 구현예들에서, 채널의 내벽은 탐지용 또는 검출용 마이크로-디바이스와 동일한 섹션에 있을 수 있는 하나 이상의 오목부를 가진다. 오목 홈(concave groove)은 예컨대 입체 공간 또는 각진 공간일 수 있다. 이의 깊이는 예컨대 약 10 nm ~ 1 mm일 수 있다.
- [0127] 일부 다른 구현예들에서, 분배 유체를, 생물학적 대상이 탐지용 마이크로-디바이스를 통과하기 전 또는 후에, 채널로 주입하여, 채널 내부에서의 생물학적 대상의 이동 또는 분리를 도울 수 있다. 적합한 분배 유체는 생체 적합성 액체 또는 용액, 예를 들어, 물 또는 식염수이다. 분배 유체는 채널 벽의 개구부에 연결된 분배 유체 채널을 통해 채널로 주입될 수 있다. 이러한 분배 유체를 이용함으로써, 특히, (생물학적 대상이 이동하는) 채널 표면을 준비하고, 채널을 세정하고, 장치를 소독하고, 장치의 측정 민감성을 강화할 수 있다.
- [0128] 또한 일부 다른 구현예들에서, 본 발명의 장치는 2 이상의 생물학적 대상의 질환을 검출하기 위한 장치일 수 있으며, 채널은 생물학적 대상의 동일한 특성에 대한 상이한 수준을 토대로 생물학적 대상들을 분리 또는 분류하기 위한 그 내부에 위치한 디바이스를 포함한다. 이러한 분리 또는 분류 디바이스의 예는, 예를 들어 표면 전하, 밀도, 크기 또는 전기적, 열, 광학, 화학적, 물리적, 자기, 전자기 및 기계적 특성과 같은 기타 특성을 토대로, 생물학적 대상들을 분리 또는 나눌 수 있는 슬릿이다. 전기적 특성의 예로는 표면 전하, 표면 전위, 휴지 전위, 전류, 전기장 분포, 전기 쌍극자, 전기 사중극, 3차원의 전기 및/또는 전하 클라우드 분포, DNA 및 염색체의 텔로미어에서의 전기적 특성 또는 임피던스가 있으나, 이로 한정되지 않으며; 열 특성의 예로는 온도 및 생물학적 물체 및 분자의 진동 주파수를 포함하며; 광학 특성의 예로는 흡광, 광 전송, 광 반사, 광-전기적 특성, 휘도 및 형광 방출을 포함하며; 화학적 특성의 예로는 pH 값, 화학 반응, 생-화학 반응, 생물-전기-화학 반응, 반응 속도, 반응 에너지, 반응의 속도, 산소 농도, 산소 소비율, 이온 강도, 촉매적 행태 및 결합 강도를 포함하며; 물리적 특성의 예로는 밀도 및 기하학적 크기를 포함하며; 소리 특성의 예로는 주파수, 음파의 속도, 음향 주파수 및 강도 스펙트럼 분포, 소리의 세기, 소리 흡수, 및 소리 공명을 포함하며; 기계적 특성의 예로는 내압, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 접착성, 기계적 공진 주파수, 탄성, 가소성 및 압축성을 포함한다.
- [0129] 또한 일부 다른 구현예에서, 본 발명의 장치는 검출하기 위해 생물학적 대상으로부터 부적절한 대상들을 제거하기 위한 필터 디바이스를 추가로 포함할 수 있다.
- [0130] 다른 측면에서, 본 발명은, 생물학적 대상 (예, 비제한적으로, 세포, 세포막과 같은 세포의 하부 구조체, DNA, RNA, 단백질 또는 바이러스)을, 제1 마이크로-디바이스, 제2 마이크로-디바이스 및 제1 마이크로-디바이스와 제2 마이크로-디바이스를 지지하는 제1 기판을 포함하는 장치와 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 제1 마이크로-디바이스는 생물학적 대상의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있으며, 상기 제2 마이크로-디바이스는 생물학적 대상과 접촉하여 신호로 이를 자극하는, 생물학적 물질의 동역학적 정보를 수집하는 방법을 제공한다.
- [0131] 또 다른 구현예에서, 검출 장치에서 마이크로-디바이스는 세포, DNA, RNA, 바이러스 또는 단백질과 같은 생물학적 대상과 소통할 수 있다. 아울러, 마이크로-디바이스는 세포, DNA, RNA, 혈액 세포, 단백질 또는 바이러스 등의 생물학적 대상의 포착, 분류, 분석, 처리 및 변형이 가능하다. 구체적으로, 바람직한 방식으로 배열된 마이크로-디바이스 어레이는 DNA 구조체를 포착, 분류, 검출 및 변형할 수 있다.
- [0132] 일부 구현예들에서, 장치는 제1 마이크로-디바이스와 마찬가지로, 세포의 동일한 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 생-화학, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있는 제3의 마이크로-디바이스를 추가로 포함한다. 일부 다른 구현예들에서, 세포는 제1 마이크로-디바이스, 제2 마이크로-디바이스 및 제3 마이크로-디바이스와 순서대로 접촉한다. 일부 다른 구현예들에서, 신호는 전기 신호, 자기 신호, 전자기 신호, 열 신호, 광 신호, 소리 신호, 생물학적 신호, 화학 신호, 물리 신호 또는 기계 전기 신호이다.
- [0133] 다른 측면에서, 본 발명은 생물학적 대상의 동역학적 정보를 검출하는 또 다른 방법들을 제공한다. 본 방법들은, 각각, 클록 마이크로-디바이스, 탐지용 마이크로-디바이스 및 제1 검출 마이크로-디바이스를 포함하며, 이때 상기 탐지용 마이크로-디바이스는 상기 클록 마이크로-디바이스와 검출 마이크로-디바이스 사이에 위치한 장

치를 제공하는 단계; 생물학적 대상을 클록 마이크로-디바이스와 접촉시켜, 클록 마이크로-디바이스에 의해 생물학적 대상의 도착을 기록하며, 선택적으로 생물학적 대상의 특성을 미시적인 수준에서 측정하는 단계; 및 생물학적 대상과, 생물학적 대상에 전달되는 주기적인 프로브 신호를 구비한 프로브 디바이스를 접촉시키는 단계; 검출용 마이크로-디바이스를 이용하여 생물학적 개체로부터 반응 신호를 검출하는 단계; 및 검출되는 신호를 위상 고정 기법을 이용한 검출용 마이크로-디바이스에 의해 처리하여, 프로브 신호의 주파수와 동기화되지 않은 신호 요소들은 필터링하고 프로브 신호와 동기화되는 신호는 증폭하는 단계를 포함한다.

- [0134] 이들 방법에 대한 일부 구현예들에서, 클록 마이크로-디바이스와 제1 검출용 마이크로-디바이스 간의 간격은 적어도 10 Å이다.
- [0135] 일부 다른 구현예들에서, 반응 신호는 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 신호이다.
- [0136] 일부 다른 구현예들에서, 제1 탐지용 마이크로-디바이스는 선택적으로 제1 검출용 마이크로-디바이스와 마찬가지로 미시적인 수준에서 생물학적 개체의 동일한 특성을 측정한다.
- [0137] 또 다른 일부 구현예들에서, 본 방법에 사용되는 장치는 제1 탐지용 마이크로-디바이스에 의해 전송되는 신호와는 상이한 자극 신호를 생물학적 대상에게 보낼 수 있는 제2 탐지용 마이크로-디바이스를 추가로 포함한다.
- [0138] 또한 일부 다른 구현예에서, 본 방법에 사용되는 장치는 제1 검출용 마이크로-디바이스와 마찬가지로 생물학적 대상의 동일한 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있는 제2 검출용 마이크로-디바이스를 추가로 포함한다.
- [0139] 또 다른 일부 다른 구현예에서, 전기적 특성은 표면 전하, 표면 전위, 휴지 전위, 전류, 전기장 분포, 전기 쌍극자, 전기 사중극, 3차원의 전기 또는 전하 클라우드 분포, DNA 및 염색체의 텔로미어에서의 전기적 특성, 또는 임피던스이며; 열 특성은 온도, 또는 생물학적 물체 또는 분자의 진동 주파수이고; 광학 특성은 흡광, 광 전송, 광 반사, 광-전기적 특성, 휘도, 또는 형광 방출이고; 화학적 특성은 pH 값, 화학 반응, 생-화학 반응, 생물-전기-화학 반응, 반응 속도, 반응 에너지, 산소 농도, 산소 소모율, 이온 강도, 촉매적 행태, 또는 결합 강도이고; 물리적 특성은 밀도 또는 기하학적 크기이고; 소리 특성은 주파수, 음파의 속도, 음향 주파수 및 강도 스펙트럼 분포, 소리의 세기, 소리 흡수, 또는 소리 공명이고; 물리적 특성은 내압, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 접착성, 기계적 공진 주파수, 탄성, 가소성, 또는 압축성이다.
- [0140] 일부 구현예들에서, 제1 검출용 마이크로-디바이스에 의해 기록되는 데이터는 위상 고정 기법으로 필터링하여, 제1 탐지용 마이크로-디바이스 또는 클록 마이크로-디바이스에 의해 기록되는 데이터와 동기화되지 않은 노이즈를 제거한다. 필터링된 데이터는 신호/노이즈 데이터 비율이 높아질 수 있다.
- [0141] 본 발명의 다른 혁신적인 측면은 정상 세포 및 암 세포를 구별함에 있어서, 휴지 전위 및 표면 전하를 비롯한 세포 표면 또는 벌크 전기적 특성을 측정하기 위해, 마이크로 전압 비교 측정기, 4-포인트 프로브 및 기타 회로 설계를 이용하는 등의, 세포 구조 수준에서 실시간 데이터와 정보를 획득하기 위한 마이크로-디바이스의 용도이다. 세포 표면 전하 차이는 세포의 건강한 상태 또는 건강하지 못한 상태를 결정하는, 즉 이의 적절한 치료를 결정하는 중요한 인자가 될 수 있다.
- [0142] 예를 들어, 생물학적 대상 (예, 세포, 세포의 하부 구조체, DNA, RNA 분자 또는 바이러스)에서 동역학적 정보를 수집하기 위한 비행 시간 방법에서, 제1 마이크로-디바이스를 먼저 사용하여 진단할 생물학적 대상을 교란하기 위한 신호를 전송한 다음, 제2 마이크로-디바이스를 사용하여 생물학적 대상으로부터 반응을 정확하게 측정한다. 한가지 배열로서, 제1 마이크로-디바이스와 제2 마이크로-디바이스는 소정의 간격 L로 떨어져 있는 위치로 배치되며, 측정할 생물학적 대상은 제1 마이크로-디바이스에서 제2 마이크로-디바이스로의 방향으로 흐른다. 생물학적 대상 샘플이 제1 마이크로-디바이스를 통과할 때, 상기 마이크로-디바이스는 통과하는 생물학적 샘플에게 신호를 보내며, 그런 후 제2 마이크로-디바이스가 실제의 교란 신호에 대한 반응 또는 체류 (retention)를 검출한다. 2개의 마이크로-디바이스 간의 간격, 시간 간격, 제1 마이크로-디바이스에 의한 교란 성질, 및 비행 시간 동안 생물학적 대상에서 측정되는 변화에 따라, 생물학적 대상의 미시적이고 동역학적인 특성들이 측정되며, 데이터를 획득할 수 있다. 다른 배열로서, 제1 마이크로-디바이스를 사용하여 먼저 신호 (예, 전하)를 적용함으로써 생물학적 대상을 탐지한 다음, 시간 함수로서 제2 마이크로-디바이스로 생물학적 대상으로부터의 반응을 검출한다.
- [0143] 본 발명의 다른 새로운 분야는 생물학적 대상의 다양한 물리적인 특성 (예, 기계적 특성)을 측정하기 위한 본 발명의 마이크로-압입 프로브(micro-indentation probe) 및 마이크로-프로브이다. 이러한 물리적 특성의 예로

는, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 및 멤브레인이 질환 진단의 중요한 요소일 수 있으므로 세포 막 관련 특성을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

- [0144] 본 발명의 또 다른 측면은 질환 검출 장치내 다양한 요소들의 설계, 제조 및 집적이다. 이들 요소들로는, 예를 들어, 샘플 보유 및 이송 유닛; 샘플 이송 채널 어레이; 복수의 검출 프로브를 포함하는 중심 질환의 검출 유닛, 논리 처리 유닛을 포함하는 중앙 제어 유닛, 메모리 유닛, 센서, 신호 전송기, 신호 수신기 및 특정 용도의 칩; 및 사용된 샘플을 재사용을 위한 처리, 재생, 가공 또는 폐기할 수 있는, 폐기물 처리 유닛을 포함한다.
- [0145] 본 발명의 다른 중요한 새로운 측면은, 매우 약한 신호와 상대적으로 높은 노이즈 백그라운드를 가진 복잡한 환경에서, 질환을 검출하기 위한, 생물학적 시스템에서 매우 약한 신호에 대해 고도로 민감하고 진보된 측정을 수행할 수 있는 마이크로-디바이스의 설계, 집적 및 제조 공정 플로우이다. 본 발명에 개시된 질환 검출용 마이크로-디바이스 클래스를 이용한 상기한 새로운 가능성은, 예를 들어, 동역학적 측정, 실시간 측정 (예, 비행 시간 측정 및 프로브 신호 이용과 반응 신호 검출의 조합), 백그라운드 노이즈를 줄이기 위한 위상 고정 기법, 매우 약한 신호를 측정하기 위한 4-포인트 프로브 기법 및 단일 세포, 생물학적 대상 (예, 바이러스) 또는 분자 (예, DNA 또는 RNA) 수준에서 생물학적 샘플의 다양한 전기적 특성, 전자기 특성 및 자기 특성을 측정하기 위한 새롭고 독창적인 프로브를 포함한다.
- [0146] 마지막으로, 본 발명의 다른 측면은 생물학적 대상에서 질환을 검출하기 위한 장치에 관한 것이다. 본 장치는, 기관을 제공하는 단계; 제1 재료와 제2 재료를 기관 상에 2개의 층으로서 순차적으로 증착하여, 재료 스택을 형성하는 단계; 제2 재료를 마이크로전자 기법에 의해 패터닝하여, 제1의 원하는 피처를 형성하는 단계; 상기 재료 스택 상에 제3 재료를 증착하여, 상기 제2 재료를 덮는 단계; 선택적으로, 상기 제1 재료와 제3 재료를 마이크로전자 기법에 의해 패터닝하여 제2의 원하는 피처를 형성하는 단계; 및 선택적으로 상기 재료 스택 상에 제4 재료를 증착하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 검출 디바이스를 포함한다. 제1 재료와 제3 재료는 상이하거나 동일할 수 있다. 검출 디바이스는 검출하고자 하는 생물학적 대상을 탐지하여 반응 신호가 발생되게 할 수 있다.
- [0147] 일부 구현예들에서, 제조 방법은 재료 스택의 상부를 캡핑하여 봉입된 트렌치를 형성하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0148] 일부 다른 구현예들에서, 상기 캡핑 단계는 재료 스택 상에 활상 디바이스를 이용하여 재료 스택의 상부를 실링 또는 캡핑하는 단계를 포함한다.
- [0149] 또한 일부 다른 구현예에서, 본 장치는 질환에 걸린 생물학적 대상을 예비-스크리닝하고 추가적인 검사를 위해 농도를 높이기 위한 전처리 유닛 (챔버), 유체 샘플을 그 내부를 통과해 운반하기 위한 채널, 반응 신호를 발생시키기 위해 검사 중인 생물학적 대상을 탐지 및 교란하기 위한 프로브, 생물학적 대상의 특성과 반응 신호를 측정하기 위한 검출 프로브, 또는 생물학적 대상의 특성과 행태를 관찰 및 기록하기 위한 활상 디바이스를 추가로 포함한다.
- [0150] 일부 다른 구현예에서, 검출 디바이스는, 장방형 채널의 경우 횡단면이 약 $2\ \mu\text{m} \times 2\ \mu\text{m}$ 내지 약 $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$, 원형 채널의 경우 횡단면의 반경이 약 $1\ \mu\text{m}$ 내지 약 $20\ \mu\text{m}$ 인 전형적인 채널 크기와, 장방형 프로브의 경우 횡단면이 약 $0.5\ \mu\text{m} \times 0.5\ \mu\text{m}$ 내지 약 $20\ \mu\text{m} \times 20\ \mu\text{m}$ 인 전형적인 프로브 크기를 구비할 수 있다. 다른 예로, 검출 디바이스는, 장방형 채널의 경우 횡단면이 약 $6\ \mu\text{m} \times 6\ \mu\text{m}$ 내지 약 $14\ \mu\text{m} \times 14\ \mu\text{m}$ 이며, 원형 채널의 경우 횡단면의 반경이 약 $3\ \mu\text{m}$ 내지 약 $8\ \mu\text{m}$ 인 전형적인 채널 크기와, 장방형 프로브의 경우 횡단면이 약 $0.5\ \mu\text{m} \times 0.5\ \mu\text{m}$ 내지 약 $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$ 범위인 전형적인 프로브 크기를 구비할 수 있다.
- [0151] 또 다른 일부 구현예에서, 제1 재료와 제4 재료는 각각 비-도핑형 산화물(SiO_2), 도핑된 산화물, 질화 규소, 폴리머 물질, 유리, 또는 전기 절연성 물질을 포함하며; 제2 재료와 제3 재료는 각각 도전성 물질, 알루미늄, 알루미늄 합금, 구리, 구리 합금, 텅스텐, 텅스텐 합금, 금, 금 합금, 은, 은 합금, 광학 물질, 열 민감성 물질, 자기체, 감압성 물질, 기계적 스트레스에 민감한 물질, 이온 방출 민감성 물질, 및 압전체를 포함한다.
- [0152] 또 다른 일부 다른 구현예에서, 제2 재료와 제4 재료를 검출기, 또는 프로브 및 검출기와 동일한 레벨에서 제조할 수 있는 경우, 제1 재료와 제3 재료는 각각 비-도핑형 산화물 (SiO_2), 도핑된 산화물, 질화 규소, 폴리머 물질, 유리, 또는 전기 절연성 물질을 포함하며; 제2 재료와 제4 재료는 각각 도전성 물질 (예, 알루미늄, 알루미늄 합금, 구리, 구리 합금, 텅스텐, 텅스텐 합금, 금, 금 합금, 은, 또는 은 합금), 광학 물질 (예, 이방성 광학 재료, 유리, 유리-세라믹, 레이저 증폭 매질(laser gain media), 비선형 광학 재료(nonlinear optical

material), 인광체(phosphor), 신틸레이터(scintillator), 투사 재료(transparent material), 열 민감성 물질, 자기체, 감압성 물질, 기계적 스트레스에 민감한 물질, 이온 방출 민감성 물질, 및 압전체 (예, 석영, 페르리나이트, 갈륨, 오르토인산염, GaPO₄, 전기석, 세라믹, 바륨, 티탄산염, BaTiO₃, 지르코늄산 납, 티탄산 PZT, 아연 산화물, 알루미늄 질화물, 및 폴리비닐리덴 플루오라이드)를 포함한다.

- [0153] 다른 구현예에서, 검출 디바이스는 하나 이상의 프로브, 하나 이상의 검출기, 생물학적 대상을 탐지하거나 또는 교란 신호를 발생시켜 반응 신호가 발생되게 하는 프로브 및 검출기로 구성된 하나 이상의 쌍, 및 발생하는 반응 신호를 측정하는 검출기를 포함한다.
- [0154] 본원에서, 용어 "또는"은 "및" 및 "또는" 둘다를 포괄하는 의미이다. 이는 "및/또는"과 호환될 수 있다.
- [0155] 본원에서, 단수형은 복수의 의미도 포함한다. 예를 들어, 마이크로-디바이스는 단일 마이크로-디바이스 또는 복수 마이크로-디바이스 중 한가지를 의미할 수 있다.
- [0156] 본원에서, 용어 "패터닝"은 평면 (이 경우 "패터닝"은 또한 "평면화"를 의미하는 것일 수 있음) 등의 특정한 물리적 형태 또는 패턴으로 물질을 형상화하는 것을 의미한다.
- [0157] 본원에서, 분석하거나 검사하거나 진단하기 위한 "생물학적 대상" 또는 "생물 샘플"이라는 용어는 질환 검출 장치로 분석하고자 하는 대상을 지칭한다. 이는 단일 세포, 단일 생물 분자 (예, DNA, RNA, 또는 단백질), 단일 생물학적 대상 (예, 단일 세포 또는 바이러스), 임의의 기타 충분히 작은 유닛 또는 기본적인 생물학적 컴포지션 또는 질환 또는 장애를 가질 수 있는 개체의 장기 또는 조직의 샘플일 수 있다.
- [0158] 본원에서, 용어 "질환"은 용어 "장애"와 호환적으로 사용되며, 일반적으로 생물학적 대상 (예, 포유류 또는 생물학적 종등)의 임의의 비정상적인 미시적인 특성 또는 상태 (예, 신체적 상태)를 의미한다.
- [0159] 본원에서, 용어 "대상"은 일반적으로 포유류, 예를 들어 인간을 지칭한다.
- [0160] 본원에서, 용어 "미시적인 수준"은 본 발명의 질환 검출 장치에 의해 분석 중인 대상이 미시적인 특성이며, 단일 세포, 단일 생물 분자 (예, DNA, RNA, 또는 단백질), 단일 생물학적 대상 (예, 단일 세포 또는 바이러스) 및 그의 충분히 작은 유닛 또는 기본적인 생물학적 컴포지션일 수 있음을 지칭한다.
- [0161] 본원에서, "마이크로-디바이스" 또는 "마이크로 디바이스"는 임의의 광범위한 재료, 특성, 형태, 복잡도 및 집적도를 구비한 디바이스일 수 있다. 이 용어는 단일 재료에서부터 복수의 서브 유닛과 복수의 기능을 구비한 복수의 재료를 포함하는 매우 복잡한 디바이스에 이르는 어플리케이션을 일반적으로 지칭한다. 본 발명에서 고려되는 복잡도는 바람직한 특성 세트를 구비한 매우 소형의 단일 입자에서부터 다양한 기능성 유닛들이 안에 구비된 꽤 복잡하고 집적된 유닛을 포괄한다. 예를 들어, 단순한 마이크로-디바이스는 바람직한 경도, 바람직한 표면 전하 또는 표면에 흡착된 바람직한 유기 화합물을 구비한, 작게는 100 Å의 직경을 가지는 구형의 단일 제조 물체일 수 있다. 보다 복잡한 마이크로-디바이스는 센서, 단순한 계산기, 메모리 유닛, 논리 유닛 및 그 위에 집적된 모든 커터를 구비한 1 mm 디바이스일 수 있다. 전자의 경우, 입자는 배출형(fumed) 또는 콜로이드형 석출 공정으로 만들 수 있으며, 다양한 요소적인 집적된 디바이스는 다양한 집적 회로 제조 공정을 이용하여 제작할 수 있다.
- [0162] 본 발명에 사용되는 마이크로-디바이스는 약 1 Å 수준에서 약 5 mm 수준의 크기 (예, 직경) 범위일 수 있다. 예를 들어, 약 10 Å 수준에서 약 100 μm 수준의 크기를 가지는 마이크로-디바이스가 생물 분자, 실체 또는 세포 구조물, DNA 및 박테리아 등의 소형 크기의 조성물을 표적화하는데 사용될 수 있다. 또한, 약 1 μm 수준 내지 약 5 mm 수준의 크기 범위의 마이크로-디바이스를 인간 장기의 일부분 등의 상대적으로 큰 생물학적 물질을 표적화하는데 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에서 정의되는 단순한 마이크로-디바이스는 선택적인 흡착 또는 타겟화된 세포 타입으로의 흡착하는데 바람직한 표면 특성을 가진 (표면 전하 또는 화학적 코팅을 구비한) 직경 100 Å 미만의 단일 입자일 수 있다.
- [0163] 본 발명은, 전처리 유닛, 탐지 및 검출용 유닛, 신호 처리 유닛 및 처리 가공 유닛을 포함하는, 생물학적 대상에서 질환을 검출하기 위한 장치를 추가로 제공한다.
- [0164] 장치에 대한 일부 구현예들에서, 전처리 유닛은 샘플 필터 유닛, 재충전 유닛, 정압 인가 유닛 및 샘플 탐지 전 교란 유닛(sample pre-probing disturbing unit)을 포함한다. 이는, 대상 (예, 암 세포)의 특정 물질의 농도 비율을 높이며, 그로 인해 장치가 표적화된 생물학적 대상 (예, 암 세포)을 검출하는데 보다 효과적으로 효율적이게 만든다.

- [0165] 일부 구현예들에서, 상기 필터 유닛은, 물리적 필터 (예, 전자 전하나 물질의 크기를 토대로함)에 의해서나 또는 화학 반응 (그에 따라 바람직하지 않은 물질을 완전히 제거함), 생화학 반응, 전기-기계 반응, 전기-화학 반응 또는 생물 반응에 의한 분리에 의해 원치않는 물질을 필터링할 수 있다.
- [0166] 일부 구현예들에서, 샘플 필터 유닛은 도입 채널(entrance channel), 분배 유체 채널(disturbing fluid channel), 가속화 챔버(accelerating chamber) 및 슬릿을 포함할 수 있다. 슬릿과 도입 채널의 내벽은 2개의 채널 (예, 상부 채널 및 하단 채널)을 규정하며, 생물학적 대상을 특성 (예, 전기적 또는 물리적 특성) 차이로 인해 분리할 수 있다.
- [0167] 일부 구현예들에서, 생체적합성 유체는 생물학적 대상을 분리하기 위해 분배 유체 채널로 주입될 수 있다. 예를 들어, 생체적합성 유체는 상기 분배 유체 채널의 도입부로 주입되고, 도입 채널벽의 개구부로 전달될 수 있다. 생체적합성 유체는 액체 또는 반-액체일 수 있으며, 식염수, 물, 혈장, 산소-농후 액체 또는 임의의 이의 조합을 포함할 수 있다.
- [0168] 일부 다른 구현예들에서, 상기 도입 채널과 상기 분배 유체 채널 간의 각도는 약 0° 내지 약 180° (예, 약 30° 내지 약 150° , 약 60° 내지 약 120° , 또는 약 75° 내지 약 105° , 또는 약 90°)의 범위이다.
- [0169] 일부 다른 구현예들에서, 각각의 채널의 너비는 약 1 nm 내지 약 1 mm (예, 약 2 nm 내지 약 0.6 mm 또는 약 10 nm 내지 약 0.2 mm)의 범위일 수 있다.
- [0170] 일부 다른 구현예들에서, 채널들 중 하나 이상은 채널의 측벽에 부착된 하나의 탐지 디바이스를 포함하며, 상기 탐지 디바이스는 생물학적 대상의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있다. 전기적 특성의 예로는 표면 전하, 표면 전위, 휴지 전위, 전류, 전기장 분포, 전기 쌍극자, 전기 사중극, 3차원의 전기 또는 전하 클라우드 분포, DNA 및 염색체의 텔로미어에서의 전기적 특성, 및 임피던스를 포함한다. 열 특성의 예로는 온도와 진동 주파수를 포함한다. 광 특성의 예로는 흡광, 광 전송, 광 반사, 광-전기적 특성, 휘도, 및 형광 방출을 포함한다. 화학적 특성의 예로는 pH 값, 화학 반응, 생-화학 반응, 생물-전기-화학 반응, 반응 속도, 반응 에너지, 반응의 속도, 산소 농도, 산소 소비율, 이온 강도, 촉매적 행태, 및 결합 강도를 포함한다. 물리적 특성의 예로는 밀도 및 기하학적 크기를 포함한다. 소리 특성의 예로는 주파수, 음파의 속도, 음향 주파수 및 강도 스펙트럼 분포, 소리의 세기, 소리 흡수, 및 소리 공명을 포함한다. 기계적 특성의 예로는 내압, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 접착성, 기계적 공진 주파수, 탄성, 가소성, 및 압축성을 포함한다.
- [0171] 일부 구현예들에서, 채널들 중 하나 이상의 채널은 채널의 측면에 부착된 2 이상의 탐지 디바이스를 포함하며, 탐지 디바이스는 생물학적 대상의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있다. 탐지 디바이스는 동시에 또는 여러 시간대에 동일한 특성 또는 상이한 특성을 측정한다.
- [0172] 2 이상의 탐지 디바이스는 서로 소정의 간격 (적어도 10 Å)으로 배치될 수 있다. 소정의 간격의 예는 약 10 nm 내지 약 100 mm, 약 100 nm 내지 약 10 mm, 약 1 mm 내지 약 10 mm이다.
- [0173] 일부 구현예들에서, 상기 샘플 필터 유닛은 도입 채널, 생체적합성 필터, 배출 채널 또는 임의의 이의 조합을 포함할 수 있다. 생물학적 대상은 도입 채널에서 배출 채널 방향으로 통과할 때, 필터 홀 보다 큰 크기의 생물학적 대상은 배출 채널에서 차단되고, 그 결과 크기가 더 작은 생물학적 대상이 배출 채널을 통과하여 배출된다. 그 후, 크기가 큰 생물학적 대상은 장치의 검출 요소 및 유닛에서 향후 분석 및 검출을 위해 필터링된다.
- [0174] 일부 구현예들에서, 샘플 사전-탐지 분배 유닛은 채널, 채널 내부에 위치한 슬릿, 그리고 선택적으로 채널 외측에 존재하는 2개의 플레이트를 구비한, 하나의 마이크로-디바이스를 포함할 수 있다. 2개의 플레이트는 신호, 예컨대 전압을 채널 내부에서 이동 중인 생물학적 대상에 적용하여, 생물학적 대상이 보유한 전기적 전하를 토대로 분리할 수 있다. 슬릿과 채널의 내부 채널은, 분리된 생물학적 대상이 도입되고, 선택적으로 미시적인 수준에서 그 특성을 검출하는, 2개의 채널을 규정한다.
- [0175] 일부 구현예들에서, 샘플 사전-탐지 분배 유닛은 생물학적 대상에게 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생

물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 신호를 인가한다. 신호는, 예를 들어, 전술한 2개의 플레이트를 이용하거나, 또는 (신호의 성질에 따라) 다른 수단으로 적용할 수 있다. 적용되는 신호는 펄스형이거나 지속형(constant)일 수 있다.

- [0176] 일부 구현예들에서, 재충전 유닛은 생물학적 대상에게 영양원 또는 호흡용 기체 (예, 산소)를 충전한다. 다른 예로, 이는 또한 생물학적 대상의 대사산물을 소거할 수 있다. 이러한 재충전 유닛을 이용하여, 샘플내 생물학적 대상의 생명 안정성(life stability)은 유지되고, 이의 용도는 연장되므로, 매우 정확하고 신뢰성있는 검출 결과를 제공하게 된다. 영양원의 예로는 생체적합한 강하거나 약한 전해질, 아미노산, 미네랄, 이온, 산소, 산소-농후 액체, 정맥내 드립(intravenous drip), 포도당 및 단백질을 포함한다. 영양원의 다른 예로는 특정 생물학적 대상 (예, 세포 또는 바이러스)에 의해 선택적으로 흡수될 수 있는 나노-입자를 포함하는 액체이다.
- [0177] 재충전 시스템은 장치의 다른 요소의 외부에서 분리가능하다. 다른 예로, 이는 또한 다른 요소들 중 하나, 예를 들어 탐지 및 검출 유닛 또는 폐기물 처리 유닛 안에 설치될 수 있다.
- [0178] 일부 다른 구현예들에서, 신호 처리 유닛은 증폭기 (예, 락-인 증폭기), AD (교류/직류 전류 또는 아날로그 -> 디지털) 변환기, 마이크로-컴퓨터, 조작 장치, 디스플레이 및 네트워크 커넥션을 포함한다.
- [0179] 일부 예에 있어서, 신호 처리 유닛은 2 이상의 신호 (복수의 신호)를 수집하며, 복수의 신호는 노이즈를 제거하거나 신호/노이즈 비율을 높이기 위해 통합될 수 있다. 복수의 신호는 복수의 위치 또는 복수의 시간 유래의 신호들일 수 있다.
- [0180] 장치로 검출할 수 있는 생물학적 대상으로는, 예컨대, 혈액, 뇨, 타액, 눈물 및 땀을 포함한다. 검출 결과는 생물학적 대상에서의 질환 (예, 초기 단계의 질환)의 발병 또는 존재 가능성을 표시할 수 있다.
- [0181] 본원에서, 용어 "흡착"은 전형적으로 표면과 이에 부착된 (이 경우, 여기에 흡착된) 물질 사이의 물리적인 결합을 의미한다. 한편, 용어 "흡착"은 일반적으로 2 사이의 보다 강력한 화학적 결합을 의미한다. 이러한 특성들은, 미시적인 수준에서 측정하기 위한 바람직한 마이크로-디바이스에 의해 표적화된 부착에 대해 유효하게 사용될 수 있으므로, 본 발명에 매우 중요하다.
- [0182] 본원에서, 용어 "접촉한다" ("제1 마이크로-디바이스가 생물학적 물체에 접촉한다"에서와 같이)는 "직접" (또는 물리적) 접촉 또는 "비-직접" (또는 간접 또는 비-물리적) 접촉을 포함하는 것을 의미한다. 2가지 대상이 "직접" 접촉된 상태인 경우, 일반적으로 이들 2가지 대상들의 접촉 지점 간에 측정가능한 공간 또는 거리가 존재하지 않지만; 이들이 "간접" 접촉된 상태인 경우, 이들 2가지 대상들의 접촉 지점 간에 측정가능한 수준의 공간 또는 거리가 존재한다.
- [0183] 본원에서, 용어 "프로브" 또는 "탐지"는, 사전적인 의미 외에도, 대상에게 신호를 적용하여, 대상을 자극하고, 대상이 일부 유형의 고유한 반응을 나타내도록 야기한다는 의미일 수 있다.
- [0184] 본원에서, 용어 "전기적 특성"은 분석하고자 하는 생물학적 대상의 표면 전하, 표면 전위, 전기장, 전하 분포, 전기장 분포, 휴지 전위, 활동 전위 또는 임피던스를 의미한다.
- [0185] 본원에서, 용어 "자기 특성"은 반자성, 상자성 또는 강자성을 지칭한다.
- [0186] 본원에서, 용어 "전자기 특성"은 전기적 및 자기적 크기 둘다를 가지는 특성을 지칭한다.
- [0187] 본원에서, 용어 "열 특성"은 온도, 동결점, 녹는점, 증발 온도, 유리 전이 온도 또는 열 전도성을 지칭한다.
- [0188] 본원에서, 용어 "광 특성"은 반사, 흡광, 광 산란, 파장에 따른 특성들, 색, 광채(luster), 광휘, 섬광(scintillation) 또는 확산을 지칭한다.
- [0189] 본원에서, 용어 "소리 특성"은 청각과 관련하여 소리의 품질을 측정하는 구조체 내부에서 확인되는 특징들을 지칭한다. 이는, 일반적으로, 소리 흡수 계수로 측정할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 3,915,016의, 물질의 소리 특성을 측정하기 위한 수단 및 방법; T.J. Cox et al., *Acoustic Absorbers and Diffusers*, 2004, Spon Press를 참조한다.
- [0190] 본원에서, 용어 "생물학적 특성"은 생물학적 대상의 화학적 및 물리적 특성을 일반적으로 포괄하는 의미이다.
- [0191] 본원에서, 용어 "화학적 특성"은 생물학적 샘플의 pH 값, 이온 강도, 또는 결합 강도를 지칭한다.
- [0192] 본원에서, 용어 "물리적 특성"은 임의의 소정의 순간에 물리적 시스템의 상태를 설명하는 모든 측정가능한 특성의 값을 지칭한다. 생물학적 샘플의 물리적 특성으로는 흡착, 알베도(albedo), 면적, 취성(brittleness), 끓는

점, 커패시턴스(capacitance), 색, 농도, 밀도, 유전체, 전하, 전도성, 전기 임피던스, 전기장, 전위, 방출, 유속, 유동성, 주파수, 인덕턴스(inductance), 고유 임피던스, 강도, 방사(irradiance), 발광, 광채, 전성(malleability), 자기장, 자속(magnetic flux), 중량, 녹는 점, 운동량(momentum), 투과성, 유전율, 압력, 광휘(radiance), 용해도, 비열, 강도(strength), 온도, 장력(tension), 열 전도율, 속도(velocity), 점성, 부피 및 파동 임피던스를 포함할 수 있으나, 이로 한정되지 않는다.

[0193] 본원에서, 용어 "기계적 특성"은 생물학적 샘플의 강도, 경도, 인성(toughness), 탄성, 가소성, 취성, 연성, 전단 세기, 신장 세기, 파괴 응력 또는 접착성을 지칭한다.

[0194] 본원에서, 용어 "도전성 물질" (또는 이와 등가물 "전기 도체")는 이동가능한 전하를 가진 물질이다. 도전성 물질은 금속 (예, 구리, 은 또는 금) 또는 비-금속체 (예, 그래파이트, 염 용액, 플라즈마 또는 도전성 폴리머)일 수 있다. 구리 또는 알루미늄과 같은 금속성 도체인 경우, 이동가능간 하전된 입자들은 전자이다 (전기 전도 참조). 양 전하는, 또한, 정공 (홀)인 격자 안의 원자 형태나 배터리 전해질과 같은 이온 형태에서 이동성일 수 있다.

[0195] 본원에서, 용어 "전기 절연체" (또한, "절연체" 또는 "유전체"라고도 함)는 전류의 흐름에 저항하는 물질을 지칭한다. 전기 절연성 물질은 강하게 결합된 원자가 전자를 구비한 원자를 가진다. 전기 절연체의 예로는 유리 또는 유기 폴리머 (예, 고무, 플라스틱 또는 테플론)를 포함한다.

[0196] 본원에서, 용어 "반도체" (또한, "반도체 물질"이라고도 함)는 도체와 절연체 중간 수준의 전자 흐름 (이온 전도도와는 반대됨)으로 인해 전기 전도성을 가지는 물질을 지칭한다. 무기 반도체의 예로는 실리콘, 실리콘계 물질 및 게르마늄을 포함한다. 유기 반도체의 예로는 다환식 방향족 화합물들 펜타센, 아트라센 및 루브렌 등의 방향족 탄화수소; 및 폴리(3-헥실티오펜), 폴리(p-페닐렌 비닐렌), 폴리아세틸렌 및 이의 유도체 등의 폴리머성 유기 반도체를 포함한다. 반도체성 물질은 결정 고체 (예, 실리콘), 비정질 (예, 수소화된 비정질 실리콘, 및 다양한 비율의 비소, 셀레늄 및 텔루르 혼합물), 또는 심지어 액체일 수 있다.

[0197] 본원에서, 용어 "생물 물질"은 당해 기술 분야의 당업자가 이해하는 바와 같이 "생체 적합 물질"과 동일한 의미를 가진다. 이의 의미로 한정됨이 없이, 생물 물질 또는 생체 적합 물질은 일반적으로 유기 화합물 (예, 소형 유기 분자 또는 폴리머) 또는 무기 화합물 (예, 금속 요소 또는 세라믹)을 이용하는 다양한 화학적 방식으로 실험실에서 합성하거나 또는 자연적으로 생산할 수 있다. 이는, 일반적으로, 의학적 용도로 사용하거나 적용할 수 있으며, 따라서 살아있는 구조물 또는 본래의 기능을 수행, 증강 또는 대체하는 생의학적 디바이스 전체 또는 일부를 포함할 수 있다. 이러한 기능은 판막에 사용되는 것과 같이 무해할 수 있거나, 또는 하이드록실-아파티트로 코팅된 힙 임플란트와 같이 상호적인 기능성이 높은 생체 적합 물질은 또한 치과 용도, 수술 및 약물 전달에 매일 사용할 수 있다. 예를 들어, 약학 제품이 침윤된 구조체를 신체에 위치시켜, 장기간 약물이 지속적으로 방출되게 할 수 있다. 생체 적합 물질은 또한 이식 물질로서 사용될 수 있는 동종, 동종이체 또는 이종일 수 있다. 기타 의학적 또는 생의학적 분야에서 용도를 가지는 이러한 물질들 모두 본 발명에서 사용할 수 있다.

[0198] 본원에서, 용어 "마이크로전자 기술 또는 공정"은 일반적으로 마이크로-디바이스 또는 광학-전자 요소를 제조하는데 사용되는 기술과 공정을 포괄한다. 그 예로는, 리소그래피, 에칭 (예, 습식 에칭, 건식 에칭 또는 기상 에칭), 산화, 확산, 이식, 어닐링, 필름 증착, 세정, 직시 기록계(direct-writin), 폴리싱, 평탄화 (예, 화학 기계적 폴리싱에 의함), 적층 성장(epitaxial growth), 메탈화, 프로세스 통합, 시뮬레이션, 또는 이의 조합을 포함한다. 마이크로전자 기술 또는 공정에 대한 부가적인 설명들은 예를 들어 Jaeger, Introduction to Microelectronic Fabrication, 2nd Ed., Prentice Hall, 2002; Ralph E. Williams, Modern GaAs Processing Methods, 2nd Ed., Artech House, 1990; Robert F. Pierret, Advanced Semiconductor Fundamentals, 2nd Ed., Prentice Hall, 2002; S. Campbell, The Science and Engineering of Microelectronic Fabrication, 2nd Ed., Oxford University Press, 2001에서 확인할 수 있으며, 이들 문헌의 내용은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0199] 본원에서, 예를 들어 "재료 A에 대해 선택적인 마이크로전자 기법을 이용한 재료 B의 패터닝"에 사용되는 용어 "선택적인"은, 마이크로전자 기법이 재료 B에 유효하지만 재료 A에는 그렇지 않거나, 또는 재료 A 보다 재료 B에 실질적으로 더 유효하다는 (예, 재료 A 보다 재료 B에 대한 제거율이 매우 높아, 따라서 재료 A 보다 재료 B가 훨씬 많이 제거됨) 의미이다.

[0200] 본원에서, 용어 "탄소 나노 튜브"는 일반적으로 실린더형 나노구조를 가진 탄소 동소체를 지칭한다. 예를 들어, 탄소 나노 튜브에 대한 상세한 내용으로 Carbon Nanotube Science, by P.J.F. Harris, Cambridge University Press, 2009를 참조한다.

[0201] 단일 마이크로-디바이스나 또는 질환 검출 장치에 집적되는 마이크로-디바이스들을 조합하여 사용하여, 질환 검출력을 민감성, 특이성, 신속도, 비용, 장치 크기, 기능성 및 사용 용이성 측면에서 현저하게 향상시킬 수 있으며, 더불어 침습성과 부작용은 감소될 수 있다. 생물학적 샘플의 미시적인 특성을 광범위하게 측정할 수 있는 다수의 질환 검출용 마이크로-디바이스를, 마이크로-제조 기술과 본원에 개시된 새로운 공정 플로우를 이용하여 하나의 검출 장치에 통합하여 제작할 수 있다. 설명과 예시를 위해, 마이크로전자 또는 나노-제조 기술과 관련 공정 플로우를 이용하여, 고도로 민감하고, 다기능성이며, 소형화된 검출 디바이스를 제조하는 방식에 대한 수 개의 새롭고 상세한 예들을 본원에 기술하지만, 고성능 검출 디바이스의 설계 및 제작에 마이크로전자 기술 및 나노-제조 기술을 이용하는 원칙과 일반적인 방법들이 고려되고 교시되어 있으며, 비제한적으로, 박막 증착, 패터닝(리소그래피 및 에칭), 평탄화 (화학 기계적 폴리싱 포함), 이온 주입, 확산, 세정, 다양한 재료 및 다양한 프로세스 시퀀스 및 플로우 및 이의 조합 등의 다양한 제작 공정의 조합으로 확장될 수 있으며 확장되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0202] 도 1 (a)는 생물학적 샘플을 장치 안에 투입하여 이동시켜 분석할 수 있는 본 발명에 따른 질환 검출 장치의 투시도이다. 도 1(b)와 도 1(c)는 복수의 개개 검출 마이크로-디바이스를 포함하는 장치를 나타낸다.

도 2 (a)는 복수의 마이크로-디바이스를 구비한 본 발명에 따른 질환 검출 장치의 횡단 투시도이다. 생물 샘플은 장치 안에 배치되거나 또는 통과해 이동하면서, 본 생물 샘플의 하나 이상의 미시적인 특성이 복수의 마이크로-디바이스로 측정된다. 도 2(b) - 2(1)은 새로운 마이크로-디바이스 제조 공정의 투시도이다. 도 2(m) - 2(n)은 복수의 개개 마이크로-디바이스들로 구성된 장치의 횡단도이다.

도 3은 여러개의 검출 프로브로 구성된 복수의 마이크로-디바이스를 구비한 본 발명에 따른 질환 검출 장치의 횡단 투시도이다. 생물 샘플은 장치 안에 배치되거나 또는 통과하여 이동하면서, 본 생물 샘플의 하나 이상의 미시적인 특성이 복수의 마이크로-디바이스로 측정된다.

도 4는 본 발명의 질환 검출 장치의 투시도이다. 장치는 그 사이에 분석하고자 하는 생물 샘플이 배치되는 좁은 간격으로 분리되어 있는 2개의 슬래브를 포함하며, 슬래브의 내표면에 샘플의 한가지 이상의 바람직한 파라미터를 미시적인 수준에서 측정하기 위해 복수의 마이크로-디바이스가 배치된다.

도 5는 마이크로전자 기술을 이용하여 본 발명의 질환 검출 장치를 제작하기 위한 새로운 공정 플로우를 예시한다.

도 6은 본 발명의 방법으로 제작한 질환 검출 장치의 투시도이다. 본 장치는 단일 세포를 탐지하여 미시적인 특성을 측정할 수 있다.

도 7은 본 발명의 질환 검출 장치에 대한 횡단 투시도로서, 시간 의존적인 또는 동역학적 정보를 비롯하여, 강화된 민감성, 특이성 및 속도로, 비행 시간 측정법에 필요한 간격으로 복수의 마이크로-디바이스가 배치된다.

도 8은 생물 샘플 (예, 세포, DNA 또는 RNA 분자, DNA 또는 염색체의 텔로미어, 바이러스 또는 조직 샘플)의 다양한 전자 또는 자기 상태, 배위 또는 기타 특성을 검출하기 위한, 본 발명의 질환 검출 장치에 포함되는, 미시적인 새로운 프로브 세트의 투시도이다.

도 9는 생물 샘플 (예, 세포, DNA 또는 RNA 분자, DNA 또는 염색체의 텔로미어, 바이러스 또는 조직 샘플)에서 약학 전기 신호를 검출하기 위한, 본 발명의 질환 검출 장치에 포함되는, 새로운 4-포인트 프로브의 투시도이다.

도 10은 생물 샘플 (예, 세포, DNA 또는 RNA 분자, DNA 또는 염색체의 텔로미어, 바이러스 또는 조직 샘플)을 미시적인 수준에서 3차원 공간에서 포착, 분류, 탐지, 측정 및 변형시킬 수 있는 마이크로-디바이스 유형을 제조하는 새로운 제조 공정 플로우를 도시한다.

도 11은 생물 샘플 (예, 세포, DNA 또는 RNA 분자, DNA 또는 염색체의 텔로미어, 바이러스 또는 조직 샘플)에서 기계적 특성 (예, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력) 및 기타 세포막 관련 특성 등의 물리적 특성을 측정할 수 있는 일 유형의 마이크로-디바이스에 대한 새로운 제조 공정 플로우를 도시한다.

도 12는 힘이 가해진 경우와 반대 방향으로 이동할 수 있는 2개의 마이크로-프로브를 구비한 마이크로-디바이스가 생물학적 대상 (예, 세포막의 기계적 특성)의 특성을 탐지하는 방식을 도시한다.

도 13은, 도식적으로 기록된 클럭 신호, 프로브 신호 (탐지 마이크로-디바이스로 검출되는 신호) 및 검출 신호를 강화하기 위해 위상 고정 처리 기법을 이용하여 신호 필터한 후 처리 및 강화된 신호와 함께, 클럭 신호 발생기와 신호 검출 프로브 둘다가 사용되는 질환 검출 어플리케이션에 대한 새로운 비행 시간 측정 검출법을 예시한 것이다.

도 14는, 도식적으로 기록된 클럭 신호, 프로브 신호에 대한 반응으로 탐지 마이크로-디바이스에 의해 검출되는 신호 및 시간 함수로서 검출되는 반응 신호(본 경우에 경시적인 반응 신호 지연)를 보여주는 검출되는 신호를 강화하기 위해, 위상 고정 처리 기법을 이용하여 신호를 필터한 후 처리 및 강화시킨 신호와, 클럭 신호 발생기, 프로브 신호 발생기 및 신호 검출 프로브가 사용되는, 또 다른 비행 시간형 질환 검출법을 예시한 것이다.

도 15는 새로운 마이크로-디바이스 세트를 이용하여 크기, 무게, 형태, 전기적 특성 또는 표면 특성 등의 다양한 특이적인 특성으로 생물학적 대상을 분리함으로써 생물학적 대상을 검출하는, 다른 새로운 비행 시간형 질환 검출 응용예를 예시한 것이다.

도 16은 질환 검출 장치의 전처리 부로서, 샘플 또는 보조 물질을 바람직한 압력과 속도로 디바이스로 이송하는, 유체 전달 시스템을 예시한 것이다.

도 17(b) - 17(c)는, 세포 신호를 시뮬레이션하고, 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성에 대한 신호일 수 있는 세포 반응을 수신함으로써 단일 세포 수준에서 세포 소통을 이룰 수 있는 새로운 디바이스를 예시한 것이다. 도 17(a)는 단일 세포에서 신호를 처리 및 반응하는 방식을 예시한 것이다.

도 18은 다양한 기능 모듈을 포함하는 질환 검출 장치의 시스템 블록 다이어그램을 예시한 것이다.

도 19는 소통, 포착, 분류, 분석, 처리 또는 DNA를 변형시킬 수 있으며, DNA의 다양한 특성들(예, 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성)을 측정할 수 있는 마이크로-디바이스를 예시한 것이다.

도 20은 생물학적 대상 상에서 표면 전하를 검출할 수 있으며 이를 전하를 토대로 슬릿에 의해 분리시킬 수 있는 본 발명의 장치를 예시한 것이다.

도 21은 광학 센서 세트로 생물학적 대상의 광학 특성들을 검출할 수 있는 본 발명의 다른 장치를 예시한 것이다.

도 22는 여러가지 기하학적 크기의 생물학적 대상을 분리하고 그 특성들을 각각 검출할 수 있는 본 발명의 다른 장치를 예시한 것이다.

도 23은 생물학적 대상의 소리 특성을 측정할 수 있는 본 발명의 장치를 예시한 것이다.

도 24는 생물학적 대상의 내압을 측정할 수 있는 본 발명의 장치를 예시한 것이다.

도 25는 하단 또는 채널의 세일링(ceiling)에서 프로브 커플들 사이에 오목부가 구비된 본 발명의 장치를 예시한 것이다.

도 26은 도 25에 예시된 형태와 상이한 형태의 오목부가 구비된 본 발명의 다른 장치를 예시한 것이다.

도 27은 계단식 채널이 구비된 본 발명의 장치를 예시한 것이다.

도 28은 열 계량기 세트가 구비된 본 발명의 장치를 예시한 것이다.

도 29는 안에 DNA가 함유된 채널로서 탄소 나노-튜브를 포함하는 본 발명의 장치를 예시한 것이다.

도 30은 검출 디바이스와 광 센서가 구비된 본 발명의 집적된 장치를 예시한 것이다.

도 31은 검출 디바이스와 논리 회로가 구비된 본 발명의 집적 장치를 예시한 것이다.

- 도 32는 검출 디바이스와 필터가 구비된 본 발명의 장치를 예시한 것이다.
- 도 33은 본 발명의 마이크로-디바이스를 DNA의 기하학적 요소 측정에 사용가능한 방법을 예시한 것이다.
- 도 34는 트렌치 맨 위에 커버를 장착하여 채널을 만드는 본 발명의 마이크로-디바이스의 제작 공정을 예시한 것이다.
- 도 35는 생물학적 대상에서 질환을 검출하기 위한 본 발명의 장치의 다이어그램이다.
- 도 36은 샘플 필터 유닛의 일예이다.
- 도 37은 샘플 필터 유닛의 다른 예이다.
- 도 38은 본 발명에 따른 장치의 전처리 유닛의 다이어그램이다.
- 도 39는 본 발명에 따른 장치의 정보 처리 유닛의 다이어그램이다.
- 도 40은 복수의 신호를 통합함으로써, 노이즈가 제거하고 신호/노이즈 비율이 높아짐을 나타낸 것이다.
- 도 41은 하나 이상의 검출 챔버와 하나 이상의 검출기가 구비된 검출 디바이스를 제작하기 위한 본 발명의 제작 공정의 일예이다.
- 도 42는 봉입된 검출 챔버, 검출기 및 유체 샘플 등의 생물 샘플을 이송하기 위한 채널이 구비된 검출 디바이스를 제작하기 위한 본 발명의 제작 공정의 다른 예이다.
- 도 43은 하나 이상의 프로브가 소정의 속도와 생물학적 대상 쪽 방향으로 론칭되어 충돌이 발생하는 새로운 질환 검출 방법을 나타낸 것이다.
- 도 44는 동일한 디바이스 수준에서 여러가지 재료들로 복수의 구성요소들을 만드는 본 발명의 새로운 제작 공정을 예시한 것이다.
- 도 45는 질환 검출 장치를 이용하여 생물학적 대상을 검출하기 위한 본 발명의 공정을 나타낸 것이다.
- 도 46은 질환에 걸린 생물학적 대상과 건강한 생물학적 대상을 분리하고, 질환에 걸린 생물학적 대상을 이후 검사를 위해 이송시키는, 질환 검출 공정의 다른 구현예를 나타낸 것이다.
- 도 47은 검출 디바이스 시리즈를 하나의 장치로 제조하는 어레이형의 생물 검출 디바이스를 도시한 것이다.
- 도 48은 디바이스의 유입부 및 유출부, 생물학적 대상이 통과하는 채널 및 채널의 벽을 따라 정렬된 검출 디바이스를 포함하는, 본 발명의 질환 검출 디바이스의 다른 구현예이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0203] 본 발명의 일 측면은 생물학적 대상에서 질환을 생체내 또는 시험관내에서 (예, 인간, 장기, 조직, 또는 배양 세포) 검출하기 위한 장치에 관한 것이다. 각 장치는 생물 유체 전달 시스템과 탐지 및 검출용 디바이스를 포함한다. 본 장치는 생물 샘플의 미시적인 특성들을 측정할 수 있다. 정압 유체 전달 시스템에 의해, 미시적인 생물학적 대상을 장치의 진단 마이크로-디바이스 상으로 또는 내부로 전달될 수 있다. 전통적인 검출 장치 또는 기술들과 비교하여, 본 발명에서 제공되는 장치는 검출 민감성, 특이성 및 속도를 높이고 비용과 크기를 낮추는데 이점이 있다. 본 장치는 생물학적 인터페이스, 탐지 제어 및 데이터 분석 회로 또는 의학 폐기물 재생 (reclaiming) 또는 처리 시스템을 추가로 포함할 수 있다. 부가적인 마이크로-디바이스, 예를 들어, 제2 검출 디바이스는, 또한 검출력 강화를 위해 장치에 포함 또는 집적시킬 수 있다.
- [0204] 본 장치의 주요 요소로서, 마이크로-디바이스는 각 탐지 어드레스로부터 정보를 어드레싱, 제어, 포싱 (forcing), 수신, 증폭 또는 저장하는 한가지 이상의 정보를 수행하기 위해 수단을 포함하여야 한다. 예를 들어, 이러한 수단은 제어용 회로, 어드레싱 유닛, 증폭기 회로, 논리 처리 회로, 메모리 유닛, 특정 용도의 칩, 신호 전송기, 신호 수신기 또는 센서를 포함하는 중앙 제어 유닛일 수 있다.
- [0205] 일부 구현예들에서, 유체 전달 시스템은 압력 발생기, 압력 제어기, 스톱 밸브, 압력 게이지 및 분배 키트를 포함한다. 이러한 구현예들에 대한 예로서, 압력 발생기는 모터 피스톤 시스템과 압축 기체가 든 용기를 포함할 수 있으며; (복수 조절기로 구성될 수 있음) 압력 제어기는 압력을 원하는 수치로 하향 또는 상향 조절할 수 있으며; 압력 게이지는 측정된 수치를 스톱 밸브로 피드백하고 스톱 밸브는 압력을 타겟 수치에 도달하도록 조절한다.

- [0206] 이송할 생물학적 유체는 질환에 대해 분석하고자 하는 생물학적 대상의 샘플이거나 또는 질환에 대한 검사가 반드시 필수적인 것은 아닌 어떤 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 이송할 유체는 액체 (예, 혈액 샘플, 뇨 샘플 또는 식염수) 또는 기체 (예, 질소, 아르곤, 헬륨, 네온, 크립톤, 크세논 또는 라돈)이다. 압력 제어기는 단일 압력 제어기, 또는 특히 최초 압력이 너무 높거나 너무 낮아 하나의 제어기로 말단(end) 디바이스나 타겟에 허용가능한 수준 또는 원하는 수준으로 조절할 수 없을 경우에는, 원하는 수준으로 압력을 하향-조절하거나 또는 상향-조절하도록 연속적으로 배치되는, 복수의 압력 제어기일 수 있다.
- [0207] 일부 다른 구현예들에서, 시스템 제어기는 전치 증폭기, 락-인 증폭기, 전기 계량기, 열 측정기, 스위칭 매트릭스, 시스템 버스, 비휘발성 저장 장치, 랜덤 액세스 메모리, 프로세서, 또는 사용자 인터페이스를 포함한다. 인터페이스는 열 센서, 유량계, 피에조-미터 또는 기타 센서일 수 있는 센서를 포함할 수 있다.
- [0208] 또한 일부 다른 구현예에서, 본 발명의 장치는 생물학적 인터페이스, 시스템 제어기, 의학 폐기물 재생 또는 처리용 시스템을 추가로 포함한다. 의학 폐기물의 재생 및 처리는 동일 시스템 또는 다른 2개의 시스템으로 수행할 수 있다.
- [0209] 본 발명의 다른 측면은 신호를 세포로 보내고 선택적으로 세포로부터 신호에 대한 반응을 수신하기 위한 디바이스를 포함하는, 세포와 상호작용하기 위한 장치를 제공한다.
- [0210] 일부 구현예들에서, 상기 세포와의 상호작용은 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 신호, 또는 이의 조합일 수 있는 코드화된 신호를 이용한 탐지, 검출, 소통, 처리 또는 변형일 수 있다.
- [0211] 일부 다른 구현예들에서, 본 장치에 포함되는 디바이스는 하나 이상의 요소 또는 요소들의 조합으로 코팅된 복수의 표면들과, 요소를 방출하기 위한 제어 시스템을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 제어 시스템은 열 에너지, 광 에너지, 소리 에너지, 전기 에너지, 전기-자기 에너지, 자기 에너지, 복사 에너지(radiation energy) 또는 기계 에너지를 통해 제어된 방식으로 디바이스 표면으로부터 요소들의 방출을 야기할 수 있다. 에너지는 바람직한 빈도의 펄스형일 수 있다.
- [0212] 일부 다른 구현예들에서, 본 장치에 포함되는 디바이스는 세포의 표면 상에 또는 세포내로 하나의 요소 또는 요소들의 조합을 저장 또는 방출하기 위한 제1 구성; 및 요소들의 방출을 제어하기 위한 제2 구성 (예, 요소들의 방출을 제어하기 위한 회로)을 포함한다. 요소는 생물학적 구성요소, 화합물, Ca, C, Cl, Co, Cu, H, I, Fe, Mg, Mn, N, O, P, F, K, Na, S, Zn 또는 이의 조합일 수 있다. 펄스형 또는 지속형의 신호는 방출된 요소의 형태이거나 요소들의 조합 형태일 수 있으며, 액체 용액, 기체 또는 이의 조합 중에서 운반될 수 있다. 일부 예들에서, 신호는 약 1×10^{-4} Hz 내지 약 100 MHz 또는 약 1×10^{-4} Hz 내지 약 10 Hz 범위의 주파수이거나 또는 약 1.0 nmol/L 내지 약 10.0 mmol/L의 진동 밀도(oscillation concentration)일 수 있다. 또한, 신호는 생물학적 요소, 화합물, Ca, C, Cl, Co, Cu, H, I, Fe, Mg, Mn, N, O, P, F, K, Na, S, Zn 또는 이의 조합의 진동, 예컨대, 바람직한 진동 주파수를 포함한다.
- [0213] 일부 구현예들에서, 세포로 보낼 신호는 진동 요소, 화합물 또는 생물학적 요소의 진동 밀도의 형태일 수 있으며, 세포로부터의 신호에 대한 반응은 진동 요소, 화합물 또는 생물학적 요소의 진동 밀도 형태일 수 있다.
- [0214] 일부 구현예들에서, 디바이스는, 예를 들어, 디바이스와 세포 간의 상용성을 강화하기 위해, 생물학적 막으로 코팅될 수 있다.
- [0215] 일부 다른 구현예들에서, 디바이스는 세포에 보낼 신호를 발생시키고, 세포로부터 신호에 대한 반응을 수신하고, 반응을 분석하고, 반응을 처리하고, 디바이스와 세포 사이를 인터페이스로 연결하기 위한 구성 요소들을 포함할 수 있다.
- [0216] 본 발명의 또 다른 측면은, 각각 마이크로-필터, 셔터, 세포 카운터, 선별기, 마이크로-수술 키트, 타이머 및 데이터 처리 회로를 포함하는 디바이스를 제공한다. 마이크로-필터는 물리적 특성 (예, 크기, 형태 또는 속도), 기계적 특성, 전기적 특성, 자기 특성, 전자기, 열 특성 (예, 온도), 광 특성, 소리 특성, 생물학적 특성, 화학적 특성 또는 생화학적 특성에 의해 비정상적인 세포를 구별할 수 있다. 디바이스는 각각 하나 이상의 마이크로-필터를 또한 포함할 수 있다. 이들 마이크로-필터 각각을 2개의 세포 카운터와 통합할 수 있으며, 세포 카운터 하나는 각 필터 웰의 입구에 설치되며, 다른 하나는 각 필터 웰의 배출부에 설치된다. 마이크로-필터 웰의 형태는 장방형, 타원형, 원형 또는 다각형이며, 마이크로-필터의 크기는 약 0.1 μm 내지 약 500 μm 또는

약 5 μm 내지 약 200 μm 의 범위이다. 본원에서, 용어 "크기"는 필터 오프닝의 물리적 또는 피쳐 크기, 예컨대 크기, 길이, 너비 또는 높이를 의미한다. 필터는, 예를 들어, 디바이스와 세포 간의 상용성을 높이기 위해, 생물학적 또는 생체적합한 막으로 코팅할 수 있다.

[0217] 이들 디바이스에 대한 일부 구현예들에서, 2개의 필터 막 사이에 놓인 셔터는 타이머로 제어할 수 있다 (즉, 시간 셔터). 타이머는 세포 카운터에 의해 시발될 수 있다. 예를 들어, 세포가 필터 입구의 세포 카운터를 통과할 때, 클록은 셔터를 디폴트 위치로 리셋하고, 미리 조정된 속도로 세포 통로쪽으로 이동하도록 유발하며, 타이머는 세포가 배출구에서 세포 카운터를 통과하는 시간을 기록한다.

[0218] 본 발명의 또 다른 측면은 마이크로-트렌치와 마이크로-트렌치의 측벽에 내장된 프로브를 구비한 마이크로-디바이스의 제조 방법을 제공한다. 마이크로-트렌치는 개방형 터널(unclosed tunnel)이며 (예로, 도 2(i), 2030 참조), 이는 다른 역상 대칭 트렌치와 커플링되어(예로, 도 2(k), 2031 참조), 닫힌 채널(closed channel)을 형성할 수 있다 (예로, 도 2(l), 2020 참조). 본 방법은, 기판 상에 다양한 물질을 증착하기 위한 화학적 기상 증착 (chemical vapor deposition), 물리적 기상 증착(physical vapor deposition) 또는 원자층 증착(atomic layer deposition); 패턴을 설계에서 구축까지 패턴을 전사하기 위한 리소그래피 또는 에칭; 표면 평탄화를 위한 화학 기계적 평탄화, 입자를 제거하기 위한 화학적 세정, 확산 또는 성분을 특정 층들에 도핑하기 위한 이온 주입법(ion implantation); 또는 결정 결함(crystal defect)을 줄이고 확산된 이온을 활성화하기 위한 가열 처리(thermal anneal)를 포함할 수 있다. 이러한 방법의 예는, 기판 상에 제1 재료를 증착하는 단계; 상기 제1 재료 위에 제2 재료를 증착하고, 마이크로전자 기법 (예, 리소그래피, 에칭)에 의해 제2 재료를 패터닝하여 검출 팁을 만드는 단계; 제2 재료 상에 제3 재료를 증착한 다음, 평탄화 공정에 의해 제2 재료를 패터닝하는 단계; 상기 제3 재료 상에 제4 재료를 증착하고, 먼저 마이크로전자 기법 (예, 리소그래피 또는 에칭)에 의해, 그후 제4 재료를 하드마이크로-디바이스로서 사용하는 마이크로전자 기법 (예, 다른 에칭)에 의해, 제4 재료를 패터닝하는 단계를 포함한다. 하드마이크로-디바이스는 일반적으로 폴리머 또는 다른 유기 "소프트" 물질 대신 에칭 마이크로-디바이스로서의 반도체 가공에 사용되는 물질 (예, 무기 유전체 또는 금속 화합물)을 지칭한다.

[0219] 일부 구현예들에서, 본 방법은 이렇게 제조되는 대칭적인 2개의 디바이스를 커플링하여 (즉, 플립형 미러(flipped mirror)), 채널이 구비된 검출 디바이스를 제조하는 단계를 추가로 포함한다. 각 채널의 입구는, 선택적으로, 예컨대, 채널의 개구 말단(opening end) (입구)의 크기가 채널 본체 보다 커, 세포가 채널에 더 쉽게 유입되도록, 벨-마우스형(bell-mouthed)일 수 있다. 각 채널의 횡단부 형태는 장방형, 타원형, 원형 또는 다각형일 수 있다. 커플링된 2개의 마이크로-디바이스의 마이크로-트렌치는 마이크로-디바이스의 레이아웃 상에 표시된 정렬 마크 모듈에 의해 맞춰질 수 있다. 마이크로-트렌치의 크기는 약 0.1 μm 내지 약 500 μm 범위일 수 있다.

[0220] 다른 예로, 본 방법은 플랫폼 패널로 마이크로-디바이스의 마이크로-트렌치를 덮는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 패널은 실리콘, SiGe, SiO₂, Al₂O₃, 또는 기타 광학 물질을 포함하거나 이들로 제조될 수 있다. 그의 잠재적으로 적합한 광학 물질의 예로는, 아크릴레이트 폴리머, AgInSbTe, 합성 알렉산드라이트(synthetic alexandrite), 아르세닉 트리셀레나이드(arsenic triselenide), 아르세닉 트리설파이드(arsenic trisulfide), 바륨 플루오라이드, CR-39, 카드뮴 셀레나이드, 세슘 카드뮴 클로라이드, 방해석, 칼슘 플루오라이드, 칼코게니드 유리, 갈륨 포스파이드, GeSbTe, 게르마늄, 게르마늄 디옥사이드, 글라스 코드(glass code), 하이드로젠 실세스퀴옥산, 빙주석(Iceland spar), 액정(liquid crystal), 리튬 플루오라이드, 루미세라(lumicera), METATOY, 마그네슘 플루오라이드, 마그네슘 옥사이드, 네거티브 인덱스의 메타물질(negative index metamaterial), 중성자 초거울(neutron super mirror), 포스포르, 피카린(picarin), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리카보네이트, 포타슘 브로마이드, 사파이어, 소코토퍼(scotophor), 스펙트랄론(spectralon), 스펙큘럼 메탈(speculum metal), 스플릿-링 공진기(split-ring resonator), 스트론튬 플루오라이드, 이트륨 알루미늄 가닛(yttrium aluminum garnet), 이트륨 리튬 플루오라이드, 이트륨 오소바나데이트(yttrium orthovanadate), ZBLAN, 셀렌화 아연 및 황화 아연을 포함한다.

[0221] 다른 구현예에서, 본 방법은 제조되는 3개 이상의 마이크로-디바이스를 통합하여, 채널 어레이를 구비한 강화된 디바이스를 제작하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0222] 본 발명의 또 다른 측면은, 각각, 마이크로-트렌치, 트렌치의 측벽 또는 하부 바닥에 나란히 내장된 프로브, 프로브 이동을 위한 지지 구조, 및 제어 회로를 포함하며, 포착, 분류 또는 DNA 변형 및 특성 (예, 전기적, 열 또는 광학 특성) 측정을 수행할 수 있는, 마이크로-디바이스에 관한 것이다. 마이크로-트렌치를 이용하여 DNA 이

중 나선을 넣을 수 있다.

- [0223] 일부 구현예들에서, 마이크로-트렌치의 너비는 약 1 nm 내지 약 10 μm 이거나, 마이크로-트렌치의 폭은 약 1 nm 내지 약 10 μm 이거나, 또는 마이크로-트렌치의 길이는 약 1 nm 내지 약 10 mm일 수 있다. 프로브는 도전성 물질을 포함하거나 도전성 물질로 제조될 수 있으며, 선택적으로 프로브를 늘이거나 줄이기 위한 유연한 지지 구조(flexible supporting structure)를 포함할 수 있다. 프로브는 또한 트렌치 사이드를 따라 팁(tip)을 구비할 수 있으며, 팁은 DNA의 큰 홈(major groove) 또는 작은 홈(minor groove) 중 어느 하나와 공간적으로 일치된다. 칩은 가변적일 수 있는 DNA의 엇갈린 홈들과 공간적으로 일치할 수 있다. 또한 팁은 DNA 나선의 각 가닥의 말단과 일치할 수 있다. 일부 예에 있어서, 팁의 직경은 약 1 Å 내지 약 10 μm 의 범위일 수 있다.
- [0224] 일부 다른 구현예들에서, 마이크로-디바이스는 예컨대 효율을 높이기 위해 트렌치 어레이를 추가로 포함할 수 있다.
- [0225] 본 발명의 다른 측면은 생물 샘플의 미시적인 특성을 측정함으로써 질환 검출에 이를 이용하기 위한 (마이크로-프로브 및 마이크로-압입 프로브(indentation probe)를 포함하는) 마이크로-디바이스의 새로운 제조 공정 플로우 세트에 관한 것이다. 마이크로-디바이스는 본 발명의 질환 검출 장치에 집적되어, 미시적인 수준에서 한 가지 이상의 특성을 측정할 수 있다.
- [0226] 본 발명의 다른 측면은 제작되는 신호로 세포 소통에 참여하고, 세포의 결정 또는 반응을 조절하는 것이다. 이는 질환을 검출 및 치료하도록 사용할 수 있다.
- [0227] 측정력을 높이기 위해, 복수의 마이크로-디바이스를 비행 시간 기법을 적용하는 검출 장치의 일부로 제공할 수 있으며, 이때 하나 이상의 탐지 마이크로-디바이스와 하나의 감지 마이크로-디바이스는 미리 설정된 기저 거리로 배치된다. 탐지 마이크로-디바이스는 측정할 생물 샘플에 신호 (예, 전압, 전하, 전기장, 레이저 빔 또는 음파)를 적용할 수 있으며, 검출 (감지) 마이크로-디바이스는 샘플이 기저 거리를 바람직한 시간 동안 이동한 다음 생물 샘플로부터 또는 생물 샘플의 신호를 측정할 수 있다. 예를 들어, 탐지 마이크로-디바이스는 먼저 세포에 전기 전하를 인가한 다음, 검출 (감지) 마이크로-디바이스가 소정의 시간(T) 경과 후 세포가 소정의 거리(L)를 이동한 후에 표면 전하를 측정할 수 있다.
- [0228] 본 발명의 장치에 포함되는 마이크로-디바이스는, 이들의 다양한 특성, 상당한 유연성 및 집적 및 소형화 역량으로 인해, 매우 다양한 설계, 구조, 기능성 및 용도를 구비할 수 있다. 이는, 예를 들어, 전압 비교장치(voltage comparator), 4 포인트 프로브(four point probe), 계산기(calculator), 논리 회로(logic circuitry), 메모리 유닛(memory unit), 마이크로 커터(micro cutter), 마이크로 해머(micro hammer), 마이크로 실드(micro shield), 마이크로 다이(micro dye), 마이크로 핀(micro pin), 마이크로 나이프(micro knife), 마이크로 니들(micro needle), 마이크로 스레드 홀더(micro thread holder), 마이크로 핀셋(micro tweezers), 마이크로 흡광기(micro optical absorber), 마이크로 거울(micro mirror), 마이크로 휠러(micro wheeler), 마이크로 필터, 마이크로 쿵퍼(micro chopper), 마이크로 슈레더(micro shredder), 마이크로 펌프, 마이크로 흡수기(micro absorber), 마이크로 신호 검출기, 마이크로 드릴러(micro driller), 마이크로 서커(micro sucker), 마이크로 테스터(micro tester), 마이크로 컨테이너(micro container), 신호 전송기(signal transmitter), 신호 발생기(signal generator), 마찰 센서(friction sensor), 전기 전하 센서(electrical charge sensor), 온도 센서, 경도 검출기, 음파 발생기, 광파 발생기, 발열기, 마이크로 냉각장치 및 전하 발생기(charge generator)를 포함한다.
- [0229] 아울러, 제조 기법의 진보로 현재 다양한 마이크로-디바이스들이 제조되고 있으며, 동일 디바이스에 다양한 기능들을 매우 실현가능성이 높고 비용 효율적인 방식으로 집적된다는 점에 유념하여야 한다. 전형적인 인간 세포 크기는 약 10 μm 이다. 최신 집적 회로 제조 기법을 이용하여, 마이크로-디바이스에 규정되는 최소 피처 크기는 작게는 0.1 μm 이하일 수 있다. 즉, 생물학적 용도로 기술된 마이크로-디바이스를 이용하는 것이 이상적이다.
- [0230] 마이크로-디바이스의 재료 측면에서, 일반적인 원칙 또는 고려 사항은 재료와 생물학적 대상과의 상용성이다. 마이크로-디바이스를 생물 샘플 (예, 세포; DNA, RNA 또는 단백질 등의 생물 분자; 또는 조직 또는 장기 샘플)과 접촉시키는 시간은 의도된 용도에 따라 달라질 수 있어, 다른 재료 또는 재료들의 여러가지 조합을 사용하여 마이크로-디바이스를 만들 수 있다. 일부 특수 경우에, 재료를 제어된 방식으로 소정의 pH에서 용해할 수 있으며, 따라서 적정 재료로서 선택될 수 있다. 그외 고려 사항으로는 비용, 단순성, 사용 용이성 및 실용성을 포함한다. 집적 회로 제조 기법 등의 마이크로 제조 기법의 상당한 진보로, 0.1 μm 에 불과한 최소 피처 크기를

구비한 고도로 집적된 디바이스를 현재 비율 효율적으로 상업적으로 제조할 수 있다. 훌륭한 예는 현재 집적 회로 산업에서 매우 다양한 용도로 사용되고 있는 마이크로전자 기계 디바이스 (MEMS)의 설계 및 제작이다.

- [0231] 본 발명의 질환 검출 장치에 집적되는 혁신적인 마이크로-디바이스를 포함하는 본 발명의 장치 및 이의 제조 공정에 대한 몇가지 예시와 예들을 아래에 기술한다.
- [0232] 도 1은, 혈액 샘플 등의 생물 샘플 (211)이 그 내부에 배치되거나 검사하면서 통과되는 본 발명의 질환 검출 장치 (111)의 투시도이다. 본 도면에서, 질환 검출 장치 (111) 일예는 실린더 형태이며, 이를 통과해 (도면에서 좌에서 우측 방향으로) 흐르는 생물 샘플 (211)은 미시적인 수준에서 한가지 이상의 특성에 대해 검사될 수 있다.
- [0233] 검출 속도와 민감성을 높이기 위해, 생물 샘플내 원하는 다수의 물질 (예, 세포, DNA, RNA, 단백질 등)들을 측정하도록 마이크로-디바이스가 배치된 도 1(b)와 도 1(c)에 예시된 장치와 같이, 많은 수의 마이크로-디바이스를 본 발명의 단일 질환 검출 장치에 집적할 수 있다. 이러한 요구를 달성하기 위해, 검출 장치는, 생물 샘플과의 접촉에 대해 최대화된 표면 면적을 구비하고 상기 최대화된 표면에 많은 수의 마이크로-디바이스가 집적되도록 최적화되어야 한다.
- [0234] 도 2(a)는 복수개의 동일한 마이크로-디바이스 (311)가 구비된 본 발명에 따른 질환 검출 장치 (122)의 투시 횡단도이다. 내부에 배치되거나 통과되는 혈액 샘플 (211)과 같은 생물 샘플은, 예컨대, 전기적 특성 (예, 표면 전하, 표면 전위, 전류, 임피던스, 기타 전기적 특성), 자기 특성, 전자기 특성, 기계적 특성 (예, 밀도, 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 및 접착), 생물학적 특징, 화학적 특성 (예, pH 또는 이온 강도), 생화학적 특성, 열 특성 (예, 온도) 및 광학 특성 등의 한가지 이상의 특성에 대해 미시적인 수준에서 분석할 수 있다.
- [0235] 질환을 진단하기 위해 생물학적 대상의 한가지 특성만을 측정하는 대신, 다양한 마이크로-디바이스들을 검출 장치에 집적하여, 여러가지 특성들을 검출할 수 있다. 도 3은, 내부에 배치되거나 통과해 이동하는 혈액 샘플 등의 샘플 (211)에서, 비제한적인 예로서, 전기적 특성 (예, 표면 전하, 표면 전위, 및 임피던스), 자기 특성, 전자기 특성, 기계적 특성 (예, 밀도, 경도 및 접착성), 열 특성 (예, 온도), 생물학적 특성, 화학적 특성 (예, pH), 물리적 특성, 소리 특성, 및 광학 특성 등의 여러가지 특성들에 대해 분석할 수 있는, 여러가지 검출 프로브의 복수의 마이크로-디바이스 (311, 312, 313, 314 및 315)를 구비한, 본 발명에 따른 질환 검출 장치의 투시 횡단도 일예이다.
- [0236] 도 2(b) - 2(n)은 생물학적 대상 (예, 단일 세포, DNA 또는 RNA 분자)을 포착, 분류, 탐지, 측정 및 변형하기 위한 마이크로-디바이스의 제조 공정 플로우를 예시한다. 먼저, 재료 (2002) (예, 비-전도성 물질)와 다른 재료 (2003) (예, 전도성 물질)를 순차적으로 기판 (2001) 상에 증착한다 (도 2(b) 및 도 2(c) 참조). 그런 후, 제1 재료 (2003)를 리소그래피 및 에칭 공정에 의해 패터닝한다 (도 2(d)). 다른 재료 (2004)를 증착시킨 후 (도 2(e)), 평탄화를 수행한다 (도 2(f)). 여기에 재료 (2005)로 이루어진 층을 증착하고 (도 2(g)), 하드 마스크로서 패터닝한 다음 (도 2(h)), 에칭을 수행하며 (도 2(j)), 기판 (2001) 상에서 정지한다. 도 2(i)는 디바이스의 투시도이고, 도 2(j)는 디바이스의 수직도이다.
- [0237] 도 2(k)에 나타낸 바와 같이, 디바이스 (2080)과 거울형(mirrored) 또는 대칭형 디바이스 (2018)는 짝을 이룰 수 있다 (도 2(l)). 이와 같이, 측벽에 프로브가 내장된 통로를 구비한 장치를 제조한다.
- [0238] 도 2(m) 및 도 2(n)에 도시된 바와 같이, 많은 수의 검출 마이크로-디바이스를 함께 집적하여, 검출 효율을 높일 수 있다.
- [0239] 본원에 예시된 바와 같이, 표면적이 높을수록 샘플의 동시 측정을 위해 검출 장치에 장착할 수 있는 마이크로-디바이스의 수가 증가되고, 그에 따라 검출 속도도 증가하며 검사에 필요한 샘플의 양도 최소화되므로, 측정 표면적을 최대화하도록 검출 장치 설계를 최적화하는 것인 바람직하다. 도 4는 본 발명의 질환 검출 장치 (144)의 투시도이다. 이것은 측정할 혈액 샘플 등의 샘플이 그 사이에 배치되고, 샘플의 한가지 이상의 특성을 미시적인 수준으로 측정하기 위해 내표면에 복수의 마이크로-디바이스가 설치되는, 한정된 간격으로 떨어져 배치된, 2개의 슬래브를 포함한다.
- [0240] 본 발명의 또 다른 측면은 질환 검출용 마이크로-디바이스를 제조하기 위한 새로운 제조 공정 플로우 세트에 관한 것이다. 도 5는 마이크로전자 기법과 공정을 이용하여 질환 검출 장치를 제조하는 새로운 공정 플로우를 예시한다. 먼저, 재료 (412)를 기판 (411) 위에 증착한다 (도 5(a)). 그 후, 포토리소그래피와 에칭 공정으로 패터닝을 수행한다 (도 5(b)). 재료 (413)을 증착한 후, 도 5(d)에 나타낸 바와 같이 화학 기계적 폴리싱을 이용하여 평탄화한다. 그런 후 도 5(e)에 나타낸 바와 같이 포토리소그래피 및 에칭 공정을 이용하여, 홀 패턴

형태의 오목한 영역들을 재료 (413)에 만든 후, 재료 (414)를 증착한다 (도 5(f)). 재료 (415)를 다시 포토리소그라피와 에칭 공정을 이용하여 패터닝한다 (도 5(i)). 다시 재료 (414)를 증착하고, 화학 기계적 폴리싱에 의해 기판 (415) 위의 여분의 재료들을 제거한다 (도 5(j) 및 (k)). 최종적으로, 재료 (415)에 대해 라이트 에칭 또는 쇼트 화학 기계 폴리싱을 수행하여, 재료 (414)에 선택적으로, 재료 (415)를 제거하여, 재료 (414)가 약간 돌출되게 만든다 (도 5(l)). 재료 (412)는 압전체일 수 있다. 전압을 우측 방향으로 적용하게 되면, 이것이 확장되어 올라오게 되며, 그 결과 재료 (414)의 가운데 팁이 상향 이동하게 된다. 즉, 상기 새로운 제조 공정 플로우를 이용하여, 생물 샘플의 다양한 특성들 (기계적 특성과 전기적 특성이 포함됨)을 측정할 수 있는 2개의 프로브가 구비된 마이크로-디바이스를 제조한다.

[0241] 본원에 기술된 마이크로-디바이스가 집적된 검출 장치는, 충분히 하나의 세포, 하나의 DNA, 하나의 RNA 또는 개개 소형 생물 물질 수준에 대해 미리 선정된 특성들을 검출할 수 있다. 도 6은 본원에 기술된 새로운 공정 플로우 (예, 도 5에서 설명한 새로운 공정 플로우)에 의해 제조된 마이크로-디바이스 (555)의 투시도와, 이 디바이스가 단일 세포 (666)를 탐지하여 세포로부터 의도한 파라미터들을 수집하는 방식을 도시한다. 도 6(a)는, 마이크로 프로브 (531)이 팁 형태이고 마이크로 프로브 (520)이 링 형태인, 한쌍의 마이크로 프로브 (531 및 520)를 구비한 마이크로-디바이스 (555)의 투시 횡단도이다. 마이크로 프로브 (531, 520) 둘다 도전성일 수 있으며, 생물 샘플의 전기적 특성을 측정하기 위한 한쌍의 프로브로서 사용할 수 있다. 마이크로 프로브 (531)은 압전체일 수 있는 베이스 (518)과 접촉되어 있다. 압전체로 만들어진 베이스 (518)에 전압이 인가되면, 베이스 (518)는 확대되어 프로브 팁 (531)을 윗쪽으로 밀어 올릴 수 있으며, 이는 단일 세포 등의 생물 샘플의 다양한 특성들을 측정하는데 유용할 수 있다. 도 6(b)에서, 마이크로-디바이스 (555)는, 프로브 팁 (531)을 이용하여 세포 막 (611)을 통해 세포의 내부 공간 (622)으로 침투하고, 프로브 링 (520)이 상기 세포 막의 외표면에서 세포막 (611)과 접촉하여, 단일 세포 (666)를 측정하는 것으로 도시된다. 이러한 방식으로, 마이크로-디바이스 (555)는 세포에 대해 전기적 특성 (예, 전기 전위, 세포막을 통한 전류 (current across the cell membrane), 세포막의 표면 전하, 및 임피던스), 기계적 특성 (예, 프로브 팁 (531)을 마이크로-압입 프로브로서 설계된 경우 정도), 열 특성 (예, 온도), 물리적 특성 및 화학적 특성 (예, pH) 등의 여러가지 측정을 수행할 수 있다.

[0242] 다른 측면에서, 본 발명은, 신호가 매우 약하며 상대적으로 노이즈 백그라운드가 높은 복잡한 조건 하에, 질환을 검출하기 위한 생물학적 시스템에서 매우 약한 신호에 대해 매우 민감하며 진보된 측정을 수행할 수 있는, 마이크로-디바이스 설계, 집적 및 제조 공정 플로우를 제공한다. 본원에 기술된 질환 검출용 마이크로-디바이스를 이용하는 이러한 새로운 가능성으로는, 동역학적 측정, 실시간 측정 (예, 비행 시간 측정, 및 프로브 신호 이용과 반응 신호 검출의 조합), 백그라운드 노이즈를 줄이기 위한 위상 고정 기법, 매우 약한 신호를 측정하기 위한 4-포인트 프로브 기법, 및 단일 세포 (예, DNA 또는 염색체의 텔로미어), 단일 분자 (예, DNA, RNA, 또는 단백질), 단일 생물학적 대상 (예, 바이러스) 수준에서 생물 샘플의 다양한 전자, 전자기 및 자기 특성들을 측정하기 위한 특별하고 새로운 프로브를 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0243] 예를 들어, 생물 샘플 (예, 세포, 세포의 하부 구조체, DNA, RNA 또는 바이러스)에서 동역학적 정보를 획득하기 위한 비행 시간 측정법의 경우, 제1 마이크로-디바이스를 먼저 사용하여 진단할 생물학적 대상을 교란시키는 신호를 보낸 다음, 제2 마이크로-디바이스를 사용하여 상기 생물학적 대상으로부터 반응을 정확하게 측정한다. 일 구현예에서, 제1 마이크로-디바이스와 제2 마이크로-디바이스는 바람직한 또는 미리 정해진 거리 (L)로 떨어져 배치되며, 측정할 생물학적 대상은 제1 마이크로-디바이스에서 제2 마이크로-디바이스 방향으로 흐른다. 생물학적 대상이 제1 마이크로-디바이스를 통과할 때, 제1 마이크로-디바이스는 통과 중인 생물학적 대상에게 신호를 보내고, 그런 후 제2 마이크로-디바이스가 생물학적 대상에서 상기 교란 신호에 대한 반응 또는 체류 (retention)를 검출한다. 2개의 마이크로-디바이스 간의 거리, 시간 간격, 제1 마이크로-디바이스에 의한 교란 특성 및 비행 시간 동안 생물학적 대상에서 측정되는 변화로부터, 생물학적 대상의 미시적이고 동역학적인 특성들을 획득할 수 있다. 다른 구현예에서, 제1 마이크로-디바이스를 이용하여, 신호 (예, 전기 전하)를 인가함으로써, 생물학적 대상을 탐지하고, 상기 생물학적 대상으로부터의 반응을 시간 함수로서 제2 마이크로-디바이스로 검출한다.

[0244] 검출 민감성을 추가로 높이기 위해, 비행 시간 기법을 적용하는 새로운 질환 검출 공정을 사용한다. 도 7은 복수개의 마이크로-디바이스 (321, 331)가 생물 샘플 (211) (예, 세포)에 대한 동역학적 정보를 획득하기 위한 비행 측정 시간에 필요한 간격으로 (700) 배치되어 있는, 측정 민감성, 특이성 및 속도 측면에서 강화된, 검출 장치 (155)에 대한 투시 횡단도이다. 상기한 비행 측정 시간에, 샘플 (211)이 제1 마이크로-디바이스 (321)를 통과할 때, 생물 샘플 (211)의 한가지 이상의 특성을 먼저 측정한다. 그런 후, 샘플 (211)이 거리 (700)을 이동한 후 제2 마이크로-디바이스 (331)을 통과할 때, 동일한 특성을 다시 측정한다. 마이크로-디바이스 (321)에서

마이크로-디바이스 (331)까지의 샘플 (211)의 특성 변화는, 그 기간 동안 샘플이 주위 환경 (예, 특수 생물학적 조건)과 반응하는 방법을 나타낸다. 또한, 이는, 이의 특성이 경시적으로 전개되는 방식에 대한 정보를 보여주고, 식견을 제공할 수 있다. 다른 예로, 도 7에 나타낸 배치에서, 마이크로-디바이스 (321)는 샘플이 마이크로-디바이스 (321)를 통과함에 따라 샘플 (211)에 프로브 신호 (예, 전기 전하)를 인가하기 위한 프로브로서 먼저 사용할 수 있다. 그 후, 상기 프로브 신호에 대한 샘플의 반응을 샘플이 이를 통과함에 따라 마이크로-디바이스 (331)로 (예, 비행하는 동안 샘플 상의 전기적 전하 변화로) 검출할 수 있다. 생물 샘플 (211)에 대한 측정은 접촉식 또는 비-접촉식 측정을 통해 이루어질 수 있다. 일 구현예에서, 마이크로-디바이스 어레이는 경시적으로 생물학적 대상의 특성을 측정하기 위해 필요한 간격으로 배치될 수 있다.

[0245] 상기에서 기술되고 도 7에 예시된 (예, 본 발명의 제조 공정 플로우를 이용하여 제조되는) 마이크로-디바이스를 이용하는 것은 현존하는 검출 기법에서는 고려된 바 없는 생물 샘플 (예, 세포, 세포 하부 구조 또는 DNA, RNA 또는 단백질 등의 생물 분자)의 새로운 미시적인 특성 세트를 검출하는데 도움이 될 수 있다. 이러한 미시적인 특성은, 단일 생물학적 대상 (예, 세포, 세포 하부구조, 생물 분자 - 예컨대, DNA, RNA 또는 단백질- 또는 조직 또는 장기의 샘플)인, 생물 샘플의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성일 수 있다. 생물학적 제재(biological matter)는 OH, CO 및 CH 결합 등의 기본 결합에서부터 DNA 및 RNA 등의 복잡한 3차 구조물을 포괄하는 것으로 알려져 있다. 이 중 일부는 전기적 배열(electronic configuration) 측면에서의 독특한 시그니처(unique signature)를 가진다. 어떤 것은 독특한 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성 및 배열을 가질 수 있다. 정상적인 생물학적 대상 및 질환에 걸린 생물학적 대상은 전술한 특성에 대해 상이한 시그니처를 보유할 수 있다. 그러나, 전술한 파라미터 또는 특성들은 질환 검출 특성으로서 일상적으로 사용된 적이 없다. 하나 이상의 본 발명의 마이크로-디바이스를 구비한 질환 검출 장치를 이용하여, 이러한 특성들을 질환을 검출하기 위한, 특히 암 등의 중증 질환을 초기 단계에 검출하기 위한 유용한 신호로서, 검출, 측정 및 활용할 수 있다.

[0246] 도 8은, 단일 세포, DNA, RNA 및 조직 또는 샘플일 수 있는 생물 샘플 (212, 213, 214, 215)에서 미시적인 수준으로 다양한 전기, 자기 또는 전자기 상태, 배열 또는 기타 특성들을 검출하도록 설계 및 구성된, 새로운 마이크로 프로브(341, 342, 343, 344, 345, 346, 347) 세트를 예시한 투시도이다. 예를 들어, 전기적인 특성들을 측정한다는 측면에서, 도 8에서 생물 샘플 (212, 213, 214, 215)의 형태는 전기 단극자 (샘플 212), 쌍극자 (샘플 213 및 214) 및 사중극 (샘플 215)을 나타낼 수 있다. 마이크로-디바이스 (341, 342, 343, 344, 345, 346, 및 347)는, 비제한적인 예로서, 전기적 상태, 전기 전하, 전자 클라우드 분포, 전기장, 자기 특성 및 전자기 특성 등의, 상기 파라미터의 측정 민감성을 최대화하도록 최적화되며, 상기 마이크로-디바이스는 3차 구조로 설계 및 배치될 수 있다. 암 등의 일부 질환의 경우, 정상과 암성 세포, RNA, DNA 및 조직 간에는 전기적 상태와 대응되는 전기적 특성이 틀림없이 다를 것이다. 따라서, 세포, DNA 및 RNA 수준에서 등의 미시적인 수준에서 전기, 자기 및 전자기 특성을 측정함으로써, 질환 검출 민감성과 특이성을 개선시킬 수 있다.

[0247] 단일 세포에서 전기적 특성 (예, 전하, 전기적 상태, 전기 전하, 전자 클라우드 분포, 전기장, 전류 및 전기 전위, 및 임피던스), 기계적 특성 (예, 경도, 밀도, 전단 강도, 및 파괴 강도) 및 화학적 특성 (예, pH)을 측정하는 상기한 예와, 세포 및 생물 분자 (예, DNA, RNA 및 단백질) 수준에서 생물 샘플의 전기, 자기 또는 전자기 상태 또는 배치를 측정하기 위한 도 8에 도시된 예들 외에도, 본 발명에서는 민감한 전기적 측정을 위해 다른 마이크로-디바이스들을 개시한다.

[0248] 도 9는 세포 등의 생물 샘플에서 약한 전기적 신호를 검출하기 위한 4-포인트 프로브를 도시한 것으로, 4 포인트 프로브 (348)는 생물 샘플 (216)의 전기적 특성 (임피던스 및 약한 전류)을 측정하도록 설계된 것이다.

[0249] 본 발명의 주된 한가지 측면은, 미시적인 수준에서 그리고 3차원 공간에서 생물학적 대상 (예, 세포, 세포 하부 구조, DNA 및 RNA)을 포착 및/또는 측정하기 위한 마이크로-디바이스의 설계 및 제조 공정 플로우와 이용 방법으로, 상기 마이크로-디바이스는 세포, DNA 또는 RNA 만큼 작은 피쳐 크기를 가진 3차원적인 방식으로 배열된 마이크로-프로브들을 구비하고 있으며, 생물학적 대상을 포착, 분류, 탐지, 측정 및 변형할 수 있다. 이러한 마이크로-디바이스는 집적 회로 제조에 사용되는 기법 등의 최신 마이크로전자 처리 기법을 이용하여 제조할 수 있다. 분자빔 에피택시 (MEB: molecular epitaxy beam) 및 원자층 증착 (ALD) 등의 박막 증착 기법을 이용하여, 단층 수개에 불과한 얇은 필름 두께를 달성할 수 있다 (예, 4 Å - 10 Å). 아울러, 전자빔 또는 X선 리소그라피를 이용하여, 나노미터 수준의 크기를 가진 디바이스 피쳐를 획득할 수 있어, 생물학적 대상 (예, 단일 세

포, 하나의 DNA 또는 RNA 분자)의 포착, 탐지, 측정 및 변형을 가능하게 할 수 있다.

[0250]

도 10은 생물학적 대상 (예, 단일 세포, DNA 또는 RNA 분자)을 포착, 분류, 탐지, 측정 및 변형하는 마이크로-디바이스의 본 발명에 따른 제조 공정 플로우를 예시한다. 이러한 공정 플로우에서, 마이크로전자 기법이 전술한 고유 기능을 달성하도록 설계된 마이크로-디바이스를 제조하는데 사용된다. 구체적으로, 제1 재료 (712) (전형적으로, 도전성 물질)를 먼저 기판 (711) 위에 증착한다 (도 10(a) 및 도 10(b)). 제1 재료 (712)를 리소그라피 및 에칭 공정에 의해 패터닝한다 (도 10(c)). 그 후, 제2 재료 (713)를 증착시키고, 화학 기계적 폴리싱 공정을 이용하여 평탄화하여, 제1 재료 (712) 위의 제2 재료 (713)로 이루어진 상부 적층을 제거한다 (도 10(e)). 재료 (714)로 이루어진 상이한 층을 다시 증착 및 패터닝한 다음, 다른 712 층을 화학 기계적으로 폴리싱함으로써 증착 및 평탄화한다 (도 10(f)). 다음으로, 제3 재료 (715)를 증착하고, 리소그라피 및 에칭 공정을 이용하여 패터닝한 다음 (도 10(g) 및 도 10(h)), 제4 재료 (716), 전형적으로 희생 소재(sacrificial material)를 증착 및 평탄화한다 (도 10(i) 및 도 10(j)). 패터닝 재료 (712) 또는 재료 (715)의 교차 증착, 및 재료 (716)의 증착과 화학 기계적 폴리싱에 의한 평탄화로 구성된 공정 플로우를 반복 실시하여 (도 10(k)-(m)), 디바이스의 적어도 일부분에서 재료 (712) (예, 도전성 물질) 및 재료 (715) (예, 전기 절연성 물질)이 교대로 형성된 복수개의 층이 특징적인 막 스택(film stack)이 형성된다. 마지막으로, 막 스택들 (771, 772) 사이의 재료 (716)를, 습식 에칭, 건식 에칭 (리소그라피 공정이 필요할 수 있음) 또는 기상 에칭에 의해, 다른 모든 재료에 대해 선택적으로, 제거한다 (도 10(n)). 도 10(o)에 예시된 바와 같이, 전기 회로나 전기 소스 (예, 충전 소스)와 연결된 도전성 물질인 712의 경우, 스택 (예, 781 및 782) 상에 712에 의해 형성된 각 프로브 팁은 표면 (예, 781 및 782)에 전하 또는 전기장을 구비할 수 있으며, (각 프로브 팁)은 양전하 또는 음전하, 또는 파지티브 전기장 또는 네거티브 전기장을 가지도록 선택될 수 있다. 역으로, 각 프로브 팁은 또한 측정 중인 생물학적 대상의 다양한 특성들을 감지할 수 있다 (예, 전자 클라우드, 전기장, 전하 또는 프로브 팁이 열 검출기인 경우 온도, 또는 프로브 팁이 광 센서인 경우 광 방출). 전기 회로나 전기 소스를 이용하여, 다양한 전기 전하 분포 또는 전기장 조합을 도 10(o) 및 도 10(p)에 나타낸 바와 같이 마이크로-디바이스 상에 배치할 수 있으며, 이를 이용하여 세포와 DNA 분자 등의 다양한 생물학적 대상을 분류 및 포착할 수 있다. 예를 들어, 도 10(p)에서와 전하 분포가 반대인 생물학적 대상을 도 10(p)에 도시된 마이크로-디바이스로 포착할 수 있다. 전하 분포 또는 전기장 분포가 다양한 마이크로-디바이스 어레이는 빠른 속도로 각각의 해당되는 생물학적 대상을 포착할 수 있으며, 따라서 이는 분류 디바이스로서 제공할 수 있다. 도 10(q)는 DNA를 포착하거나 또는 DNA의 다양한 특성들 (예, 전기적 특성, 열 특성 또는 광학적 특성)을 측정할 수 있는 마이크로-디바이스의 사용을 예시한 것으로, 각각의 프로브 팁은 이중 나선 DNA의 큰 홈 또는 작은 홈 중 어느 하나와 공간적으로 일치한다. 도 10(r)은 프로브 팁들이 배선만 도시한 전기 회로와 연결되는 방식을 보여준다. 본 예에서 나타낸 마이크로-디바이스는, 세포, DNA, RNA, 단백질 및 기타 생물학적 대상을 고속으로 포착 및/또는 분류하기 위해, 이러한 마이크로-디바이스가 10억개 이상 구비된 하나의 칩 상에 집적시킬 수 있다는 점에 유념하여야 한다.

[0251]

본 발명의 다른 측면은 생물학적 대상의 다양한 물리적 특성 (예, 기계적 특성)을 측정하기 위한 마이크로-압입 프로브 및 마이크로-프로브에 관한 것이다. 기계적 특성의 예로는 경도, 전단 강도, 신장 강도, 파괴 응력, 및 질한 진단에 결정적인 요소인 것으로 생각되는 세포 막 관련 기타 특성을 포함한다.

[0252]

도 11은 생물학적 대상의, 세포막의 기계적 특성 (예, 세포막의 기계적 강도)과 같이, 다양한 특성들을 탐지할 수 있는 새로운 마이크로-디바이스의 제조 공정 플로우를 예시한다. 본 공정 플로우에서, 재료 (812)를 먼저 기판 (811) 상에 증착한 다음, 다른 재료 (813)을 증착한다 (도 11(a)). 리소그라피 및 에칭 공정을 이용하여 재료 (813)을 패터닝한 후, 재료 (814)를 증착하고 (도 11(b)), 평탄화한다 (도 11(c)). 재료 (813)로 구성된 상이한 층을 다시 증착하고, 리소그라피 공정과 에칭 공정을 이용하여 패터닝하여, 재료 (813)의 일부분을 제거한 다음, 재료 (815)를 증착 및 평탄화한다 (815는 압전체일 수 있으며, 드라이버(driver)로서 사용할 수 있음) (도 11(d)). 재료 (813) 층을 이후 증착하고, 다시 다른 (813) 층을 증착 및 패터닝한 다음, 재료 (816)을 증착 및 평탄화하였다 (도 11(e)). 그런 후, 재료 (816)을 에칭 백 처리하여, 두께를 줄이고, 패터닝한 다음, 재료 (813) 3중층을 패터닝한다 (도 11(f)). 다른 (814) 층을 증착하고 (도 11(g)), 화학 기계적 폴리싱으로 평탄화 (도 11(h))한 다음 패터닝한다 (도 11(i)). 마지막으로, 813 다중 층들을 습식 에칭, 플라즈마 에칭 또는 기상 에칭으로 제거한다 (도 11(j)). 도 11(k)는 도 11(j)에서 수직면에 대한 마이크로-디바이스의 투시 횡단도를 보여준다 (도 11(j)에서 90° 회전). 도 11(l)은, 전압을 압전성 드라이버 (881, 882)에 인가하였을 때, 반대 방향으로 움직일 수 있는, 세포 등의 생물학적 대상을 탐지하는데 사용할 수 있는, 2개의 마이크로-팁 (871, 872)를 구비한 마이크로-디바이스를 보여준다.

- [0253] 도 12는 도 11에 도시된 새로운 제조 공정을 이용하여 마이크로-디바이스를 제조하는 방법을 예시한다. 도 12에서, 2개의 마이크로-프로브 (866, 855)를 구비한 마이크로-디바이스(850)가 힘 인가시 반대 방향으로 움직일 수 있다 (도 12(a)). 2개의 프로브 간의 거리는 인가되는 힘이 세질수록 멀어지므로, 2개의 프로브들의 팁들이 세포 (870)에 침투하였을 때, 세포는 당겨지게 된다. 마지막으로, 인가되는 힘이 임계치에 도달하였을 때, 세포는 2 조각으로 파괴된다 (도 12(b)). 인가된 힘에 대한 세포의 동역학적 반응은 세포, 특히 세포막의 기계적 특성 (예, 탄성)에 대한 정보를 제공한다. 세포가 분해되는 시점의 힘은 세포의 세기를 의미하며, 이를 파괴점 (breaking point)이라 칭할 수 있으며, 세포막의 기계적 세기가 높을수록 파괴점 힘은 강해진다.
- [0254] 본 발명에 의해 제공되는 다른 새로운 방법은, 백그라운드 노이즈를 줄이고 신호/노이즈 비율을 효과적으로 높이는, 질한 검출을 위한 위상 고정 측정법을 이용하는 방법이다. 일반적으로, 이러한 측정법에서, 주기적인 신호를 이용하여 생물 샘플을 탐지하며, 이러한 주기적인 프로브 신호의 주파수와 결부된 반응을 검출 및 증폭시키며, 프로브 신호의 주파수와 관련없는 다른 신호들은 필터하여 제거함으로써, 백그라운드 노이즈를 효과적으로 낮춘다. 본 발명의 일 구현예에서, 탐지용 마이크로-디바이스는 주기적인 프로브 신호 (예, 펄스형 레이저 빔, 펄스형 열파(thermal wave), 또는 교류 전기장을 생물학적 대상에게 보낼 수 있으며, 생물학적 대상의 프로브 신호에 대한 반응은 검출용 마이크로-디바이스로 검출할 수 있다. 위상 고정 기술을 이용하여, 원치않는 노이즈를 필터하고, 프로브 신호의 주파수와 동기화된 반응 신호를 강화할 수 있다. 아래 2가지 예들은, 약한 신호를 강화하여, 질한 검출 측정에서 검출 민감성을 높이기 위한, 비행 시간 검출 기법과 위상 고정 검출 기법이 조합된 새로운 구성들을 예시한다.
- [0255] 도 13은 질한 검출 이용을 위한 새로운 비행 시간 검출 기법을 예시한다. 구체적으로, 도 13(a)는 검출 프로브 (933)와 클럭 발생기 (922)를 이용하여 생물학적 대상 (911)을 측정하기 위한 셋업을 나타내며, 도 13(b)는 구조물 (922)로 인해 기록되는 신호 (921), 신호 프로브 (933)에 의해 기록되는 신호 (931) 및 기록된 신호 (931)에서 노이즈를 필터하기 위해 위상 고정 기법을 이용하여 처리한 신호 (941)를 나타낸 것으로, 오직 클럭 신호 (921)와 동기화된 반응만 유지된다. 도 13(a)에 도시된 셋업에서, 세포 (911) 등의 생물학적 대상이 구조물 (922)를 통과할 때, 이 구조물은 선명한 신호 (예, 922가 광원인 경우 광 산란 신호, 또는 922가 레지스터내 오리피스(orifice) 구조인 경우 급격한 전압 증가)를 발생시킨다. 따라서, 922를 사용하여, 922의 복수 구조물들이 도 13(b)에 기록된 신호 트레이스 (921)로 나타난 바와 같이 주기적인 거리로 배치되었을 때, 클럭으로서, 생물학적 대상의 도달을 기록할 수 있다. 아울러, 922가 프로브 (933)의 전방에 기지 거리로 배치된 경우, 이것은 933쪽으로 이동하는 생물학적 대상의 도달을 표시하며, 933에서 기록되는 신호 반응은 922에 의해 촉발되는 신호로부터 t 시간까지 지연되며, 이때 t는 922와 933 간의 거리를 생물학적 대상의 이동 속도로 나눈 것이다. 도 13(b)에 예시된 바와 같이, 구조물 (922)에 기인한 신호 (921)는, 선명하며, 구조물 (922)들 간의 거리와 비례하는 주기성으로 주기적이지만, 프로브 (933)에 의해 측정되는 신호는 노이즈 비율이 높고 상대적으로 생물학적 대상 관련 신호가 약하다. 클럭 신호 (921)와 동기화되지 않은 노이즈를, 검출 프로브 (933)에 의해 기록된 신호 (931)로부터 필터링하는 위상 고정 기법을 이용하여, 신호:노이즈 비율을 도 13(b)의 처리된 신호 (941)에서 나타난 바와 같이 크게 강화할 수 있다.
- [0256] 도 14는 클럭 신호 발생기 (922), 프로브 신호 발생기 (944) 및 신호 검출 프로브 (955)를, 도식적으로 기록된 클럭 신호 (921), 총 기록된 반응 신호 (951) (클럭 신호 제외) 및 위상 고정 기법을 이용하여 처리된 신호 (952)와 함께 사용하는, 질한 검출용 비행 시간 기법에 대한 또 다른 예를 예시한다. 이러한 배치에서, 프로브 신호 발생기 (944)를 이용하여 생물학적 대상 (911)을 교란시키고 (예, 광학 빔을 이용하여 911을 열처리 또는 911에 전기 전하 부가), 프로브 신호에 대한 반응을 이후 검출 프로브 어레이 (955)를 이용하여 시간 함수로서 측정한다. 952에서 필터링된 신호는 시간 경과에 따라 감소되는 944에 의해 프로브 신호에 대한 동역학적 반응을 나타낸다. 정상 세포와 비정상 세포는 프로브 신호에 차별적으로 반응할 수 있으므로, 적절한 마이크로-프로브들로 구성된 이러한 배치를 이용하여 암 등의 질환을 검출할 수 있다. 이러한 셋업(도 14)을 이용하는 다른 구현예에서, 프로브 신호 발생기 (944)는 생물학적 대상 (911)에 주기적인 신호를 보낼 수 있으며, 검출 프로브 (955)로 생물학적 대상으로부터 검출되는 반응 신호를 위상 고정 기법을 처리할 수 있으며, 프로브 신호의 주파수와 동기화되지 않은 노이즈는 필터하고, 프로브 신호 주파수와 동기화되는 신호는 증폭시킨다.
- [0257] 도 15는 새로운 다중-특성의 마이크로 필터의 투시도이다. 타임 셔터(timed shutter) (1502)는 웰을 구비한 필터 막 (1501) 2 피스 사이에 샌드위치 배치된다. 생물학적 대상 (1511)이 상기 웰의 통로를 통과하여 이동할 때, 배리어 패널 (1502)의 클럭을 촉발하는 카운터 (1512)에 의해 먼저 검출된다. 그런 후, 더 큰 세포는 필터의 홀 (1001)에 의해 필터링되거나 또는 차단될 것이며, 충분한 속도를 가진 특정 대상들만 타임 셔터 (1502)가 필터 통로를 닫기 전에 통로 (1503)를 통과할 수 있다 (도 15(b)). 그렇지 않을 경우, 도 15(c)에 도시된 바와

같이, 타임 서터 (1502)가 다시 이동하여 통로를 차단할 것이다.

- [0258] 도 16은 압력 발생기, 압력 제어기, 스톱 밸브, 압력 게이지 및 분배 키트를 포함하는 유체 전달 시스템을 예시한다. 압력 발생기 (1605)는 바람직한 압력의 유동을 지원하며, 압력은 제어기 (1601)에 의해 추가로 조절되며, 스톱 밸브 (1602)로 정확하게 조작된다. 한편, 압력은 실시간으로 모니터링되고, 압력 게이지 (1603)에 의해 스톱 밸브 (1602)로 피드백된다. 그런 후, 조절된 유체는 동시에 유체 샘플을 움직이기 위해 정압이 요구되는 다중 디바이스로 인도된다.
- [0259] 도 17은 본 발명의 질환 검출 장치에서 마이크로-디바이스가 미시적인 수준에서 생물학적 대상과 소통, 탐지, 검출 및 선택적으로 가공 및 변형시키는 방식을 예시한다. 도 17(a)는 신호 인지에서부터 세포 운명 결정까지의 세포 현상의 순서를 예시한다. 먼저, 신호 (1701)가 세포 표면 상의 수용체 (1702)에 의해 검출되면, 세포는 신호를 칼슘 오실레이션 (1703) 등의 생물학적으로 이해가능한 메시지로 통합 및 암호화할 것이다. 그 결과, 세포내 해당 단백질 (1704)이 상기 메시지와 상호작용하게 될 것이며, 그에 따라 이온-상호작용형 단백질 (1705)로 변형 및 전환될 것이다. 전위(translocation)에 의해, 이들 변형된 단백질 (1705)은 운반된 메시지를 핵 단백질로 넘기고, 핵 단백질의 조절된 변형으로 전사, 번역, 후생적인 프로세스(epigenetic process) 및 염색질 변형을 포함하는 유전자 (1707)의 발현을 조절하게 될 것이다. 메신저 RNA (1709)에 의해, 메시지가 순차적으로 특정 단백질 (1710)로 전달되고, 그에 따라 이의 농도가 바뀌며, 이러한 농도는 분화, 분열 또는 심지어 사멸 등의 세포 결정 또는 활동을 결정 또는 조절하게 된다.
- [0260] 도 17(b)는 접촉식 또는 비-접촉식 수단에 의해 단일 세포를 검출, 소통, 처리, 변형 또는 탐지할 수 있는 본 발명의 장치를 예시한다. 본 장치는, 제어 회로 (1720)에 의해 어드레스되고 조절되는, 마이크로-프로브와 마이크로-주입기가 장착된다. 각각의 마이크로-주입기에는, 지정된 화학제 또는 화합물을 운반하는, 분리된 마이크로-카트리지가 제공된다.
- [0261] 본 발명의 장치를 이용하여 세포내 신호를 시뮬레이션하는 방식을 예시하기 위해, 칼슘 변동(oscillation)를 예시적인 기점으로 나타낸다. 먼저, Ca^{2+} -방출-활성화된 채널 (CRAC)은 최고 수준으로 개방되어야 하며, 이는 다양한 방식에 의해 달성될 수 있다. 적용가능한 장치의 일 예에서, 카트리지 (1724)에 보관된 생화학 물질 (예, thapsigargin)은 주입기 (1725)에 의해 세포로 방출되며, 생물학적 대상을 자극하게 되어 CRAC가 열리게 된다. 적용가능한 방법의 다른 예에서, 주입기 (1724)는 세포막 상에 특정 전압이 형성되게 만들어, CRAC를 또한 개방시킨다.
- [0262] 주입기 (1728)내 용액의 Ca^{2+} 농도는, Ca^{2+} -함유 용액 (1726)과 Ca^{2+} 결핍 용액 (1727)의 조합이므로, 조절할 수 있다. 주입기 (1730)가 Ca^{2+} 결핍 용액을 함유하는 경우에는, 주입기 (1728, 1730)들을 원하는 빈도로 교차적으로 온/오프 스위칭한다. 이처럼, Ca^{2+} 변동이 달성되고, 세포막이 Ca^{2+} 변동에 노출된다. 그 결과, 세포의 활동 또는 운명은 본 장치에 의해 발생하는 조절된 신호에 의해 조작되게 된다.
- [0263] 한편, 세포의 반응 (예, 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리 또는 기계적 특성 형태)는 본 장치에 집적된 프로브들로 모니터링하고 기록할 수 있다.
- [0264] 도 17(c)는 단일 세포와의 소통을 달성할 수 있는 다른 장치 설계를 예시한다. 본 장치에는 생물학적으로 적합한 화합물 또는 요소, 예컨대 Ca, C, Cl, Co, Cu, H, I, Fe, Mg, Mn, N, O, P, F, K, Na, S 또는 Zn로 코팅된 마이크로-프로브가 장착된다. 이들 프로브는 세포와 상호작용하기 위해 상기 요소 또는 화합물들과 오실레이션 화학 신호를 발생시킬 수 있으며, 전술한 바와 같이 세포의 활동 또는 궁극적인 운명에 영향을 마이크로-디바이스는 반응을 유도할 수 있다. 이처럼, 본 장치는 세포의 반응 (예, 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성 형태)을 탐지하고 기록할 수 있다.
- [0265] 도 18은 본 발명의 질환 검출 장치의 시스템 블록 다이어그램을 예시한다. 본 예는 유체 전달 시스템 (1801), 생물학적 인터페이스 (1802), 탐지 및 검출용 디바이스 (1803), 시스템 제어기 (1805), 의학 폐기물 재생 및 처리 시스템 (1804)을 포함한다. 생물 샘플 또는 물질은 유체 전달 시스템 (1801)에 의해 상기 인터페이스 (1802)로 이동되며, 이때 유체 파라미터 (또는 특성들)들이 논리 처리 유닛, 메모리 유닛, 특정 용도의 칩, 센서, 신호 송신기 및 신호 수신기를 포함하는 시스템 제어기 (1805)에 보고되며, 이 후 시스템 제어기 (1805)는 시스템에 추가적인 명령을 내릴 수 있다. 인터페이스 (1802)는 유체 샘플과 검출 디바이스를 연결하는 어셈블리로서, 생물 샘플의 파라미터 또는 특성 (예, 압력, 온도, 점착성 또는 유속)을 추가로 모니터링하고, 생물 샘플

플을 (시스템 제어기 (1805)에 의해 명령될 수 있는) 특정 속도나 압력으로 상기 탐지 및 검출용 디바이스 (1803)로 분배하면서, 시점(date)을 시스템 제어기 (1805)에 공지한다.

- [0266] 시스템 제어기 (1805)는 전체 시스템 (또는 장치)의 중앙 명령기 및 모니터 장치이며, 다양한 모듈로부터 유래되는 모든 파라미터와 정보가 처리 및 교환되며, 지시가 결정되며, 명령이 내려진다. 시스템 제어기 (1805)는, 예컨대, 전치 증폭기, 전기 계량기, 열 측정기, 스위칭 매트릭스, 시스템 버스, 비휘발성 저장 장치, 랜덤 액세스 메모리, 프로세서와, 장치 사용자가 조작하고, 장치를 설정하고, 작동 파라미터들과 최종 결과를 관독할 수 있는 사용자 인터페이스를 포함한다. 전치 증폭기는 원 신호(raw signal)를 계측기로 인지가 가능한 신호로 가공할 수 있다. 계측기는, 예컨대, 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 신호 또는 이의 조합일 수 있는 해당 신호들을 발생하게 하고 이를 측정할 수 있다. 스위칭 매트릭스는 여러가지 프로브 서브-장치 어레이의 시험 단자(testing terminal)들을 스위칭할 수 있다. 사용자 인터페이스는 입력 및 출력 어셈블리들을 포함하며, 이는 유체 전달 시스템과 탐지 및 검출용 디바이스를 함께 묶어주는 어셈블리이다.
- [0267] 상기 탐지 및 검출용 디바이스 (1803)는, 생물 샘플을 탐지하여 관련 세포 신호 (또는 반응)을 수집하는 유닛이므로, 본 발명의 질환 검출 장치에 핵심적인 기능 모듈이다. 폐기물 재생 및 처리 시스템 (1804)은 생물 숙주의 프라이버시를 보호하기 위해 생물 샘플 폐기물을 재생하고, 환경 오염시키지 않도록 방지한다.
- [0268] 도 19(b)-(n)은 생물학적 대상 (예, 단일 세포, DNA 또는 RNA 분자)을 포착, 분류, 탐지, 측정, 처리 또는 변형시키기 위한 마이크로-디바이스의 제조 공정 플로우를 예시한다. 제1 재료 (1902) (예, 압전 도전성 물질)과 제2 재료 (1903) (예, 도전성 물질)을 기판 (1901) 상에 순차적으로 증착한다 (도 19(b) 및 19(c)). 제2 재료 (1903)을 리소그래피 공정과 에칭 공정으로 패터닝한다 (도 19(d)). 다음으로, 제3 재료 (1904)를 증착하고 (도 19(e)), 평탄화한다 (도 19(f)). 제4 재료 (1905)의 층을 증착하고 (도 19(g)), 하드 마스크로서 패터닝한 다음 (도 19(h)), 에칭하여 원하는 영역에서 제3 재료와 제1 재료를 제거하고, 기판 (1901) 위에서 중단한다. 도 19(i)는 본 디바이스의 투시 일예이며, 도 19(j)는 동일 디바이스의 수직도(vertical illustration)이다.
- [0269] 도 19 (k)는 DNA (1920)를 포착하여 DNA의 다양한 특성들 (예, 전기, 자기, 물리, 열, 화학, 생물, 생화학 또는 광 특성들)을 측정할 수 있는 마이크로-디바이스의 사용을 예시한다. 각 프로브 팁 (1912)은 이중 나선 DNA의 큰 홈 또는 작은 홈 중 어느 하나와 공간적으로 일치된다. 한편, 트렌치의 끝에 설정된 2개의 프로브 (1911 및 1910)는 DNA 이중 나선의 각 가닥의 말단에 신호를 띄게 하거나 측정할 수 있다. 프로브는 도전성 재료로 만들어질 수 있으며, 선택적으로 압전 지지 구조를 가지며, 필요한 간격에서 정방향과 역방향으로 신장할 수 있다. 프로브들은 모두 번호가 매겨지며, 어드레스되고, 제어 회로에 의해 제어된다.
- [0270] 도 19(l)은 도 19(k)에 도시된 디바이스의 단순화된 형태를 보여준다. 본 디바이스에서, 프로브 팁은 이중 나선 DNA의 교차하는 홈들과 구조적으로 부합한다. 인접 프로브들 사이의 홈의 수는 가변적이다. 필요에 따라, 트렌치 방향에 따라, DNA가 이동하거나 (예, 프로브 (1910 및 1910)에 끌어당겨짐으로써) 또는 프로브가 이동하여, DNA 전체 또는 일부에서 특성을 맵핑할 수 있다.
- [0271] 도 20은 생물학적 대상 (2010)의 표면 전하를 검출 또는 측정할 수 있는 본 발명의 장치를 도시한다. 본 장치는, 채널, 한쌍의 플레이트 (2022), 및 상부 채널 (2041)과 하단 채널 (2051)로 채널을 분리시키는 슬릿 (2030)을 포함한다. 표면 전하 (도 20(a)에 나타낸 양전하)를 보유한 생물학적 대상 (2010)이 플레이트 (2022)에 인가되는 전압의 작용 하에 (상부 플레이트는 양 전압, 하부 플레이트는 음 전압) 채널을 통과할 때, 이는 도 20(b)에 도시한 바와 같이 하부 플레이트 쪽으로 이동할 것이다. 즉, 생물학적 대상 (2010)은 슬릿 (2030)에 가까워졌을 때 하단 채널 (2051)을 통해 통과하게 될 것이다 (만일 생물학적 대상 (2010)이 음전하를 띤다면, 이는 상단 채널 (2041)을 통과할 것임). 이러한 방식으로, 하전된 전하 타입(음 또는 양)을 모르는 생물학적 대상을 본 장치를 이용하여 확인할 수 있다.
- [0272] 본 디바이스는 적어도 2파트의 채널을 포함하는데, 한가지는 생물학적 대상이 전하를 띄거나 변형된 경우의 채널 (2060)이고, 다른 것은 (예, 생물학적 대상이 분리되는 경우) 생물학적 대상을 분리하기 위해 하나 이상의 플레이트나 슬릿을 포함한다.
- [0273] 표면 전하는 새로운 복수개의 플레이트를 이용함으로써 생물학적 대상의 형태에 영향을 미칠 것이므로, 생물학적 형태와 전하 분포에 관한 정보를 수득할 수 있다. 마이크로-디바이스의 일반 원리와 설계를 보다 큰 규모로

확장시켜, 이온 구배, 열 구배, 광학 빔 또는 다른 형태의 에너지와 같은 다른 파라미터들을 적용함으로써 분리하여 생물학적 대상에 대한 그외 정보를 수득하게 할 수도 있다.

[0274] 도 21은, 채널, 프로브 세트 (2120) 및 광 센서 세트 (2132)를 포함하는 마이크로-디바이스를 이용함으로써 생물학적 대상 (2110)의 미시적인 특성을 검출 또는 측정하는 본 발명에 따른 다른 장치를 예시한다 (도 21(a)). 프로브 (2120)에 의해 검출되는 신호는 광 센서 (2132)에 의해 수집되는 이미지를 비롯한 정보와 연관시켜, 검출 민감도와 특이도를 높일 수 있다. 광 센서는, 예컨대 CCD 카메라, 형광 광 검출기, CMOS 이미징 센서 또는 임의의 조합일 수 있다.

[0275] 다른 예로, 프로브 (2120)는 질환에 걸린 세포 등의 표적화된 생물학적 대상에서 형광 광 방출 (2143) 등의 광 방출을 촉발하도록 설계될 수 있으며, 그런 후 도 21(c)에 도시된 바와 같이 광 프로브 (2132)로 검출할 수 있다. 구체적으로, 생물학적 대상을, 먼저 질환에 걸린 세포에 선택적으로 반응할 수 있는 태그 용액으로 처리할 수 있다. 다음으로, 프로브 (2120)와 (접촉식 또는 비-접촉식) 반응시, 질환에 걸린 세포로부터의 광 방출이 이루어지며, 이는 광 센서 (2132)로 검출할 수 있다. 본 발명의 마이크로-디바이스를 이용한 이러한 새로운 공정은, 광 촉발 포인트가 광 프로브 바로 옆에 있고 촉발된 신호 (2134)가 신호를 소실을 최소화하면서 실시간으로 현장에서 기록될 수 있으므로, 전통적인 형광 분광측정법과 같은 기존 방법 보다는 민감성이 우수하다.

[0276] 도 22는, 기하학적 크기가 다른 생물학적 대상을 분리하여 각각의 특성을 검출하기 위해 사용할 수 있는, 본 발명에 따른 장치의 다른 구현예를 도시한다. 이 장치는, 하나 이상의 도입 채널 (2210), 분배 유체 채널 (2220), 가속 챔버 (2230), 및 2개의 선별 채널 (2240 및 2250)을 포함한다. 2220과 2210 간의 각도는 0° - 180° 이다. 생물학적 대상 (2201)은 2210에서 2230으로 x 방향으로 흐른다. 생체적합한 분배 유체 2202는 2220에서 2230으로 흐른다. 그런 후, 유체 (2202)는 y 방향으로 2201을 가속시킬 것이다. 그러나, 가속은 생물학적 대상의 반경과 관련있으며, 클수록 작은 것 보다 가속화가 작다. 따라서, 더 크거나 작은 대상은 다른 채널로 분리된다. 반면, 프로브는 선택적으로 2210, 2220, 2230, 2240, 및 2250의 측면 한쪽에 조합될 수 있다. 프로브는 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 검출할 수 있다.

[0277] 본 발명의 장치에 포함된 채널은 예컨대 1 nm - 1 mm의 너비를 가질 수 있다. 본 장치는 하나 이상의 도입 채널과 2 이상의 유출 채널을 구비하여야 한다.

[0278] 도 23은 생물학적 대상 (2301)의 소리 특성을 측정하기 위한 소리 검출기 (2320)를 구비한 본 발명의 다른 장치를 보여준다. 이 장치는 채널 (2310)과, 채널의 측면을 따라 설치된 하나 이상의 초음파 방출기 및 초음파 수신기를 구비한다. 생물학적 대상 (2301)은 채널 (2310)을 통과하는 경우, 2320으로부터 방출되는 초음파 신호는 2301에 대한 정보를 실어 수신기 (2330)를 통해 수신될 것이다. 초음파 신호의 주파수는 2 MHz - 10 GHz일 수 있으며, 채널의 트렌치 너비는 예컨대 1 nm - 1 mm일 수 있다. 소리 변환기 (즉, 초음파 방출기)는 압전체 (예, 석영, 베르리나이트, 갈륨, 오르토인산염, GaPO₄, 전기석, 세라믹, 바륨, 티탄산염, BaTiO₃, 지르코늄산납, 티탄산 PZT, 아연 산화물, 알루미늄 질화물, 및 폴리비닐리덴 플루오라이드)를 이용하여 제조할 수 있다.

[0279] 도 24는 생물학적 대상 (2401)에 대한 압력 검출기를 포함하는 본 발명의 다른 장치를 도시한다. 본 장치는 하나 이상의 채널 (2410)과 그 위의 하나 이상의 압전 검출기 (2420)를 포함한다. 생물학적 대상 (2401)이 이 채널을 통과할 때, 압전 검출기 (2420)가 2401의 압력을 검출하고, 정보를 전기 신호로 변환시키며, 이를 신호 판독기로 보내게 될 것이다. 이와 같이, 장치에서 트렌치 너비는 예컨대 1 nm - 1 mm일 수 있으며, 압전체는 예를 들어 석영, 베르리나이트, 갈륨, 오르토인산염, GaPO₄, 전기석, 세라믹, 바륨, 티탄산염, BaTiO₃, 지르코늄산납, 티탄산 PZT, 아연 산화물, 알루미늄 질화물, 또는 폴리비닐리덴 플루오라이드일 수 있다.

[0280] 도 25는, 채널의 바닥 또는 천장에서 프로브 커플 사이에 오목 홈 (2530)을 구비한 본 발명의 다른 장치를 도시한다. 생물학적 대상 (2510)이 통과할 때, 오목부 (2530)는 특정한 기하학적 특징을 구비한 생물학적 대상을 선택적으로 포착하여 보다 효율적으로 탐지해 이루어지게 한다. 오목부 프로젝트의 형태는 장방형, 다각형, 타원형, 또는 원형일 수 있다. 프로브는 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 물리적 또는 기계적 특성을 검출할 수 있다. 마찬가지로, 트렌치 너비는 예를 들어 1 nm - 1 mm일 수 있다. 도 25(a)는 본 장치를 엮-다운 도면이고, 도 25(b)는 측면도이며, 도 25(c)는 투시도이다.

[0281] 도 26은 채널의 바닥 또는 천장에 오목 홈 (2630)(도 25에 도시한 것과 상이한 형태)을 구비한 본 발명의 다른 장치이다. 생물학적 대상 (2610)이 통과할 때, 오목 홈 (2630)이 난류성 유체 흐름을 발생시킬 것이며, 이는

특정 기하학적 특징을 가진 마이크로-생물학적 대상을 선택적으로 포착할 수 있다. 프로브는 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 물리적 또는 기계적 특성을 검출할 수 있다. 오목 홈의 깊이는 예를 들어 10 nm - 1 mm이고, 채널 너비는 예를 들어 1 nm - 1 mm일 수 있다.

[0282] 도 27은 계단형 채널 (2710)을 구비한 본 발명의 장치를 예시한다. 생물학적 대상 (2701)이 채널 (2710)을 통과할 때, 상이한 간격으로 배치된 프로브 커플들을 이용하여 여러가지 미시적인 특성들을 측정하거나 또는 심지어 각 계단 한쪽에 설치된 프로브로 다양한 계단들 (2720, 2730, 2740)에서 여러가지 민감성으로 동일한 미시적인 특성을 측정할 수 있다. 이러한 기전은 위상 고정 이용에 사용할 수 있으며, 이에 동일한 미시적인 특성에 대한 신호를 축적할 수 있다. 프로브는 미시적인 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 물리적 또는 기계적 특성을 검출 또는 측정할 수 있다.

[0283] 도 28은 열 계량기 (2830)를 구비한 본 발명의 다른 장치를 도시한다. 본 장치는 채널, 프로브 세트 (2820)와 열 계량기 세트 (2830)를 포함한다. 열 계량기 (2830)는 적외선 센서, 트랜지스터 서브-역치 누출 전류 검사기 (transistor sub-threshold leakage current tester) 또는 서미스터(thermister)일 수 있다.

[0284] 도 29는 내부 채널 (2910)이 구비된 탄소 나노-튜브 (2920), 미시적인 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 물리적 또는 기계적 특성을 검출할 수 있는 프로브 (2940)를 포함하는, 본 발명의 특수 장치를 예시한다. 나타낸 바와 같이 탄소 나노-튜브 (2920)에는 이중 나선 DNA 분자 (2930)가 들어있다. 탄소 나노-튜브는 한쪽에 배치된 프로브 (2940)로 전기 신호를 인가 및 감지할 수 있다. 탄소 나노-튜브의 직경은 예를 들어 0.5 nm - 50 nm일 수 있으며, 그 길이는 예를 들어 5 mm - 10 mm일 수 있다.

[0285] 도 30은 검출 디바이스 (도 30(a))와 광 센서 (도 30(b))를 포함하는 본 발명의 집적 장치를 나타낸 것으로, 상기 광 센서는 예를 들어 CMOS 이미지 센서 (CIS), 전하-커플링된 디바이스 (CCD), 형광 광 검출기 또는 다른 이미지 센서를 포함할 수 있다. 검출 디바이스는 적어도 프로브와 채널을 포함하며, 이미지 디바이스는 적어도 1 픽셀을 포함한다. 도 30(c-1) 및 도 30(c-2)는 검출 디바이스와 광 센서가 집적된 디바이스를 예시한다. 도 30(d)에 예시된 바와 같이, 생물학적 대상 (3001, 3002, 3003)이 통과할 때, 채널 (3020)내 프로브 (3010)는 프로브 (3010)로 이의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 물리 또는 기계적 특성을 검출할 수 있으며 (도 30(e)), 그 이미지는 광 센서로 동시에 기록할 수 있다 (도 30(f)). 탐지된 신호와 이미지를 조합하여 진단하고 강화된 검출 민감도와 특이성을 제공할 수 있다. 이러한 검출 디바이스와 광 감지 디바이스는 시스템-온-칩으로 설계되거나 또는 하나의 칩으로 패키징될 수 있다.

[0286] 도 31은 검출용 마이크로-디바이스 (도 31(a))와 논리 회로 (도 31(b))를 구비한 장치를 도시한다. 검출용 디바이스는 적어도 프로브와 채널을 포함하며, 논리 회로는 어드레스, 증폭기 및 RAM을 포함한다. 생물학적 대상 (3101)이 채널을 통과할 때, 그 특성을 프로브 (3130)으로 검출할 수 있으며, 신호를 실시간으로 어드레스, 분석, 저장, 처리 및 기록(plotting)할 수 있다. 도 31(c-1) 및 도 31(c-2)는 검출용 디바이스와 회로가 집적된 디바이스를 예시한다. 마찬가지로, 검출용 디바이스와 집적된 회로는 시스템-온-칩으로 설계되거나 또는 하나의 칩으로 패키징될 수 있다.

[0287] 도 32는 검출 디바이스 (도 32(a))와 필터 (도 32(b))를 포함하는 본 발명의 장치를 도시한다. 생물학적 대상 (3201)이 디바이스를 통과할 때, 필터링이 필터에서 이루어지며, 관련없는 대상을 제거할 수 있다. 그런 후, 잔류하는 대상의 특성을 프로브 디바이스로 검출할 수 있다 (도 31(a)). 탐지하기 전의 필터링 과정이 디바이스의 정확도를 높일 것이다. 또한, 채널의 너비는 예를 들어 1 nm - 1 mm일 수 있다.

[0288] 도 33은 영역내 정전기적 특성의 공간적인 분포에 영향을 미치며, DNA 단편에서 국소 생화학 또는 화학 반응들에 영향을 미칠 수 있는, DNA의 작은 홈 (3310)내 공간 등의 DNA (3330)의 기하학적 인자를 도시한 것이다. 도시된 검출기와 프로브 (3320)를 이용하여 DNA의 공간적인 특성 (예, 작은 홈의 공간)을 탐지, 측정 및 변형시킴으로써, DNA 결합 등의 특성을 검출하고, DNA 단편에서의 반응/프로세스를 예측하고, 기하학적 특성, 따라서 정전기장/전하의 공간적인 분포를 회복 또는 조작하여, DNA 단편에서의 생화학 반응 또는 화학 반응에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 팁 (3320)을 사용하여 작은 홈 (3310)의 공간을 물리적으로 넓일 수 있다.

[0289] 도 34는 트렌치의 상부에 플랫 커버를 장착하여 채널을 만드는, 본 발명의 마이크로-디바이스의 제조 공정을 도시한다. 이는, 완벽한 정렬을 위해 지루할 수 있는, 채널을 형성하기 위해 2개의 트렌치를 커플링하여야 하는 필요성을 생략시킬 것이다.

[0290] 커버는 투명할 수 있으며, 현미경으로 관찰가능할 수 있다. 이는 실리콘, SiGe, SiO₂, 다양한 타입의 유리 또

는 Al₂O₃를 포함하거나 제조될 수 있다.

- [0291] 설명 및 예시의 목적으로, 전술한 신규한, 상세 기술된 예들은, 마이크로전자 및/또는 나노-제조 기법 및 조합된 공정 플로우를 이용하여 고도로 민감하고, 다중 기능의, 강력한, 소형화된 검출 디바이스를 제조하는 방식을 나타내지만, 고성능 검출 디바이스의 설계 및 제조에 마이크로전자 기법 및 나노-제조 기법을 적용하는 원칙적이고 일반적인 방법들이 고려되고 교시되어 있으며, 이는 비제한적인 예로서, 박막 증착, 패터닝 (리소그라피 및 에칭), 평탄화 (화학 기계적 폴리싱 포함), 이온 주입, 확산, 세정, 다양한 물질들, 공정과 단계들의 조합 및 다양한 프로세서 시퀀스 및 플로우를 비롯한 다양한 제조 공정들의 조합으로 확장될 수 있으며, 되어야 한다. 예를 들어, 대안적인 검출 디바이스 설계 및 제조 공정 플로우에 있어서, 사용되는 물질의 수는 4개 미만이거나 또는 (상기 예에서 이용된) 4개를 초과할 수 있으며, 공정 단계의 수는 특별한 요구 및 성능 타겟에 따라, 입증된 공정 시퀀스 보다 적거나 많을 수 있다. 예를 들어, 일부 질환 검출 용도에서, 검출 팁과 측정 중인 생물학적 대상 간의 접촉을 강화하여, 측정 민감성을 향상시키기 위해, 생물질-기반의 박막 등의 제5 재료를 사용하여 금속 검출 팁을 코팅할 수 있다.
- [0292] 본 발명의 검출 장치의 용도 및 방법은, (예, 초기 단계에) 질환, 특히 암과 같은 중증 질환의 검출을 포함한다. 암 세포와 정상 세포는 전기 전위, 표면 전하, 밀도, 점착 및 pH 등의 가능한 미시적인 특성들의 차이를 비롯하여 다양한 방식으로 상이하므로, 본원에 기술된 디바이스는 이러한 차이를 검출하여, 질환 (예, 암), 특히 초기 단계에서 검출력을 높이는데 이용가능하다. 전기 전위 및 전기 전하 파라미터를 측정하기 위한 마이크로-디바이스 외에도, 기계적 특성 측정 (예, 밀도)을 수행할 수 있는 마이크로-디바이스도 본원에 기술된 바와 같이 제조 및 사용할 수 있다. 초기 단계 질환 검출을 위한 기계적 특성 측정에 있어서, 질환 또는 암성 세포가 정상 세포와는 상이할 가능성이 있는 기계적 특성에 집중할 것이다. 예를 들어, 마이크로-압입 측정을 수행할 수 있는 마이크로-디바이스가 집적된 본 발명의 검출 장치를 이용함으로써, 정상 세포로부터 암성 세포를 구별할 수 있다.
- [0293] 도 35는 생물학적 대상에서 질환을 검출하기 위한 본 발명에 따른 장치의 다이어그램이다. 본 장치는 전처리 유닛, 탐지 및 검출 유닛, 신호 처리 및 처리 가공 유닛을 포함한다.
- [0294] 도 36은 용적(dimension) 또는 크기가 다른 세포를 분리할 수 있는 전처리 유닛내 샘플 필터 서브-유닛의 일 예를 나타낸다. 이 디바이스는 적어도 하나의 도입 채널 (3610), 하나의 분배 유체 채널 (3620), 하나의 가속 챔버 (3630) 및 2개의 선별 채널 (3640, 3650)을 포함한다. 3620과 3610의 각도는 0° 내지 180°이다.
- [0295] 생물학적 대상 (3601)은 도입 채널 (3610)에서 가속 챔버 (3630)로 x 방향으로 흐른다. 생체적합한 유체 (3602)는 분배 유체 채널 (3620)에서 가속 챔버 (3630)으로 흐르며, 그런 후 생물학적 대상 (3601)은 y 방향으로 가속화된다. 가속은 생물학적 대상의 반경과 관련있으며, 클수록 작은 것 보다 가속화가 정도가 낮다. 그런 다음, 큰 대상과 작은 대상은 다른 선별 채널로 분리된다. 한편, 프로브는 채널 (3610, 3620, 3630, 3640 및 3650)의 측벽에 선택적으로 조립될 수 있다. 프로브는 미시적인 수준으로 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 생화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 검출할 수 있다.
- [0296] 도 37은 본 발명의 장치에서 샘플 필터 유닛의 다른 예를 도시한 것이다. 3701은 소형 세포이고, 3702는 큰 세포를 표시한다. 밸브 (3704)가 개방되고, 다른 밸브 (3703)가 닫힌 경우, 생물학적 대상 (3701, 3702)은 배출구 A 쪽으로 흐른다. 필터 홀 보다 크기가 큰 큰 세포는 배출구 A에서 차단되지만, 작은 세포는 배출구 A를 통해 유출된다. 그런 후, 도입 채널 (3704)과 배출구 A 밸브 (3707)를 닫고, 생체적합성 유체를 유체 도입 밸브 (3706)를 통해 주입한다. 유체에 의해 운반되는 큰 세포는 배출구 B로 유출된다. 큰 세포는 본 발명의 검출부에서 분석 및 검출한다.
- [0297] 도 38은 본 발명에 따른 장치의 전처리 유닛을 도시한 것이다. 이 유닛은 샘플 필터 유닛, 영양원 또는 가스를 생물학적 대상으로 재충전하기 위한 재충전 유닛 또는 시스템, 정압 이송 유닛 및 샘플 사전-탐지 교란 유닛 (sample pre-probing disturbing unit)을 포함한다.
- [0298] 도 39는 본 발명에 따른 장치의 정보 또는 신호 처리 유닛의 도표이다. 이 유닛은 신호를 증폭하기 위한 증폭기 (예, 락-인 증폭기), A/D 변환기, 및 마이크로-컴퓨터 (예, 컴퓨터 칩을 구비한 디바이스 또는 정보 처리 서브-디바이스), 조작 장치, 디스플레이 및 네트워크 커넥션을 포함한다.
- [0299] 도 40은 신호를 제거하고 신호/노이즈 비율을 높이는, 다중 신호들의 통합을 나타낸 것이다. 본 도에서, 생물

학적 대상 (4001)을 t1에서 t2, Δt 동안 프로브 1과 t3에서 t4, Δt 동안 프로브 2로 검사한다. 4002는 프로브 1으로부터 유래되는 4001의 검사 신호이고, 4003은 프로브 2 유래의 신호이다. 신호 4004는 신호 4002와 4003을 통합한 결과이다. 노이즈는 특정 범위에서 서로 상쇄되어, 신호 세기 또는 신호/노이즈 비율이 향상된다. 동일한 원리는 3개 이상의 마이크로-디바이스 또는 탐지 유닛으로 수집한 데이터에 적용할 수 있다.

[0300] 도 41은 하나 이상의 검출 챔버와 하나 이상의 검출기를 구비한 검출 디바이스에 대한 본 발명의 제조 공정 플로우의 일 구현예이다. 본 예에서, 데이터 저장 요소, 데이터 처리 요소 및 분석 요소 (트랜지스터, 메모리 디바이스, 논리 회로 및 RF 디바이스)를 제조하는 선택적인 공정 후, 재료 (4122)를 먼저 기판 (4111) 상에 증착하고, 다른 재료 (4133) (이후 검출기용 재료)을 증착한다. 재료 (4133)은 도전성 물질, 압전체, 반도체 물질, 열 민감성 물질, 이온 방출 민감성 물질, 감압성 물질, 기계 응력 민감성 물질 또는 광학 물질로부터 선택될 수 있다. 선택적으로, 이는 복합 재료 또는 바람직한 재료 스택으로 구성될 수 있다. 필요에 따라, 서브-요소 세트들이 집적된 검출기를 이러한 레벨에서 배치할 수 있다. 다음으로 재료 (4133)를 리소그래피 공정 및 에칭 공정을 이용하여 패터닝하여, 도 41(c)에 도시된 원하는 피쳐 세트를 만든다. 이후, 재료 (4122)와 동일하거나 상이할 수 있는, 다른 재료 (4144)를 증착한다. 재료 (4122)는 전기 절연성 물질, 예를 들어, 산화물 (SiO₂), 도핑된 산화물, 질화 규소, 또는 폴리머 물질일 수 있다. 다음으로, 폴리싱 (예, 화학 기계적 폴리싱) 또는 에칭 백 공정을 이용하여 재료 (4144)를 선택적으로 평탄화한다. 재료 스택을 리소그래피 공정 및 에칭 공정을 이용하여 패터닝하며, 기판 (4111) 위에서 중단한다. 마지막으로, 도 41(g)에 도시한 바와 같이, 다른 요소 (4155)로 구성된 캠핑 층 또는 표면을 재료 스택 상부에 배치시켜 (그에 따라 이를 밀봉 또는 캠핑시킴), 생물 샘플을 검출하기 위한 검출기 (4177)로 밀봉된 검출 챔버 (4166)를 만든다.

[0301] 도 42는 봉입된 검출 챔버, 검출기 및 유체 샘플 등의 생물 샘플을 이송하기 위한 채널이 구비된 검출 디바이스를 제조하는 본 발명에 따른 제조 공정의 다른 구현예를 예시한다. 본 구현예에서, 데이터 저장 요소, 데이터 처리 요소 및 분석 요소 (트랜지스터, 메모리 디바이스, 논리 회로 및 RF 디바이스)를 제조하는 선택 공정 플로우 수행 후, (이후 검출기용 물질) 다른 재료 (4233)를 증착한다. 재료 (4233)은 도전성 물질, 압전체, 반도체 물질, 열 민감성 물질, 이온 방출 민감성 물질, 감압성 물질, 기계 응력 민감성 물질 또는 광학 물질로부터 선택될 수 있다. 선택적으로, 이는 복합 재료 또는 바람직한 재료 스택으로 구성될 수 있다. 필요에 따라, 서브-요소 세트들이 집적된 검출기를 이러한 레벨에서 배치할 수 있다.

[0302] 다음으로, 재료 (4222, 4233)를 리소그래피 공정 및 에칭 공정을 이용하여 패터닝한다 (도 42(c)). 이들 2층 (4222 및 4233)은, 디바이스 설계, 재료의 타입 및 에칭 화합물에 따라, 순차적으로 분리된 패터닝 공정으로 패터닝하거나, 또는 동일한 공정으로 패터닝할 수 있다. 기판 (4211)을 도 42(d)에 도시된 바와 같이 에칭하여, 4211에 함입된 구역 (강)을 형성하며, 에칭 공정 동안에 스택 (4222, 4233)을 하드 마스크로서 사용할 수 있다.

[0303] 재료 (4244)를 함입된 구역에 증착하고, 재료 (4233) 위의 재료 (4244) 일부를 폴리싱 (화학적 또는 기계적) 또는 에칭 백 공정을 이용하여 제거한다. 재료 (4244)는 옥사이드, 도핑된 산화물, 질화 규소 및 폴리머 물질로부터 선택될 수 있다. 그 후 층 (4255)를 재료 (4244) 위에 증착하고, 패터닝하여, 선택된 위치에서 작은 홀을 만든다. 습식 또는 기상 에칭을 이용하여 재료 (4244)를 제거하여, 봉입된 검출 챔버 (4266)를 만든다.

[0304] 선택적으로, 도 42(i)에 도시한 바와 같이, 재료 (4222)를 습식 또는 기상 에칭 공정으로 제거하여, 다양한 검출 챔버들을 연결하는 채널 (4288)을 만들어, 검출기 (4277)가 검출 챔버의 벽부에 라이닝되어 있으며 챔버를 통해 기체성 또는 유체성 생물 샘플이 통과하는, 검출 챔버를 구축한다. 마지막으로, 검출 챔버의 상부 표면을 다른 물질 (예, 4255) 층으로 밀봉한다.

[0305] 도 43은 하나 이상의 프로브 물질이 원하는 속도와 생물학적 대상으로의 방향으로 론칭되어 충돌이 이루어지는, 본 발명의 새로운 질화 검출 방법을 도시하다. 충돌 중에 및/또는 후에 생물학적 대상에 의한 반응(들)을 검출 및 기록하고, 이를 무게, 밀도, 탄성, 견고성, 구조, 결합 (생물학적 대상에서 상이한 구성들 간의 결합), 전기적 특성, 예컨대 전기 전하, 자기 특성, 구조 정보 및 표면 특성과 같은 생물학적 대상에 대한 상세하고 미시적인 정보로 제공할 수 있다. 예를 들어, 동일한 유형의 세포의 경우, 암성 세포는, 밀도가 높고, 무겁고, 어찌면 용적이 크기 때문에, 충돌 후 이동 거리가 정상 세포 보다 짧게 나타날 것으로 예상된다. 도 43(a)에 나타낸 바와 같이, 프로브 물질 (4311)은 생물학적 대상 (4322) 쪽으로 론칭된다. 프로브 물질 (4311)과 충돌 후, 생물학적 대상 (4322)는 도 43(b)에 나타낸 바와 같이 특성에 따라 일정 거리로 밀릴(흩어짐) 수 있다.

[0306] 도 43(c)는 프로브 물질 론칭 챔버 (4344), 검출기 어레이 (4333), 프로브 물질 (4233) 및 분석하고자 하는 생물학적 대상 (4311)을 구비한 새로운 질화 검출 디바이스의 개략도를 나타낸다. 일반적으로, 검사 대상은 무기 입자, 유기 입자, 복합 입자 또는 생물학적 대상 자체일 수 있다. 론칭 챔버는 물체를 론칭하기 위한 피스톤,

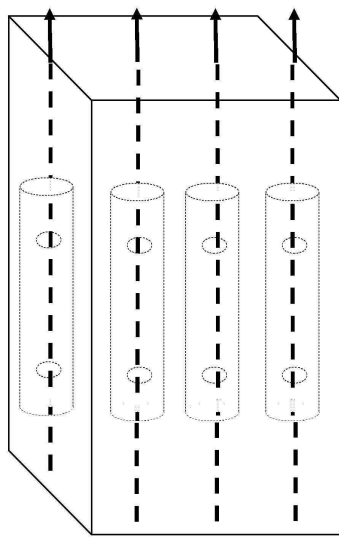
전자 회로와 연속된 제어 시스템 또는 지시용 컴퓨터, 및 물체를 향하게 하는 채널을 포함한다.

- [0307] 도 44는 동일한 디바이스 레벨에서 여러가지 재료들과 다중 요소들을 형성하기 위한 새로운 제조 공정을 예시한다. 먼저, 제1 재료 (4422)를 기판 (4411) 위에 증착한 다음 (도 44(a)), 제2 재료 (4433)을 증착한다. 그 후, 리소그래피 및 에칭 공정을 이용하여, 제2 재료 4433을 패터닝하여 층 (4433)에 적어도 일부의 함입된 영역을 만든다 (도 44(c)). 여기에 제3 재료 (4444)를 증착한다. 제3 재료는 제2 재료 (4422)와 동일하거나 다를 수 있다.
- [0308] 제2 재료 바로 위 제3 재료를 에칭 백 및/또는 폴리싱 (예, 화학 기계적 폴리싱) 공정으로 제거한다 (도 44(e)). 선택적으로, 제3 재료를 다음으로 패터닝하여, 층 (4444)에 적어도 일부의 함입된 영역을 형성시킨다 (도 44(f)). 그런 후, 제4 재료 (4455)를 증착한다. 선택적으로, 제3 재료 (4444) 바로 위 또는 제2 재료와 제3 재료 둘다의 위의, 제 4 재료 (4455)를, 에칭 백 및/또는 폴리싱 (예, 화학 기계적 폴리싱)을 통해 제거한다. 동일한 디바이스 레벨에서 동일한 또는 다른 재료로 다중 피처들이 형성되도록 상기 공정을 반복할 수 있다. 그래서, 본 공정 플로우로, 동일한 디바이스 레벨에서 다른 재료나 동일 재료로 구성된 2 이상의 요소 (4466, 4477)를 형성한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 하나의 요소는 프로브로 사용할 수 있으며, 다른 것은 검출기로서 사용할 수 있다.
- [0309] 도 45는 생물학적 대상에서 질환을 검출하는 방법을 예시한다. 생물학적 대상 (4501)은 속도 v 로 채널 (4531)을 통과하며, 프로브 (4511)는 고속으로 생물학적 대상의 특성을 상당히 검출할 수 있는 프로브이다.
- [0310] 프로브 (4512)는 압전체로 피복된 미세한 탐지 디바이스이다. 프로브 (4511)와 프로브 (4512) 사이에는 거리 ΔL 이 존재한다.
- [0311] 생물학적 대상이 4511에 닿아 검사하였을 때, 실체가 의심되는 비정상적인 것으로 동정된다면, 시스템은 압전 프로브 (4512)를 채널쪽으로 신장시켜, Δt 시간 지연 후 특징한 특성을 탐지하도록 할 것이다. 프로브 (4512)는 의심되는 실체가 통과한 후에 수축한다.
- [0312] 탐지 디바이스는 생물학적 대상의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있다.
- [0313] 마이크로-채널의 너비는 약 1 nm 내지 약 1 mm일 수 있다.
- [0314] 도 46은 생물학적 대상에서 질환을 검출하는 과정을 도시한다. 생물학적 대상 (4601)은 v 속도로 채널 (4631)을 통과한다. 프로브 (4611)는 고속으로 생물학적 대상의 특성을 상당히 검출할 수 있는 프로브이다. 4621과 4622는 마이크로-채널 4631과 4632를 제어하기 위한 압전 밸브이다. 4612는 보다 구체적으로 생물학적 특성을 탐지할 수 있는 미세한 탐지 디바이스이다. 4631은 정상적인 생물학적 대상을 돌진하게 하는 플러시 채널 (flush channel)이다. 4632는 의심되는 실체를 이 채널에서 미세하게 검출하는 검출 채널이다.
- [0315] 생물학적 대상이 4611에 도달하여 검사하였을 때, 이것이 정상이면, 플러시 채널의 밸브 (4621)는 열리고, 검출 채널 밸브 (4622)가 닫히게 되어, 생물학적 대상은 시간이 소모되는 미세한 검출 없이 배출된다.
- [0316] 생물학적 대상이 4611에 도달하면서 검사하였을 때, 비정상이거나 질환에 걸린 것으로 의심된다면, 플러시 채널의 밸브 (4621)는 닫히고, 검출 채널 밸브 (4622)가 열리게 되어, 생물학적 대상은 특히 탐지용 검출 채널 쪽으로 인도된다.
- [0317] 마이크로-채널의 너비는 약 1 nm 내지 약 1 mm일 수 있다.
- [0318] 탐지 디바이스는 생물학적 대상의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적인 수준에서 측정할 수 있다.
- [0319] 도 47은 어레이로 배치된 생물학적 검출 디바이스를 예시한다. 4701은 유체와 생물학적 대상이 도달할 수 있는 어레이 배치된 마이크로-채널이다. 4702는 채널 한쪽에 내장된 탐지 디바이스이다. 센서는 비트선(4721)과 워드라인(4722)으로 연결된다. 신호는 디코더 R/row-선택 (4742)과 디코더 컬럼 선택 (4741)에 의해 인가되고 수집된다. 도 47-b에 예시된 바와 같이, 마이크로-채널 어레이형의 생물학적 검출 디바이스 (4700)는 마이크로-채널 (4701)에 내장될 수 있다. 마이크로-채널의 크기는 약 1 μm 내지 약 1 mm일 수 있다. 마이크로-채널의 형태는 장방형, 타원형, 원형 또는 다각형일 수 있다.

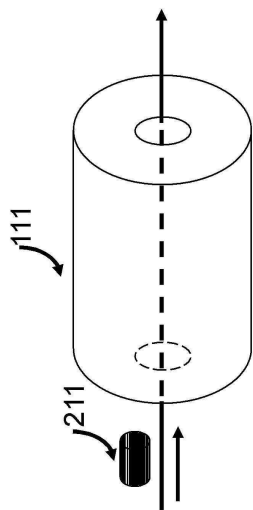
- [0320] 탐지 디바이스는 생물학적 대상의 전기, 자기, 전자기, 열, 광학, 소리, 생물, 화학, 전기-기계, 전기-화학, 전기-화학-기계, 생-화학, 생물-기계, 생물-전기-기계, 생물-전기-화학, 생물-전기-화학-기계, 물리적 또는 기계적 특성을 미시적으로 수준에서 측정할 수 있다.
- [0321] 도 48은 질환 검출을 위한 본 발명의 디바이스를 예시한다. 4801은 검출 디바이스의 유입부이고, 4802는 디바이스의 배출부이다. 4820은 생물학적 대상이 통과하는 채널이다. 4811은 검출 디바이스의 광 요소이다.
- [0322] 도 48(b)에 예시된 바와 같이, 광 요소 (4811)는 광 방출기 (4812)와 광 수신기 (4813)으로 구성된다. 광 방출기는, 생물학적 대상 (4801)이 광 요소를 통과할 때, 광 펄스 (예, 레이저 빔 펄스)를 방출하며, 광 센서는 광 펄스의 회절을 검출한 다음 실체의 형태를 동정한다.
- [0323] 마이크로-채널의 너비는 약 1 nm 내지 약 1 mm일 수 있다.
- [0324] 본 발명의 구체적인 구현예들은 본원에 예시되어 있지만, 당해 기술 분야의 당업자라면, 임의의 수정 및 변형을 본 발명의 사상으로부터 이탈되지 않으면서 가할 수 있다. 전술한 예들과 설명들은 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 검출 장치, 마이크로-디바이스, 제조 공정 및 본 발명의 용도의 임의 조합은, 임의의 자명한 확장 또는 유사 형태와 더불어, 본 발명의 범위에 포함된다. 아울러, 본 발명은, 동일한 목적으로 달성하기 위해 계산되는 임의의 배치를 포괄하며, 이러한 변형 및 수정은 첨부된 청구범위에 포함되는 이러한 변형 및 수정들 모두를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0325] 전술한 모든 공개물들은 그 전체가 원용에 의해 본원에 포함된다. 본원에 기술된 모든 특징들 (임의의 첨부된 청구항, 초록 및 도면)은 명백하게 다르게 언급되지 않은 한, 동일한, 등가인 또는 유사한 목적을 제공하는 대안적인 특징들로 치환될 수 있다. 따라서, 명백하게 다른 것으로 언급되지 않은 한, 기술된 각 특징은 포괄적인 등가 또는 유사한 특징들 시리즈들 중 일 예일 뿐이다.
- [0326] 기타 구현예들
- [0327] 본 발명은, 본원의 상세한 설명과 더불어 기술되어 있지만, 전술한 내용들은 첨부된 청구 범위로 규정되는 본 발명의 범위를 설명하기 위한 것이며, 한정하고자 하는 것은 아니다. 그의 측면, 이점 및 변형들도 첨부된 청구 범위에 포함된다. 본원에 참조된 모든 공개물들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

도면

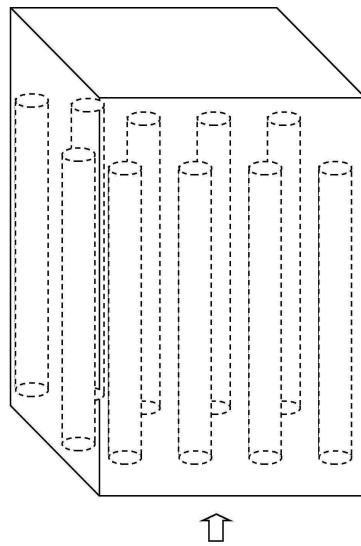
도면1



(b)

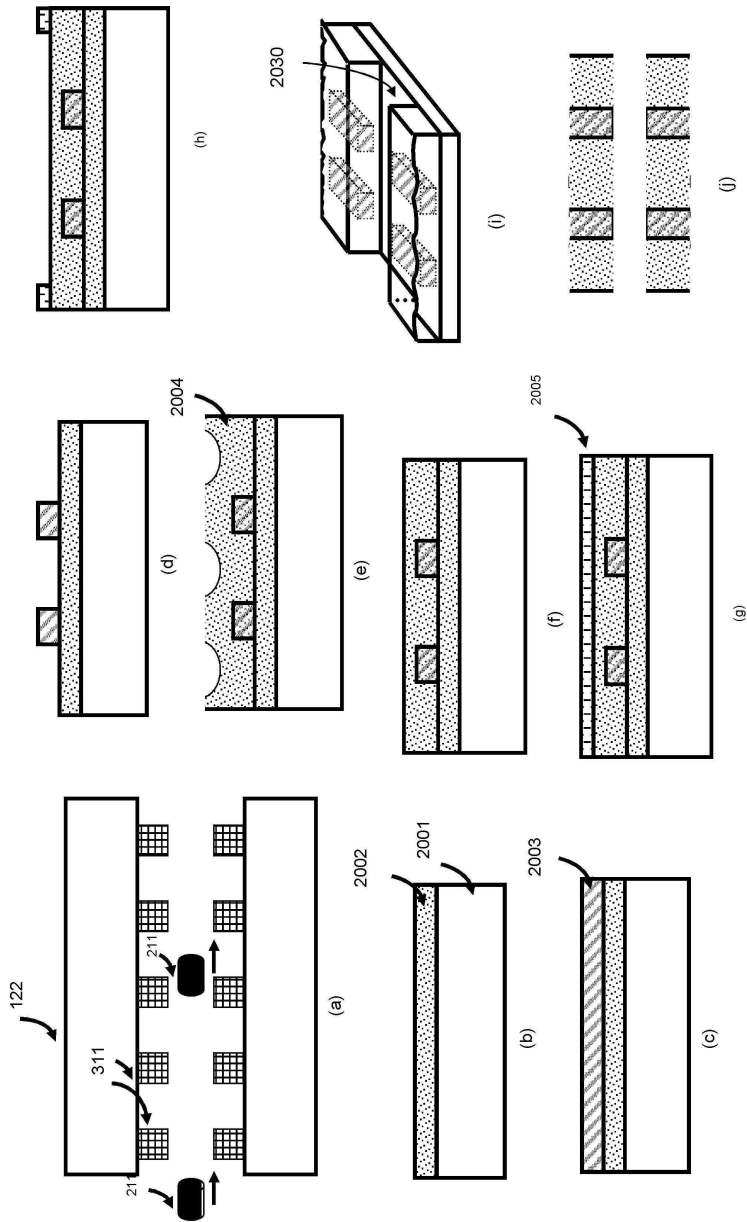


(a)

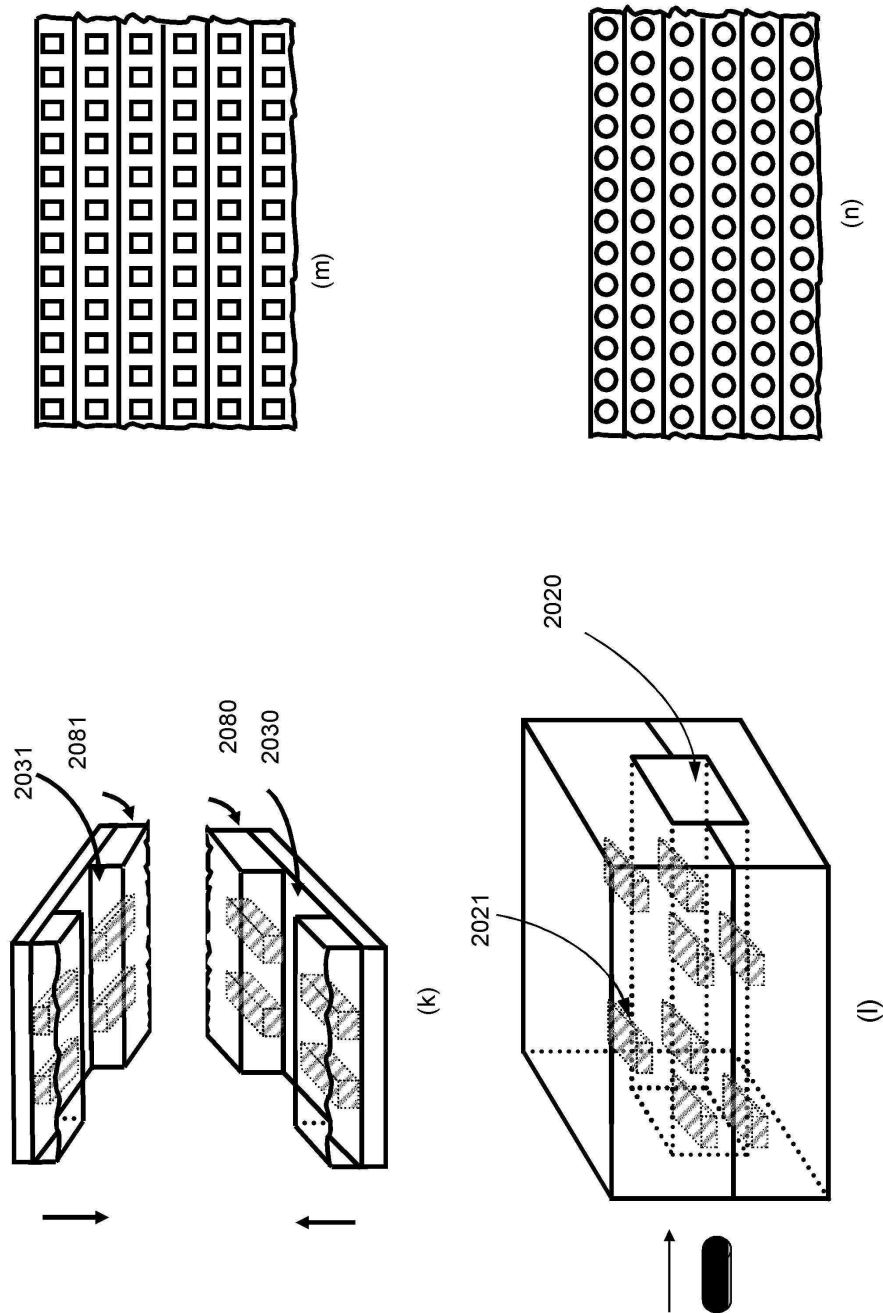


(c)

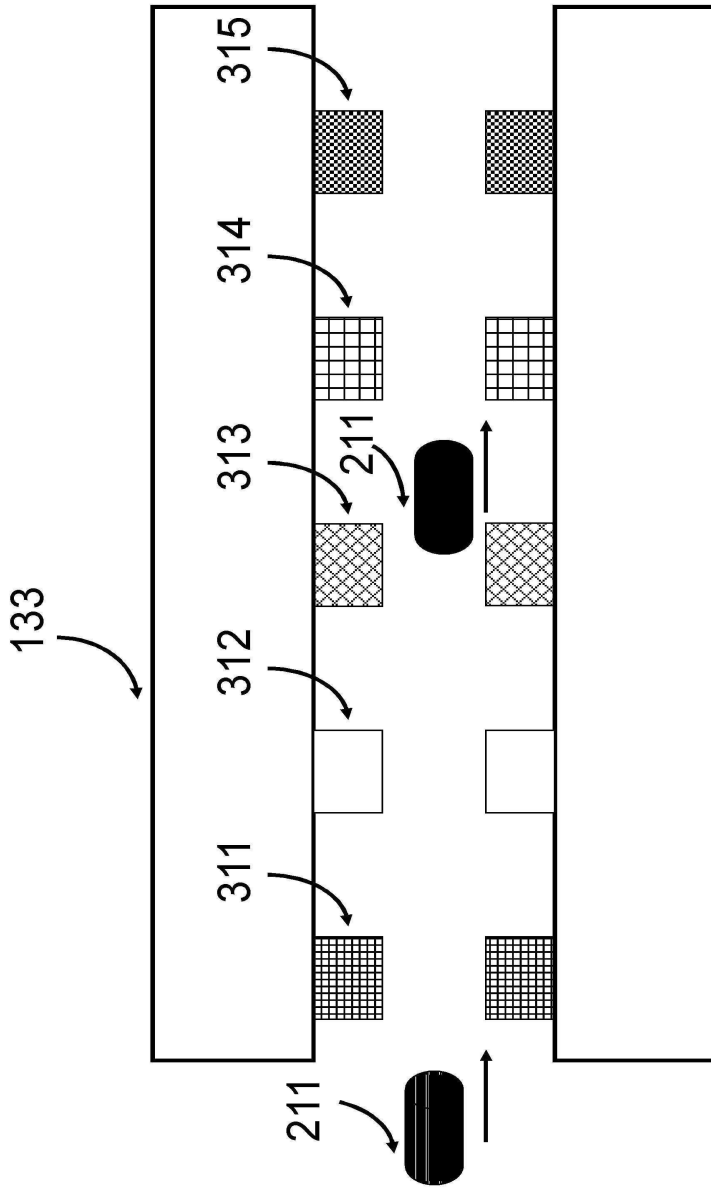
도면2a



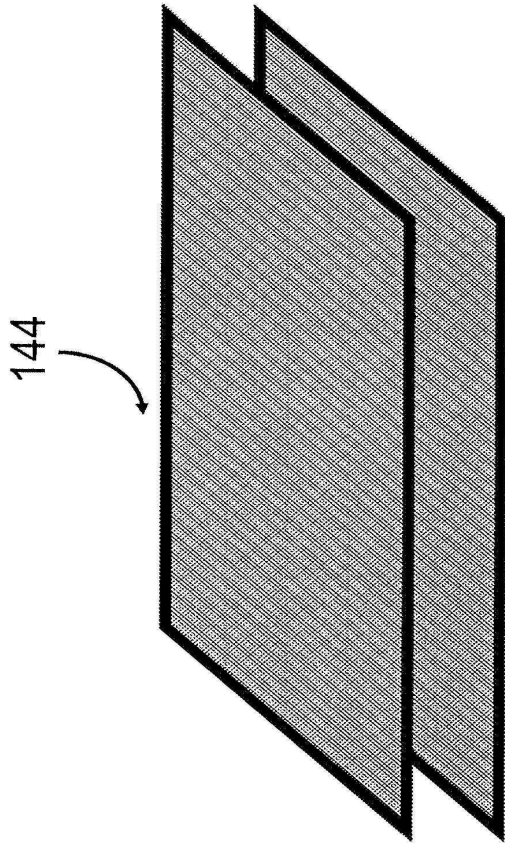
도면2b



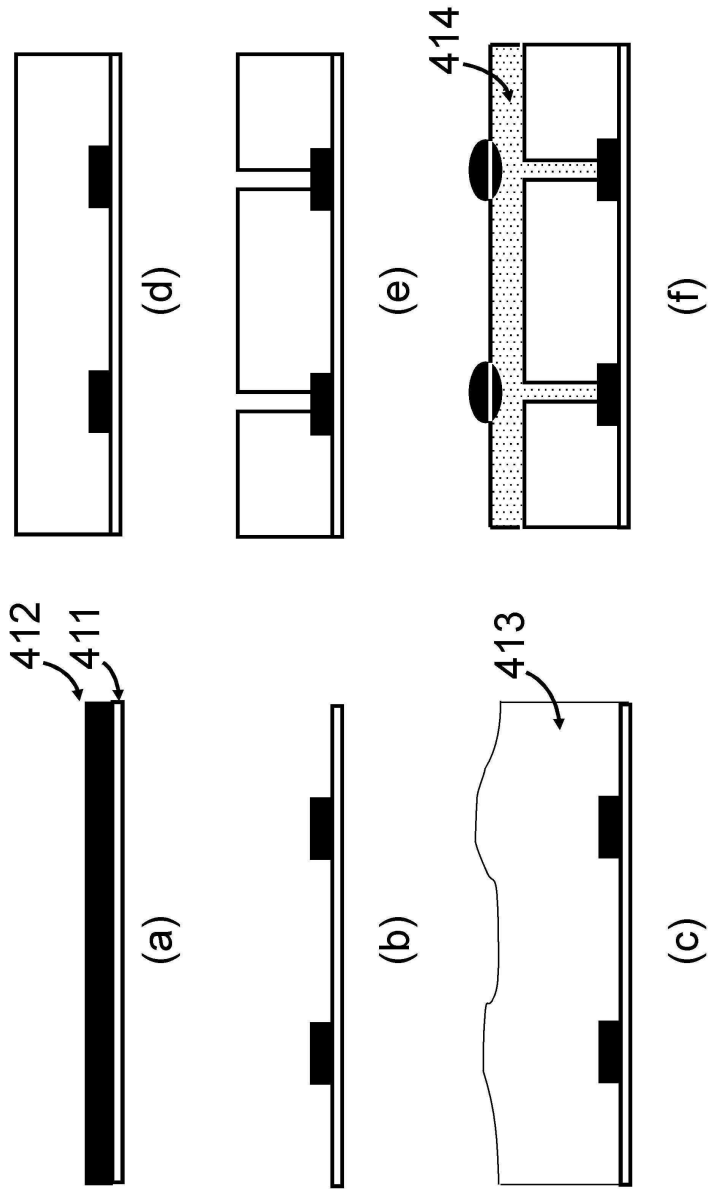
도면3



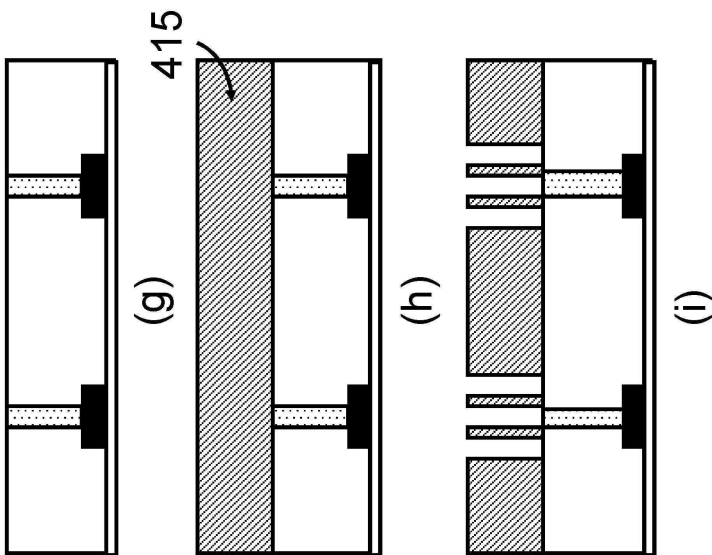
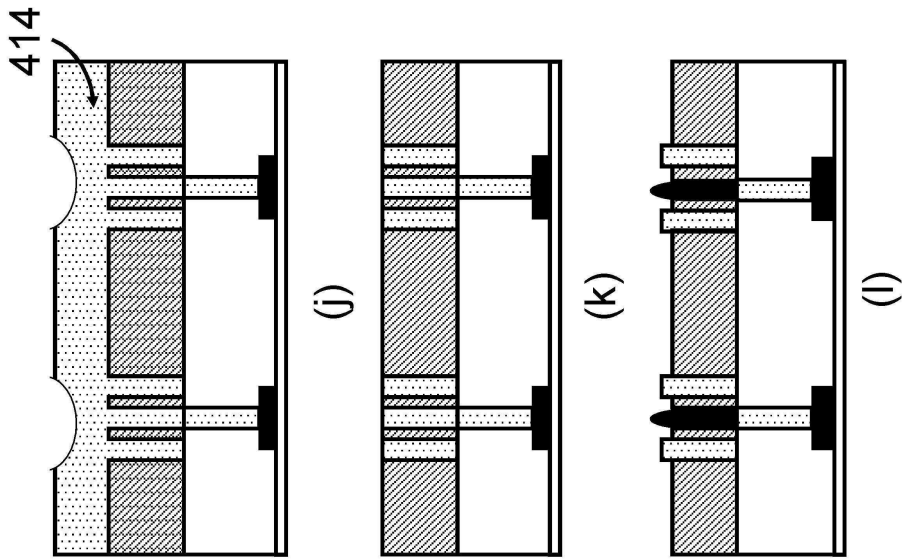
도면4



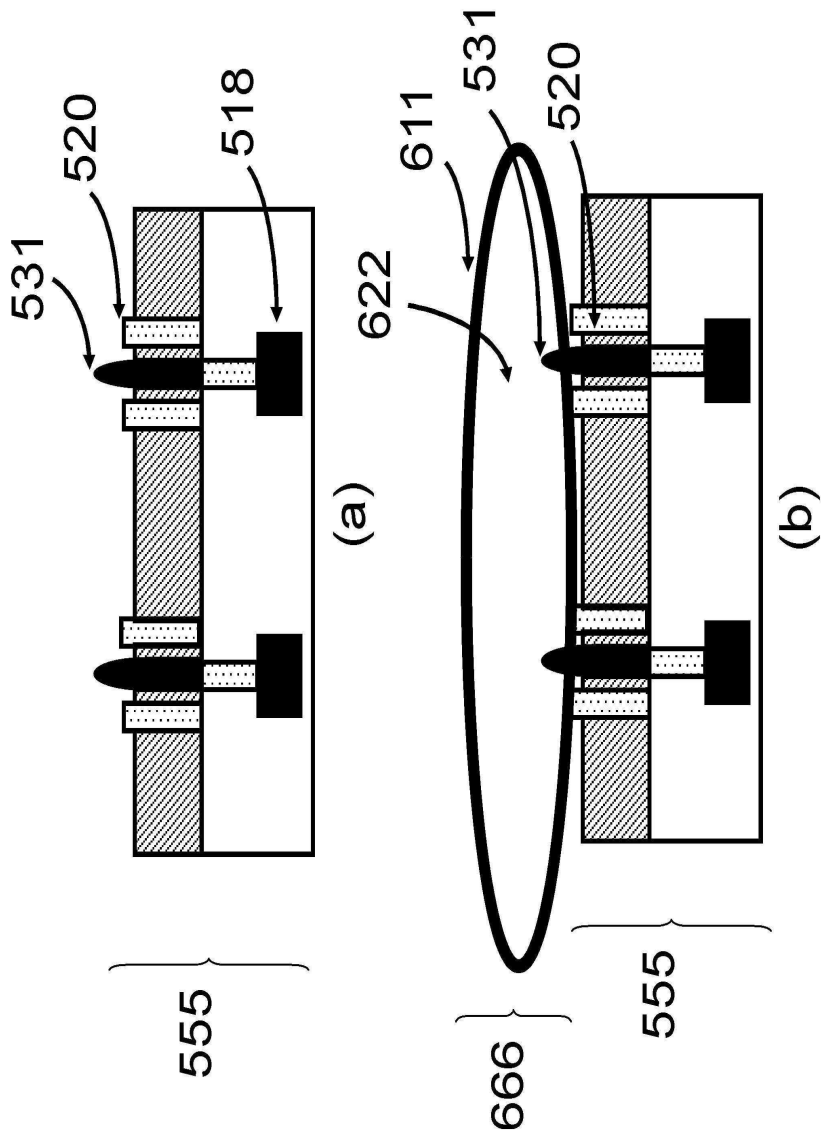
도면5a



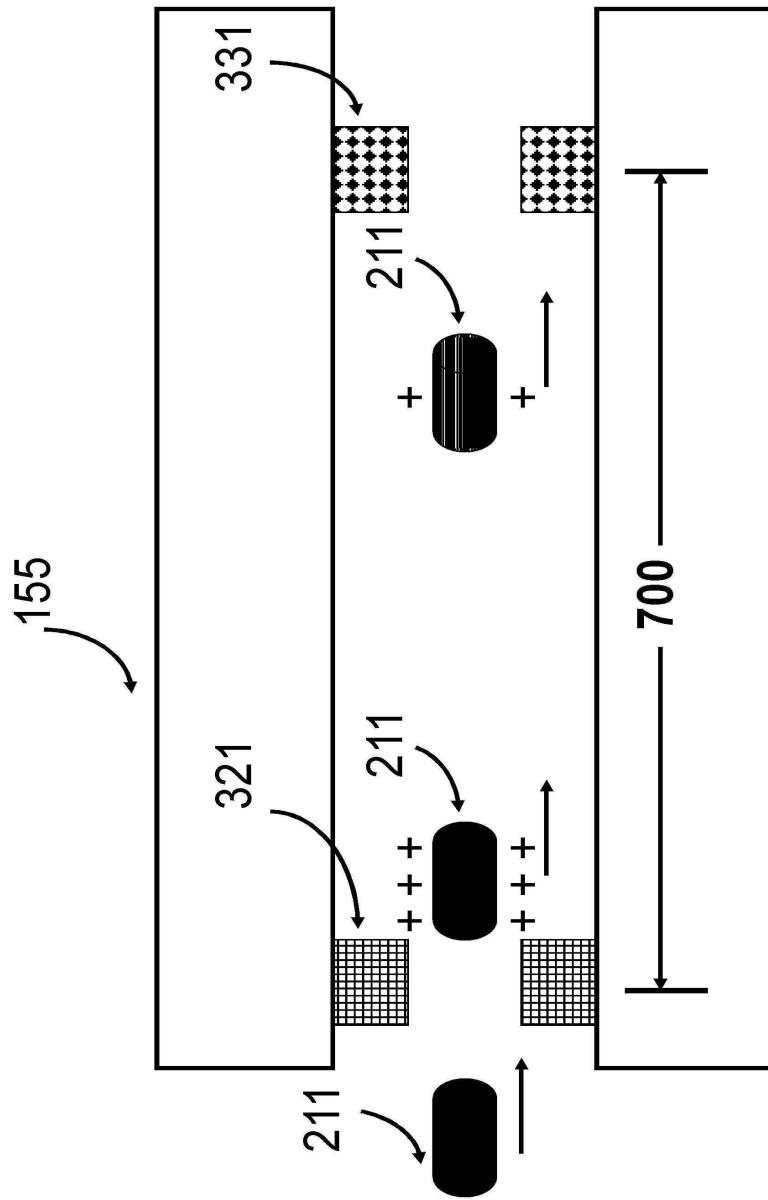
도면5b



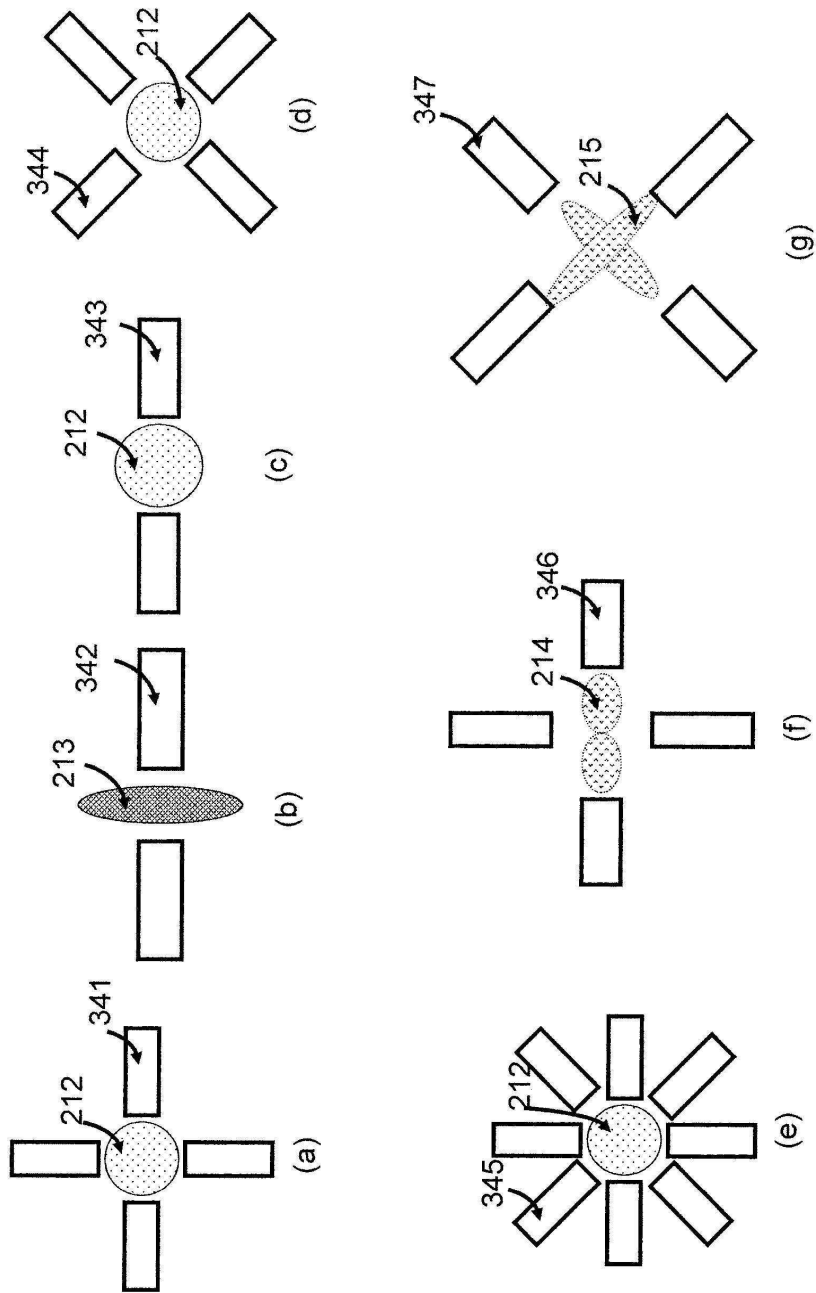
도면6



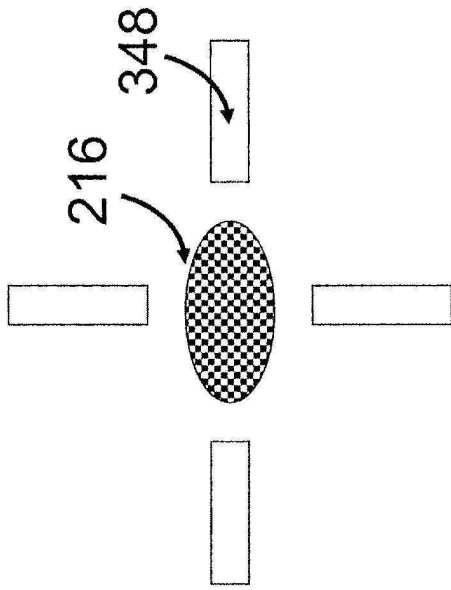
도면7



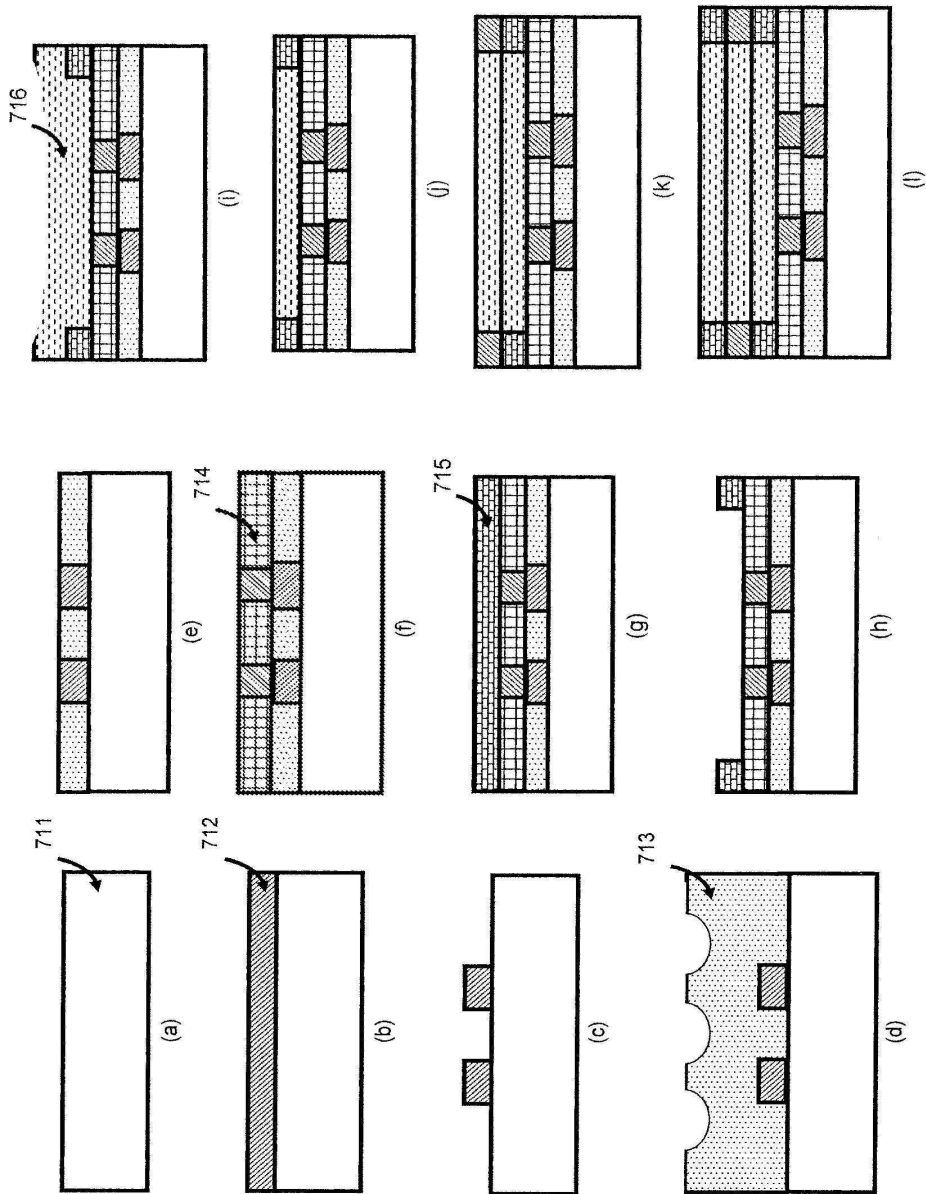
도면8



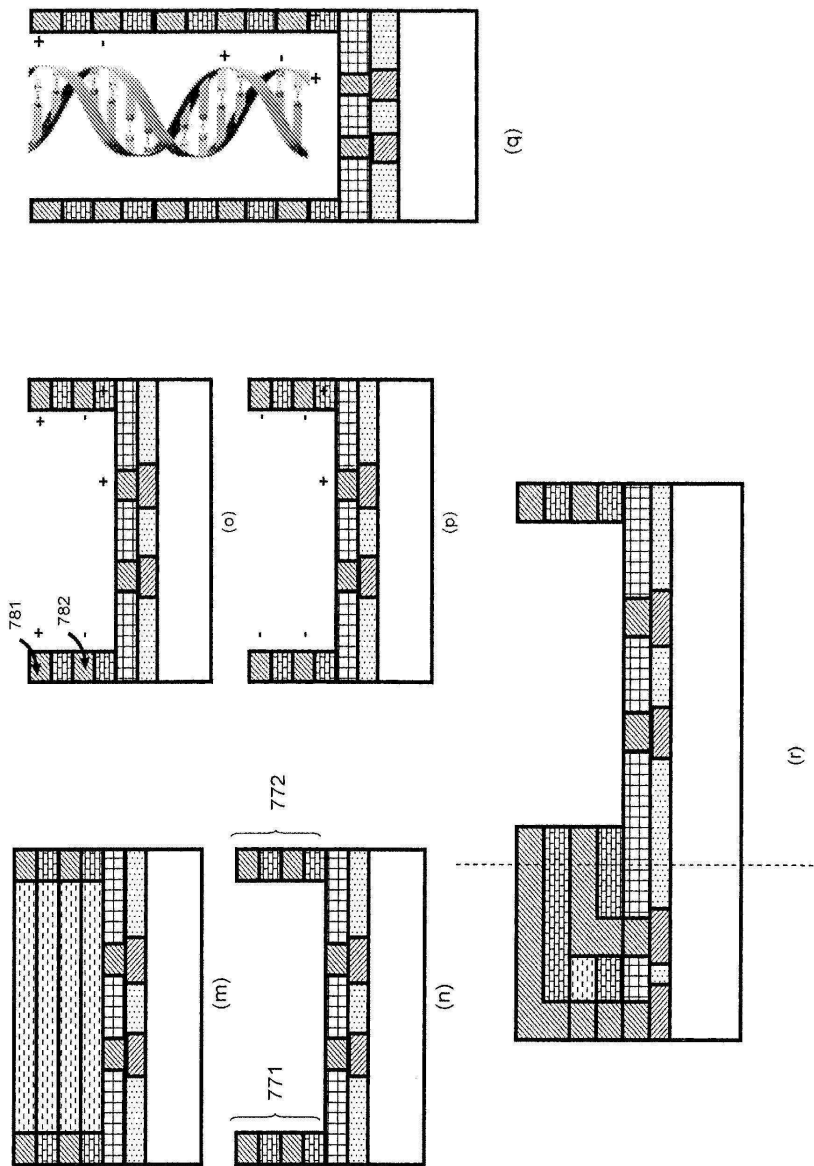
도면9



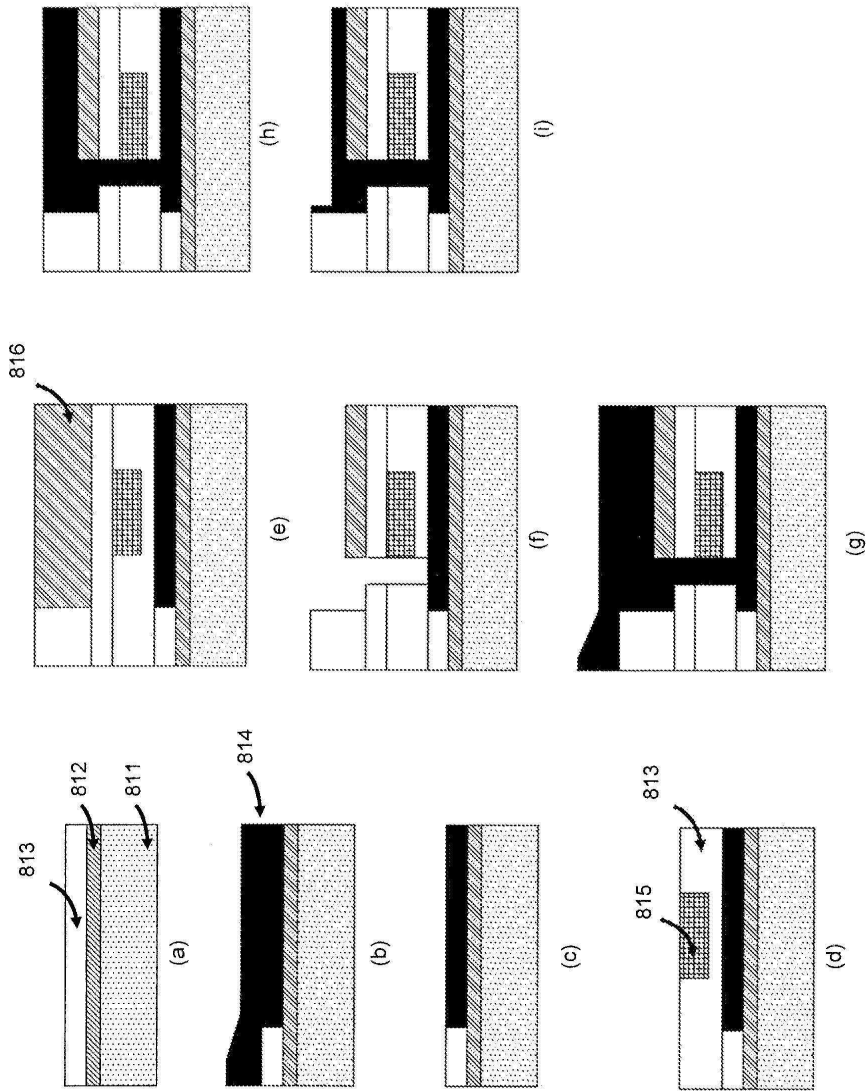
도면10a



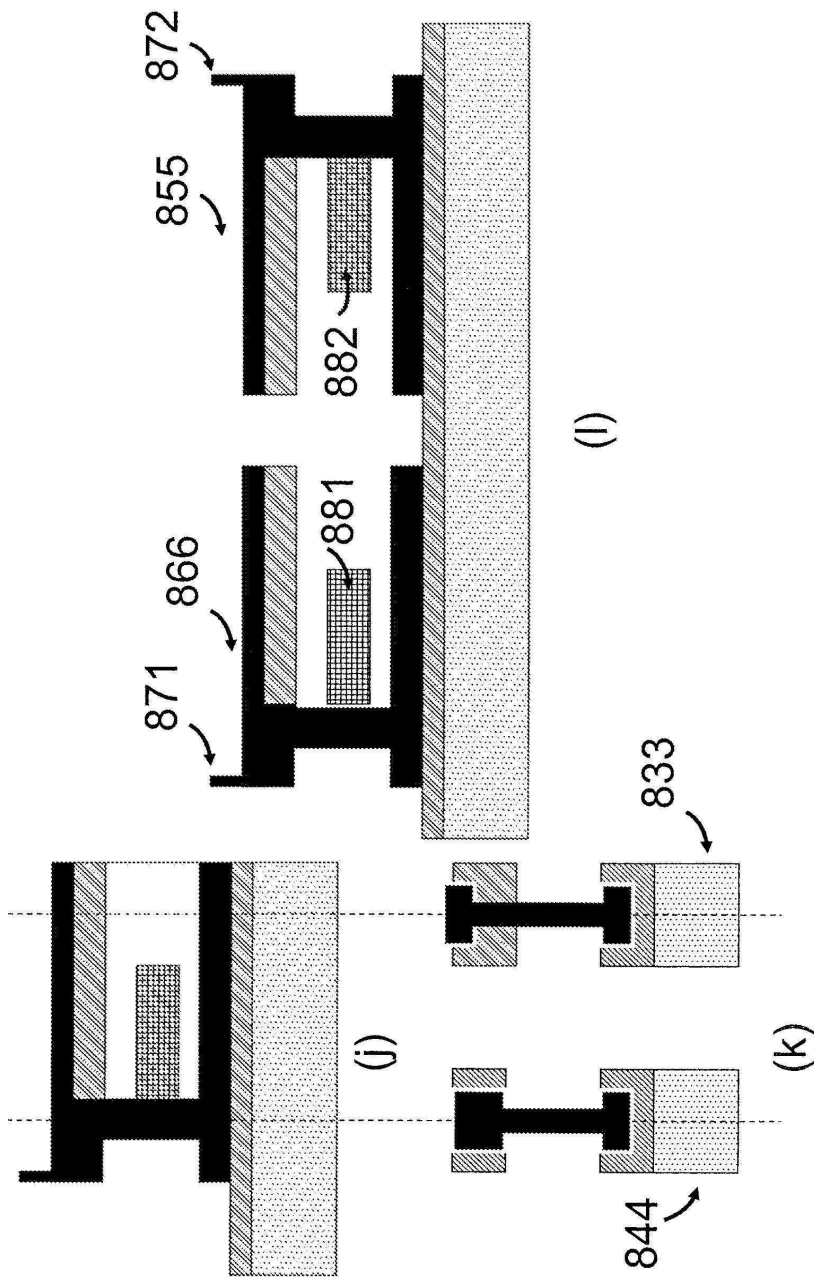
도면10b



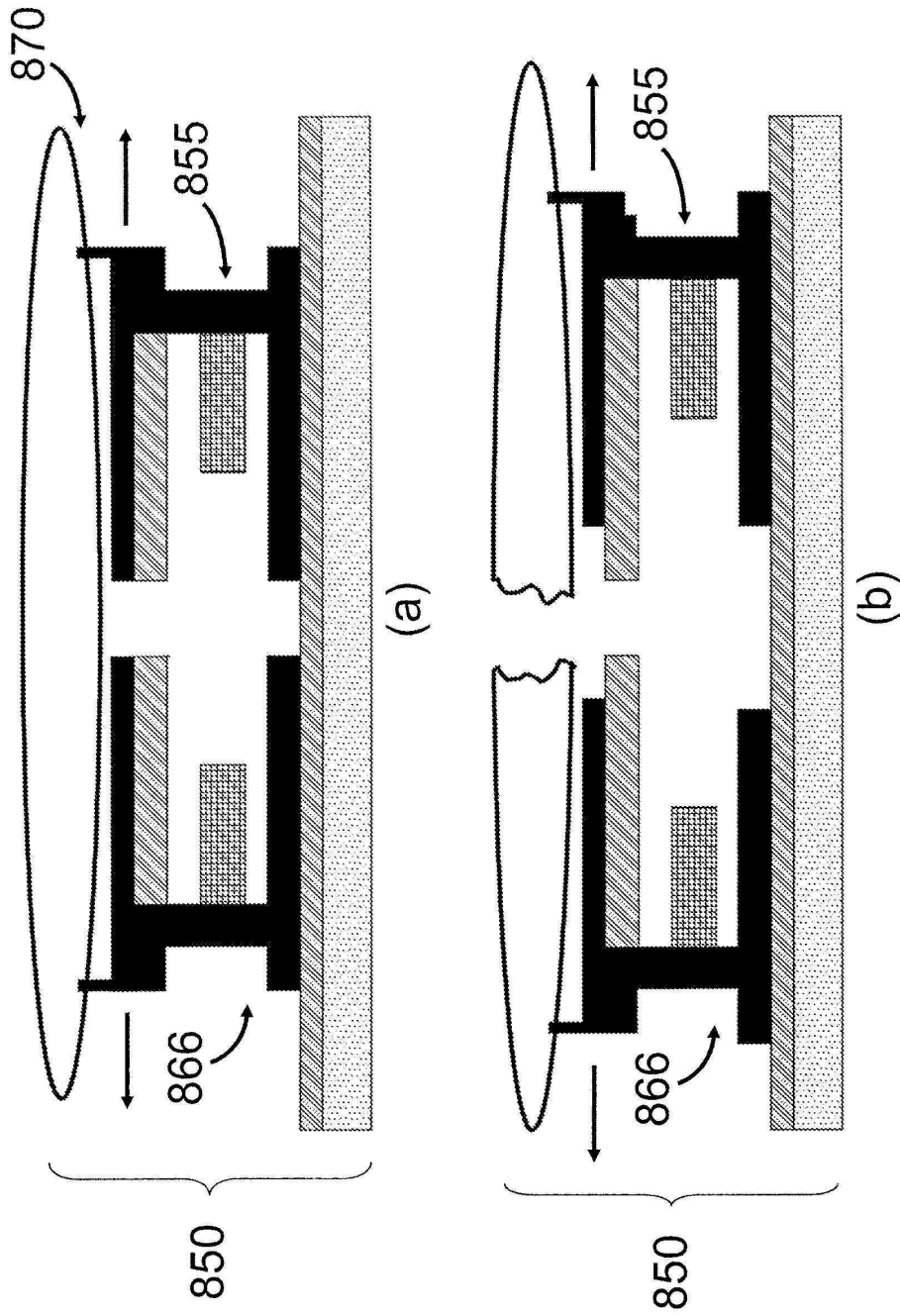
도면11a



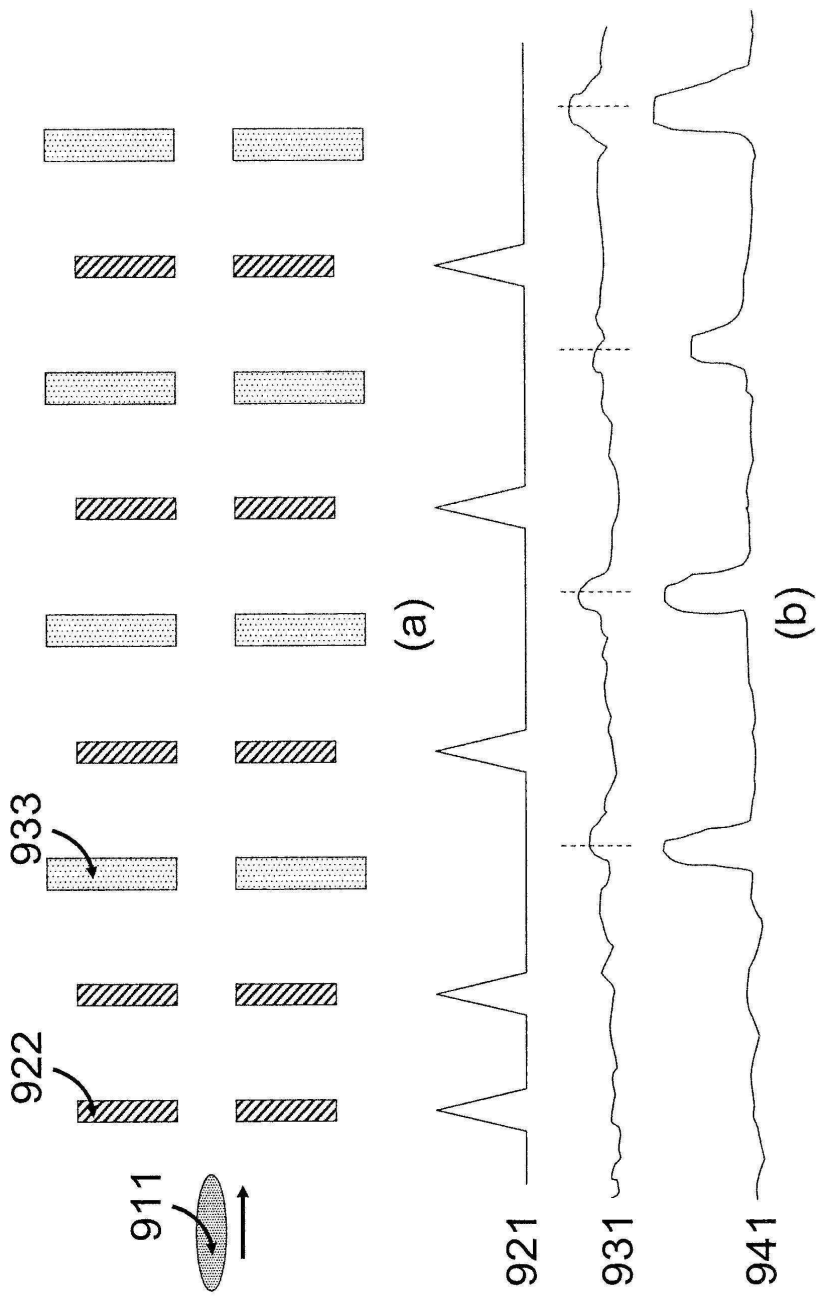
도면11b



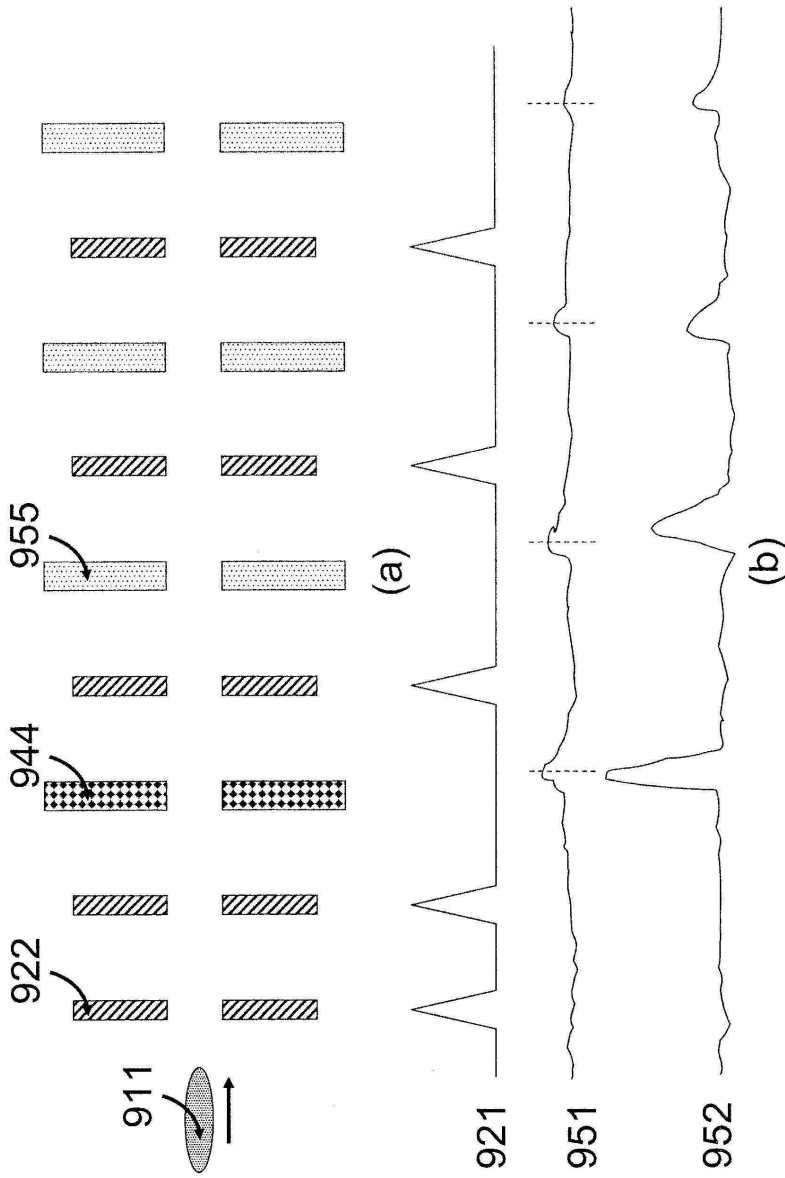
도면12



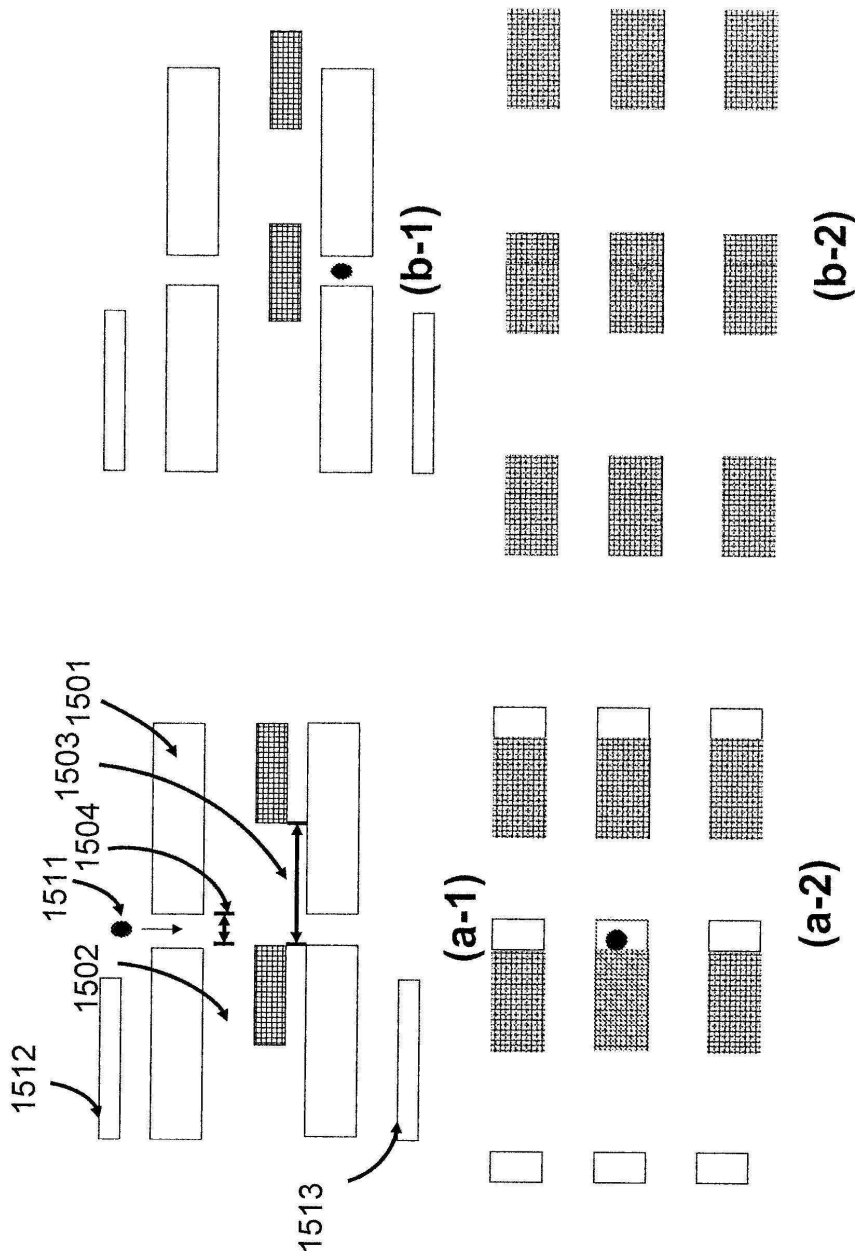
도면13



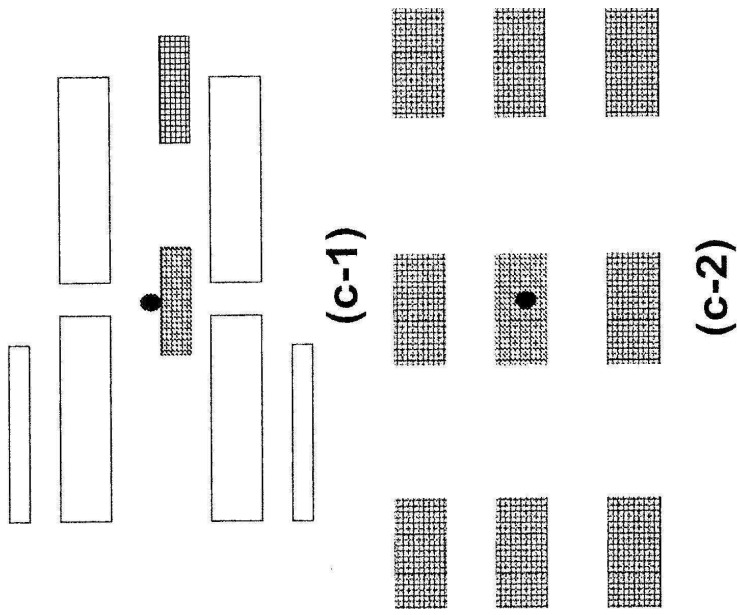
도면14



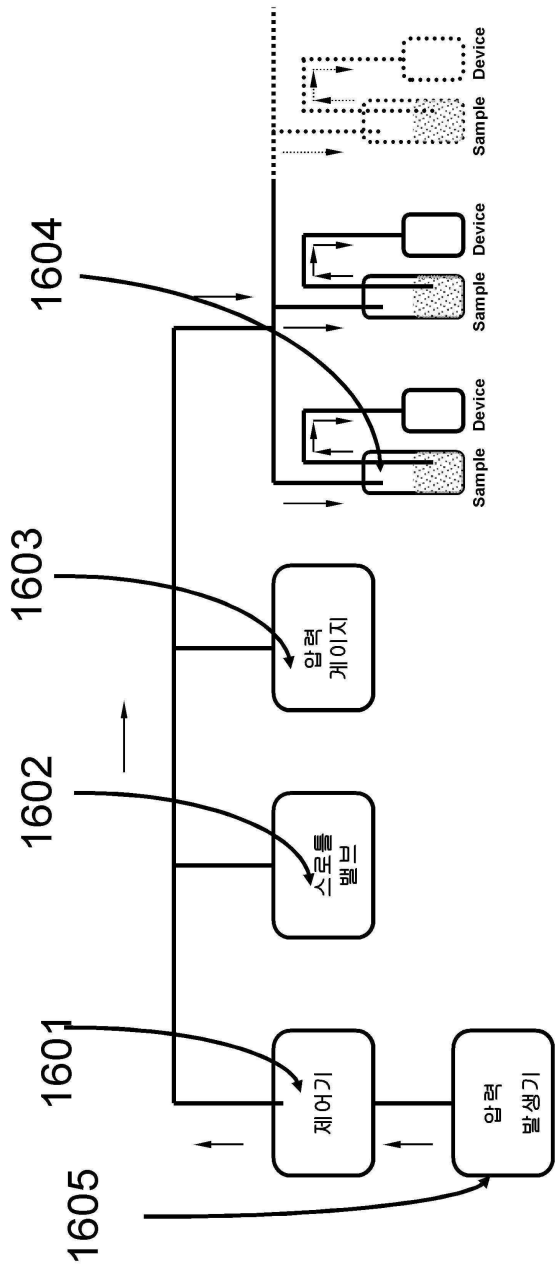
도면15a



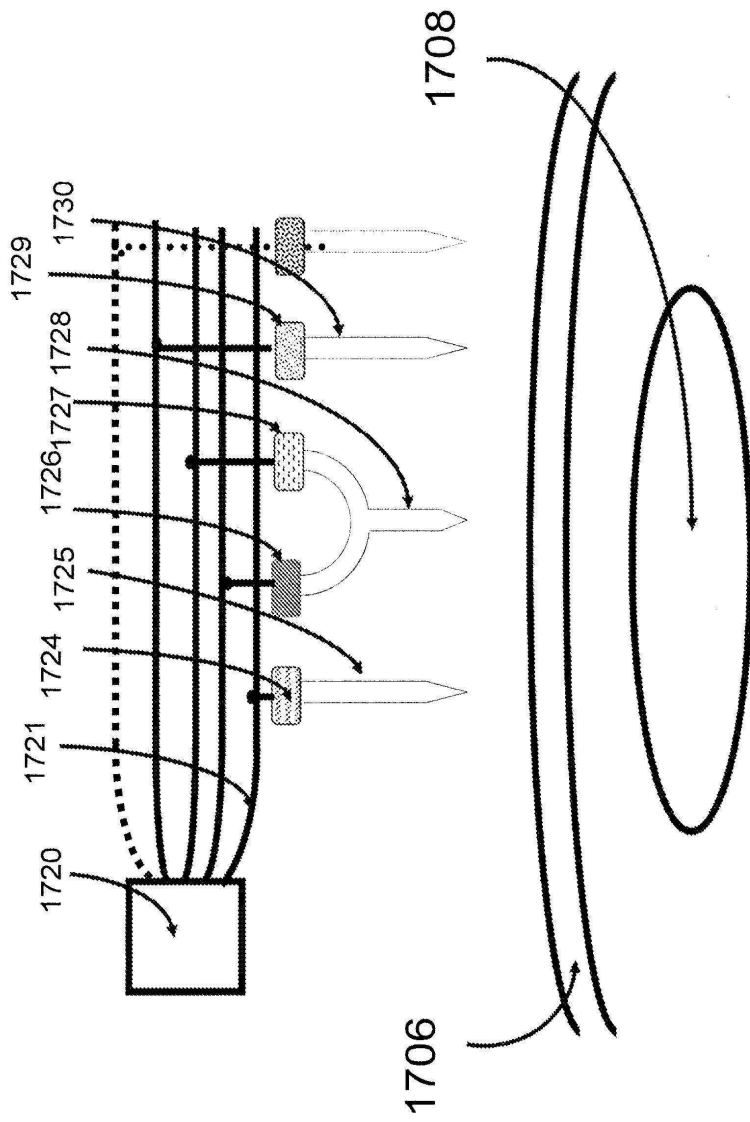
도면15b



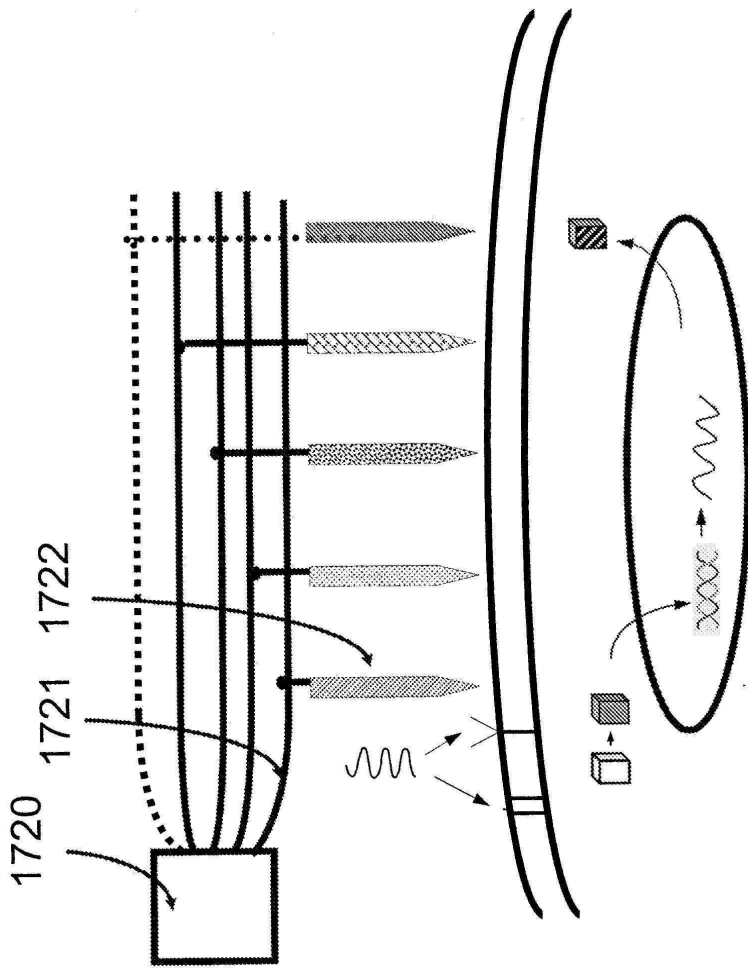
도면16



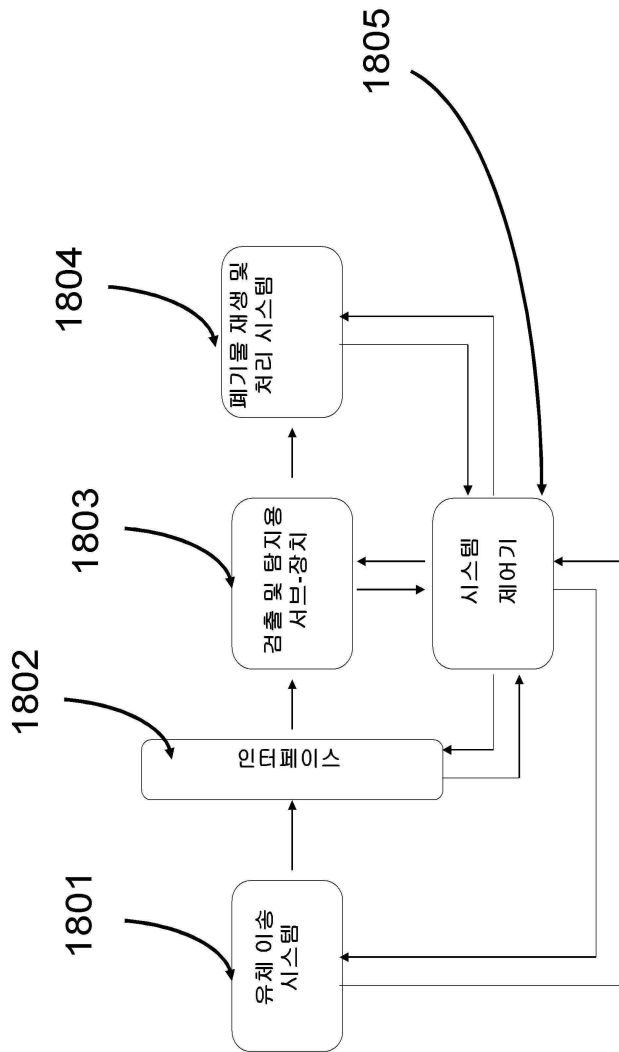
도면17b



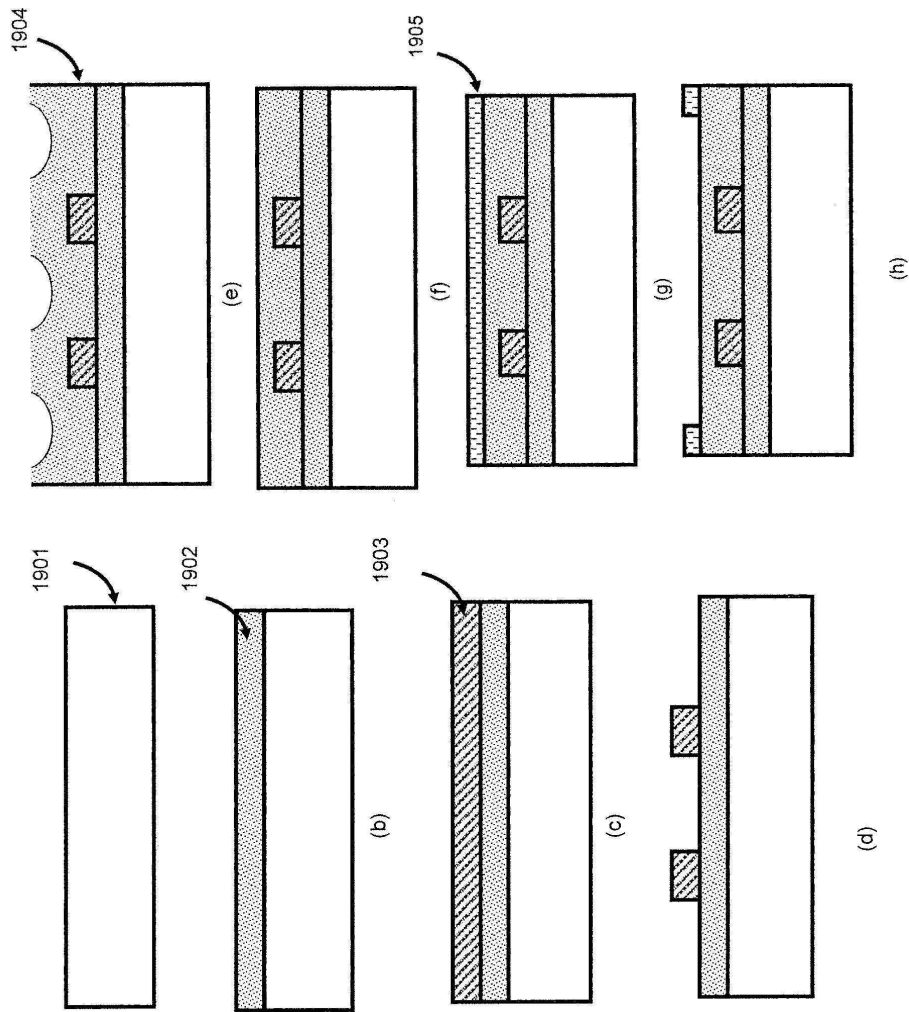
도면17c



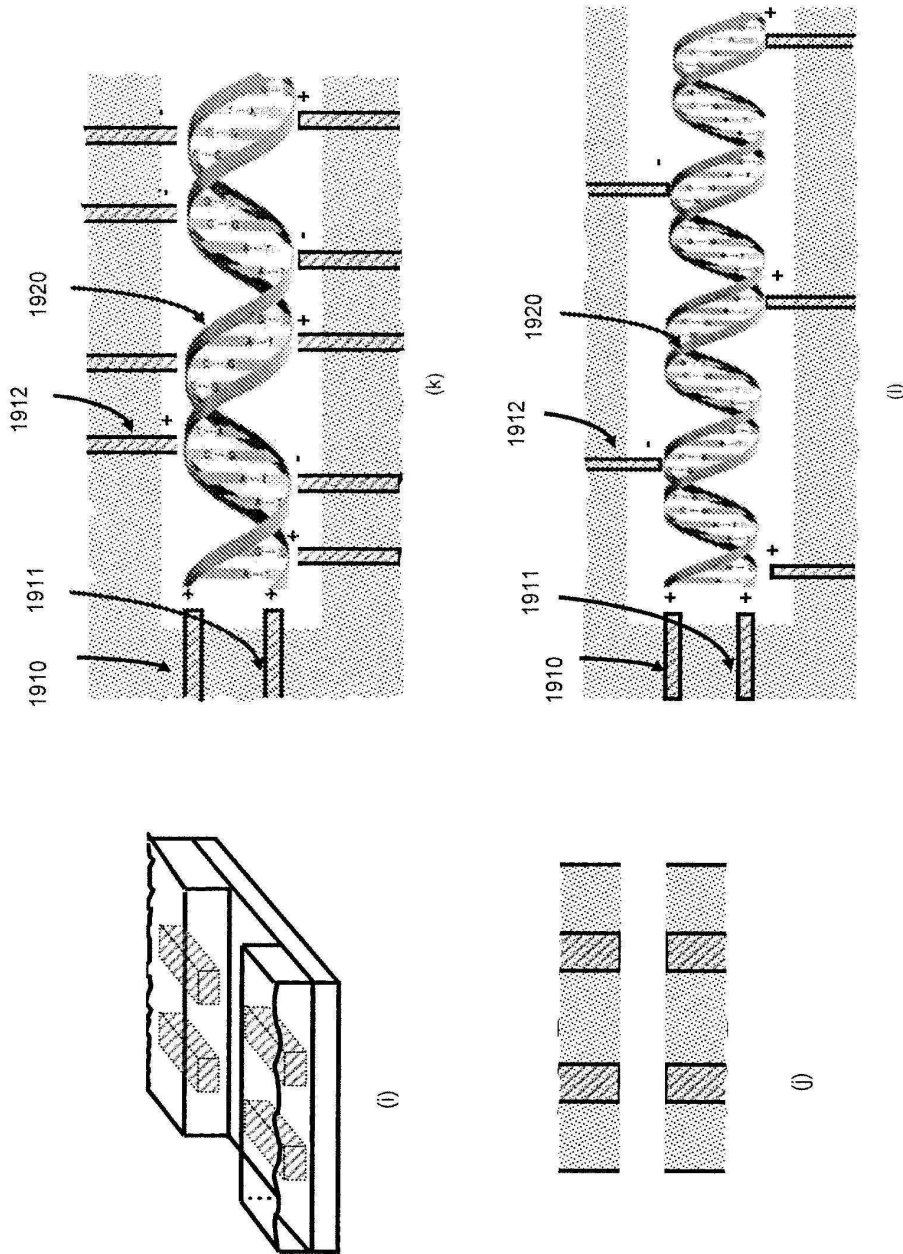
도면18



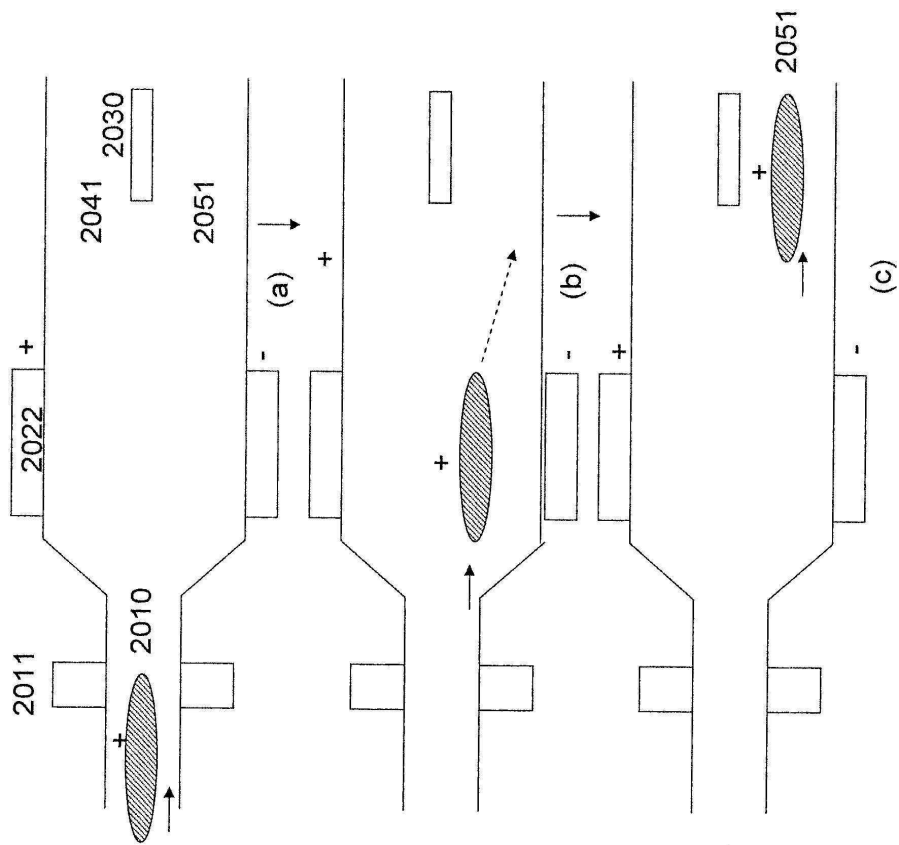
도면19a



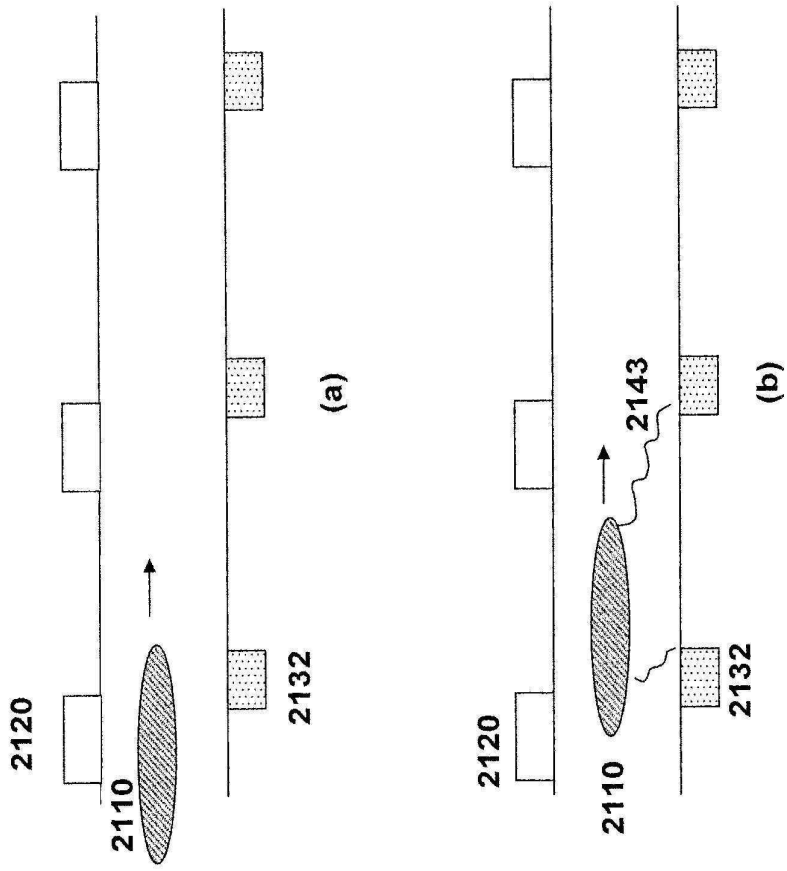
도면19b



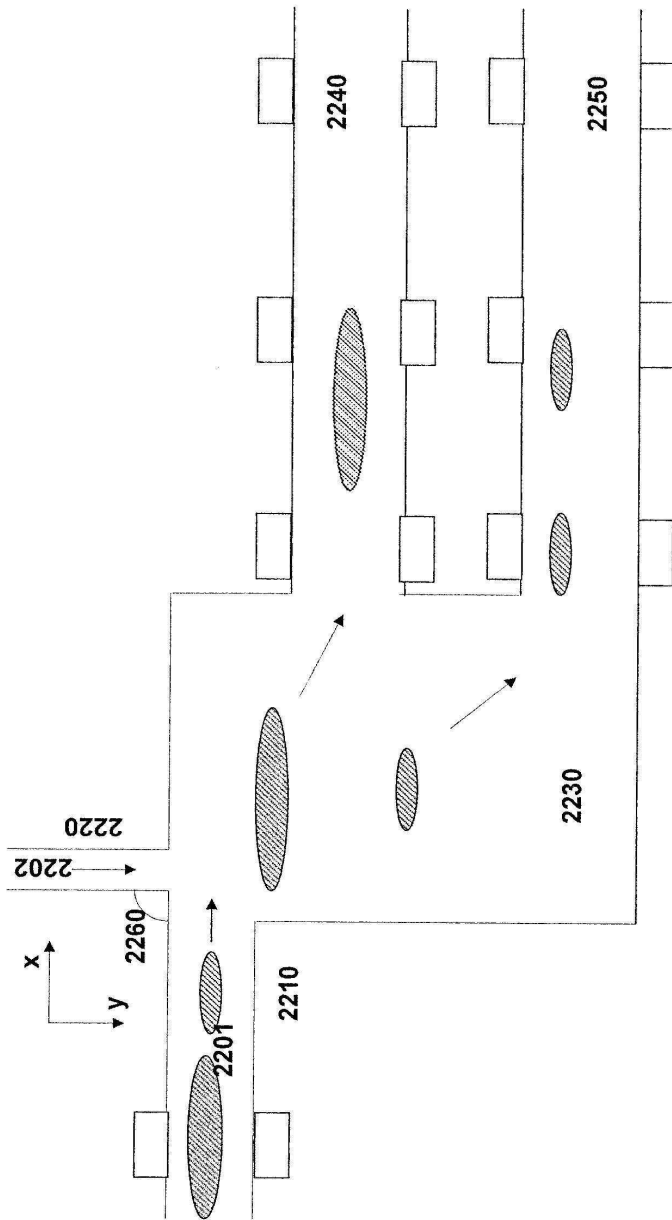
도면20



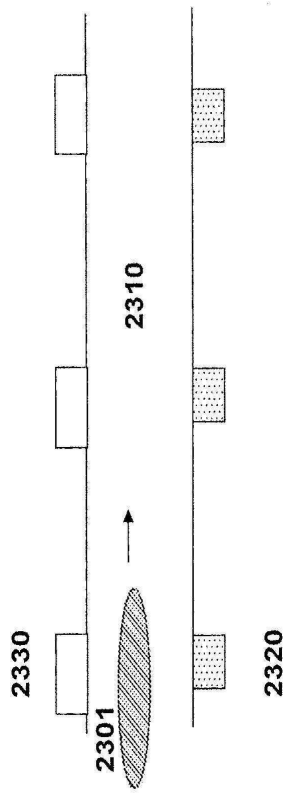
도면21



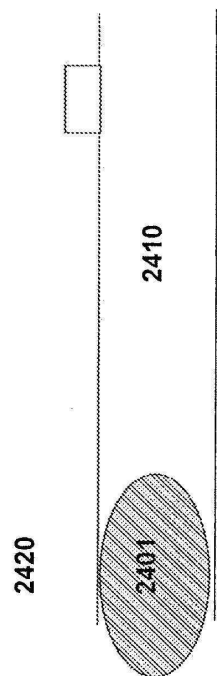
도면22



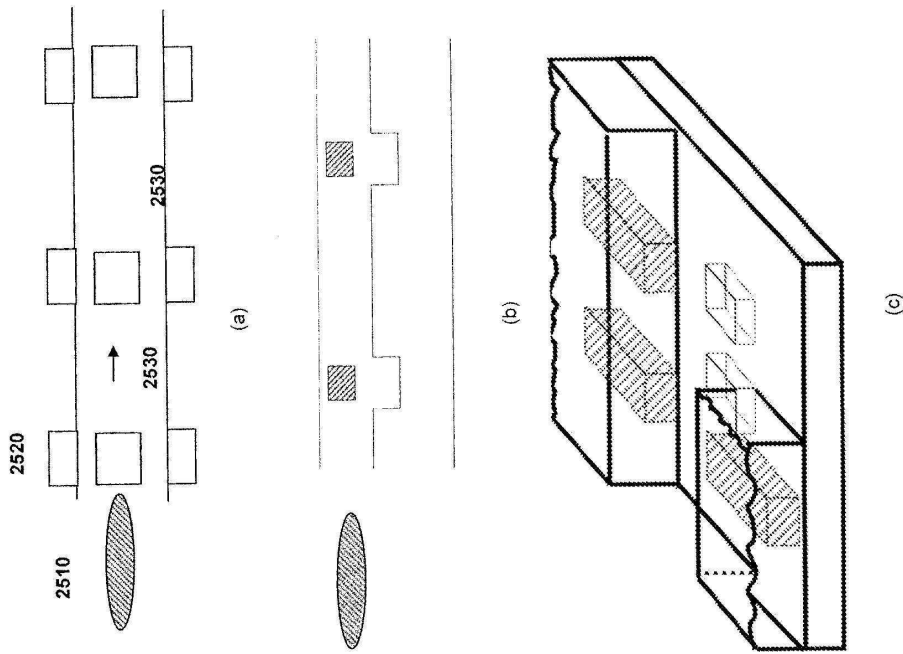
도면23



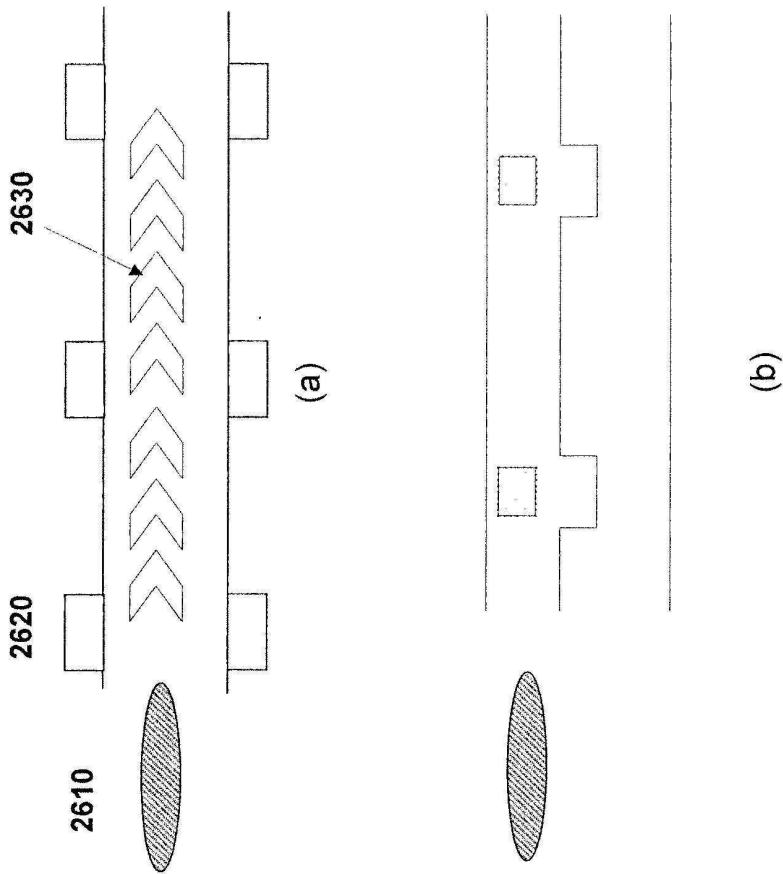
도면24



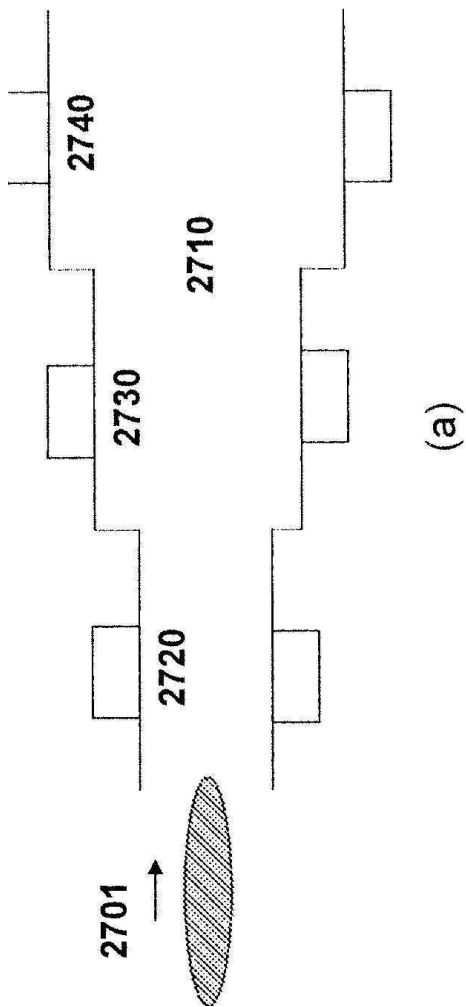
도면25



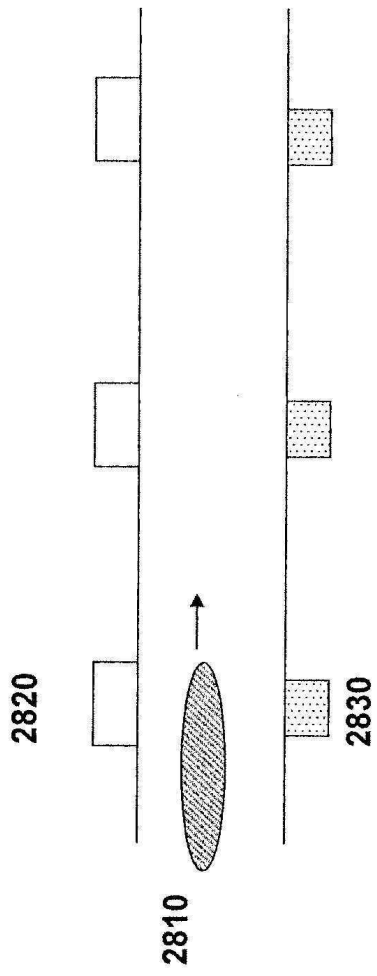
도면26



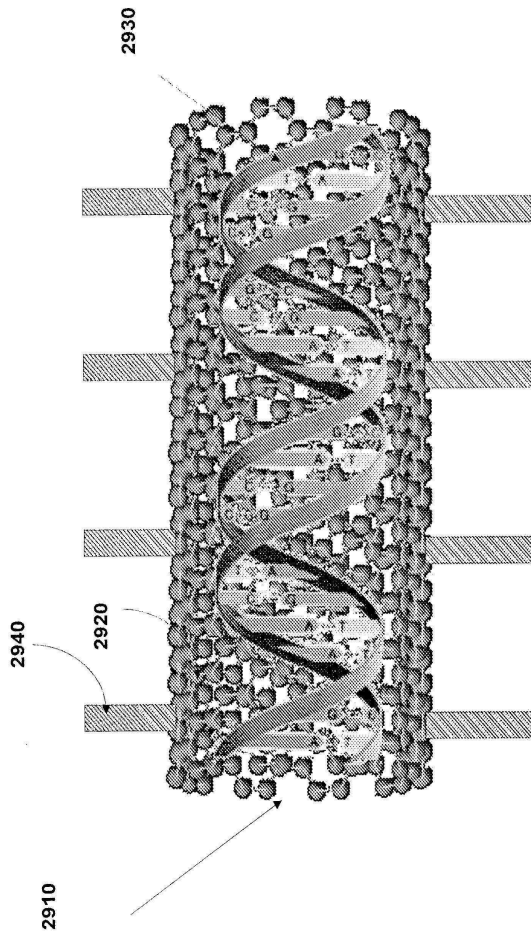
도면27



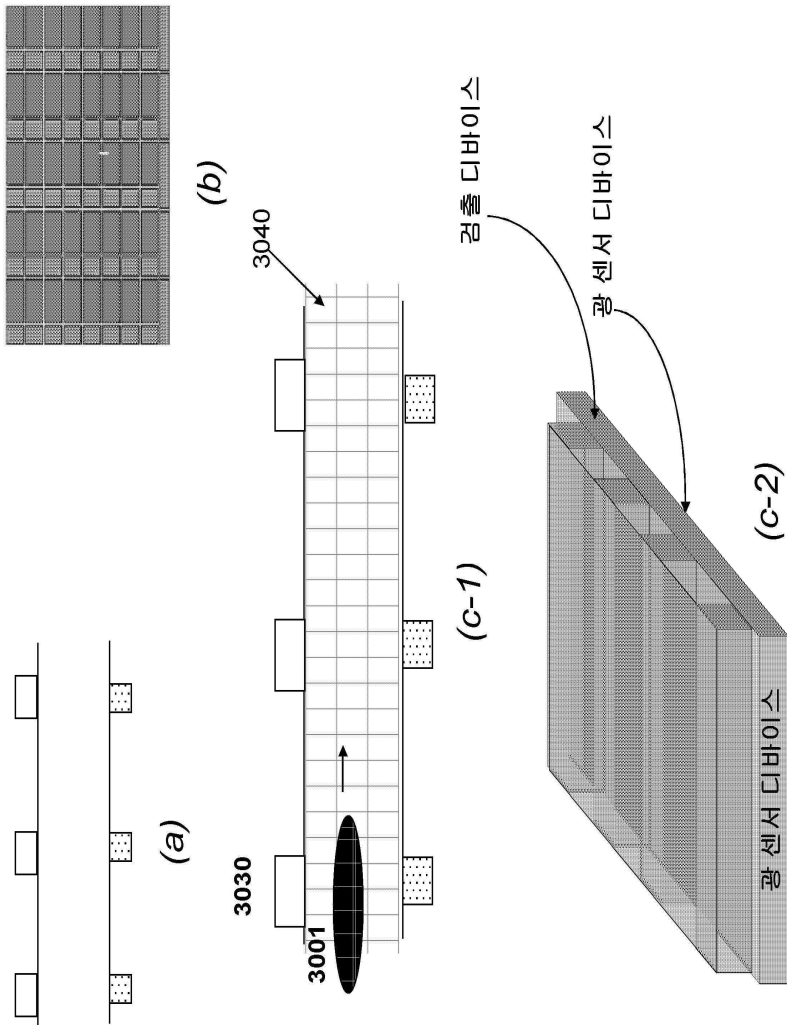
도면28



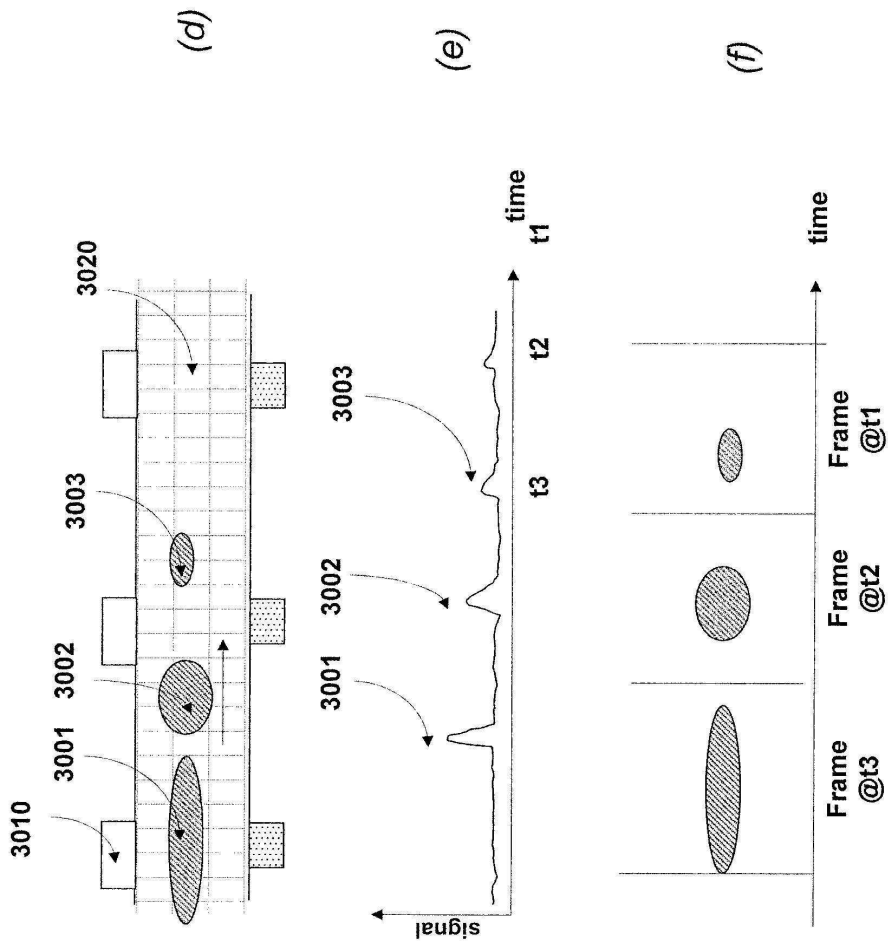
도면29



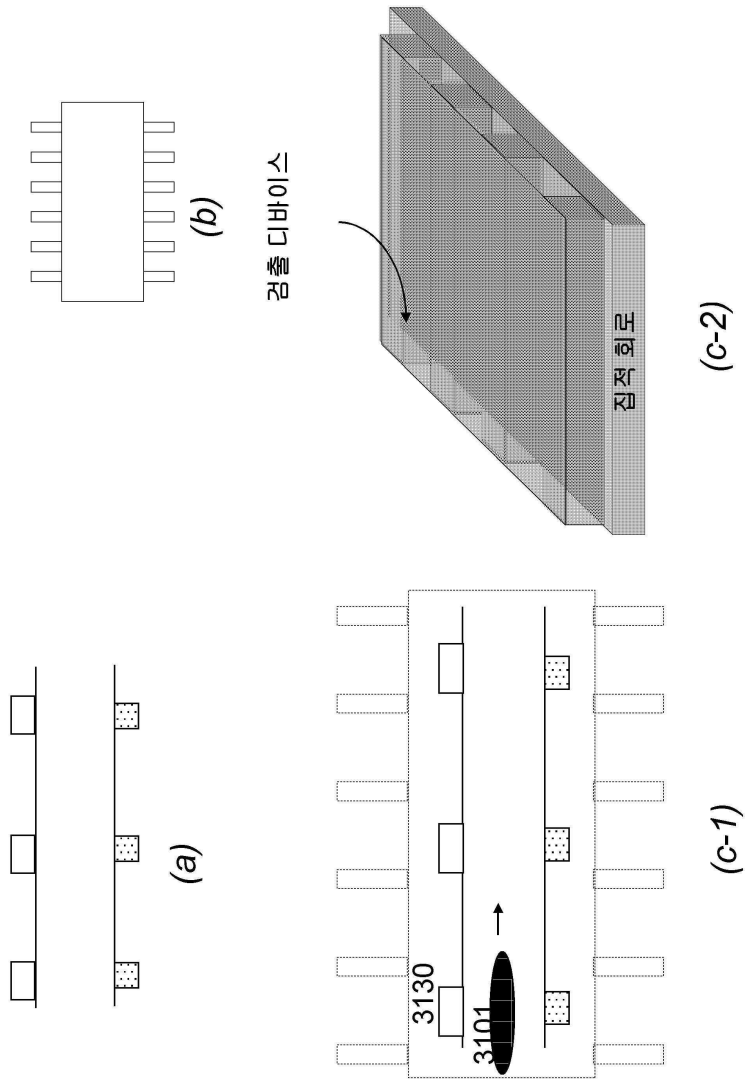
도면30a



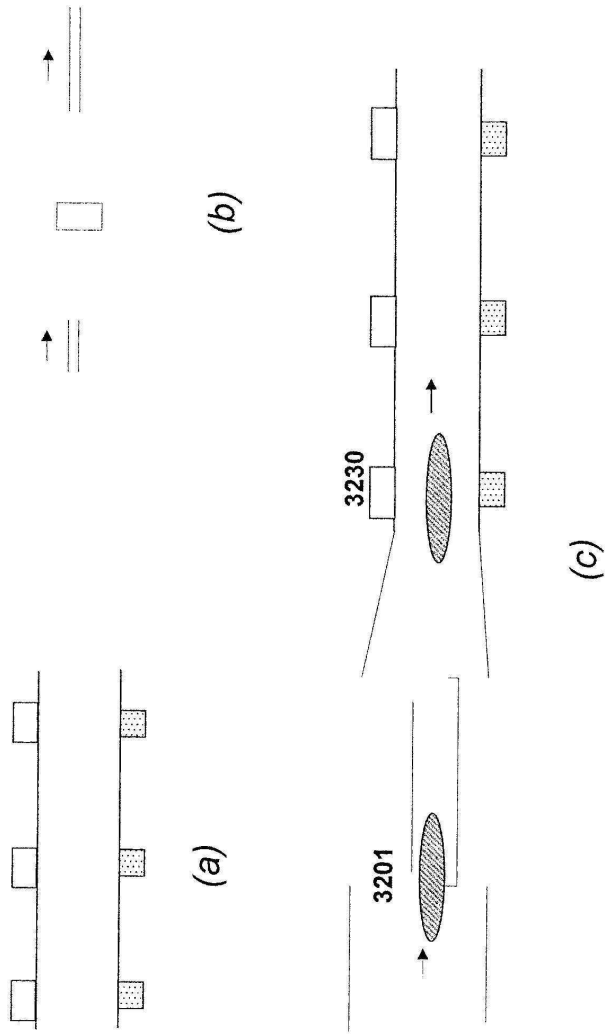
도면 30b



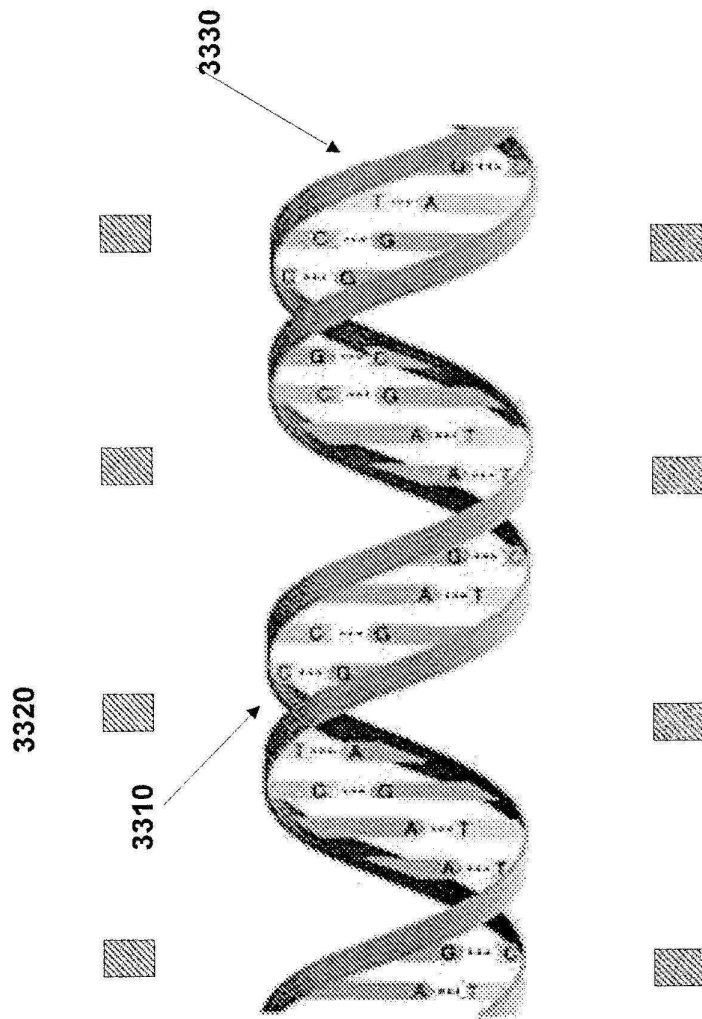
도면31



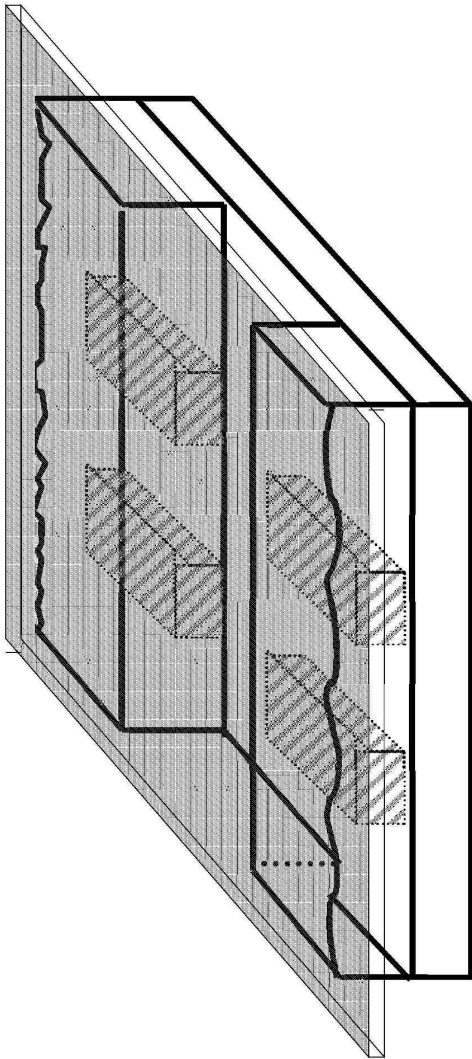
도면32



도면33

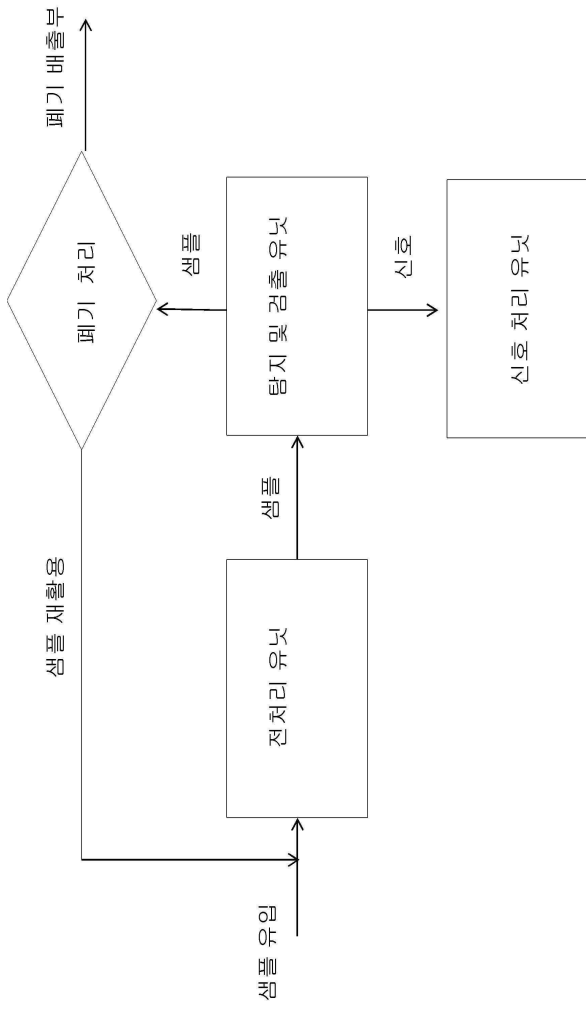


도면34

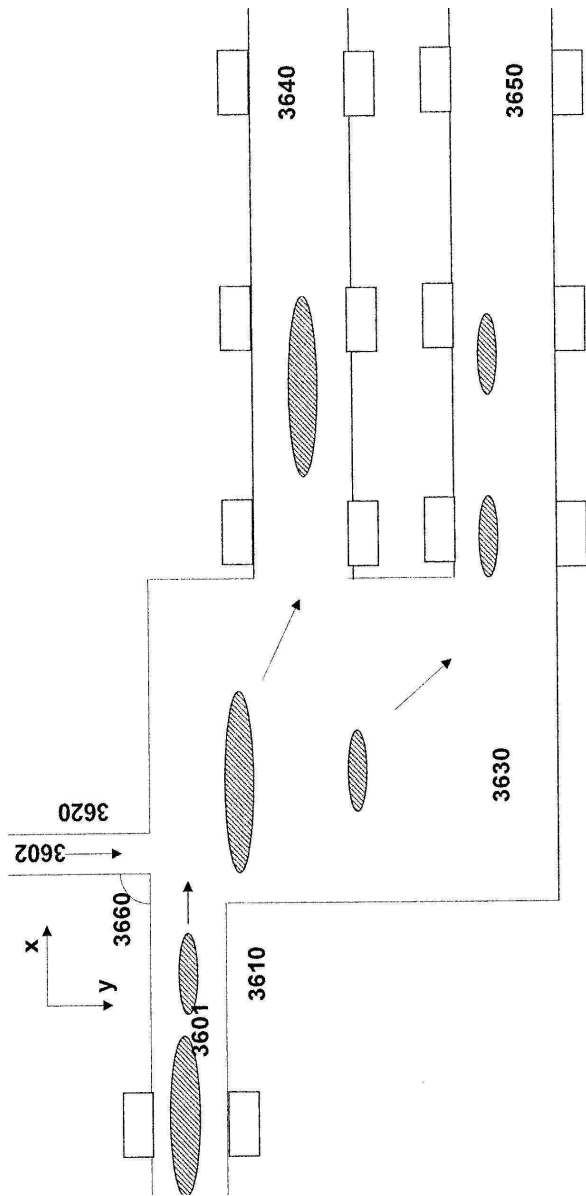


투명 패널로 피복된 검출 디바이스

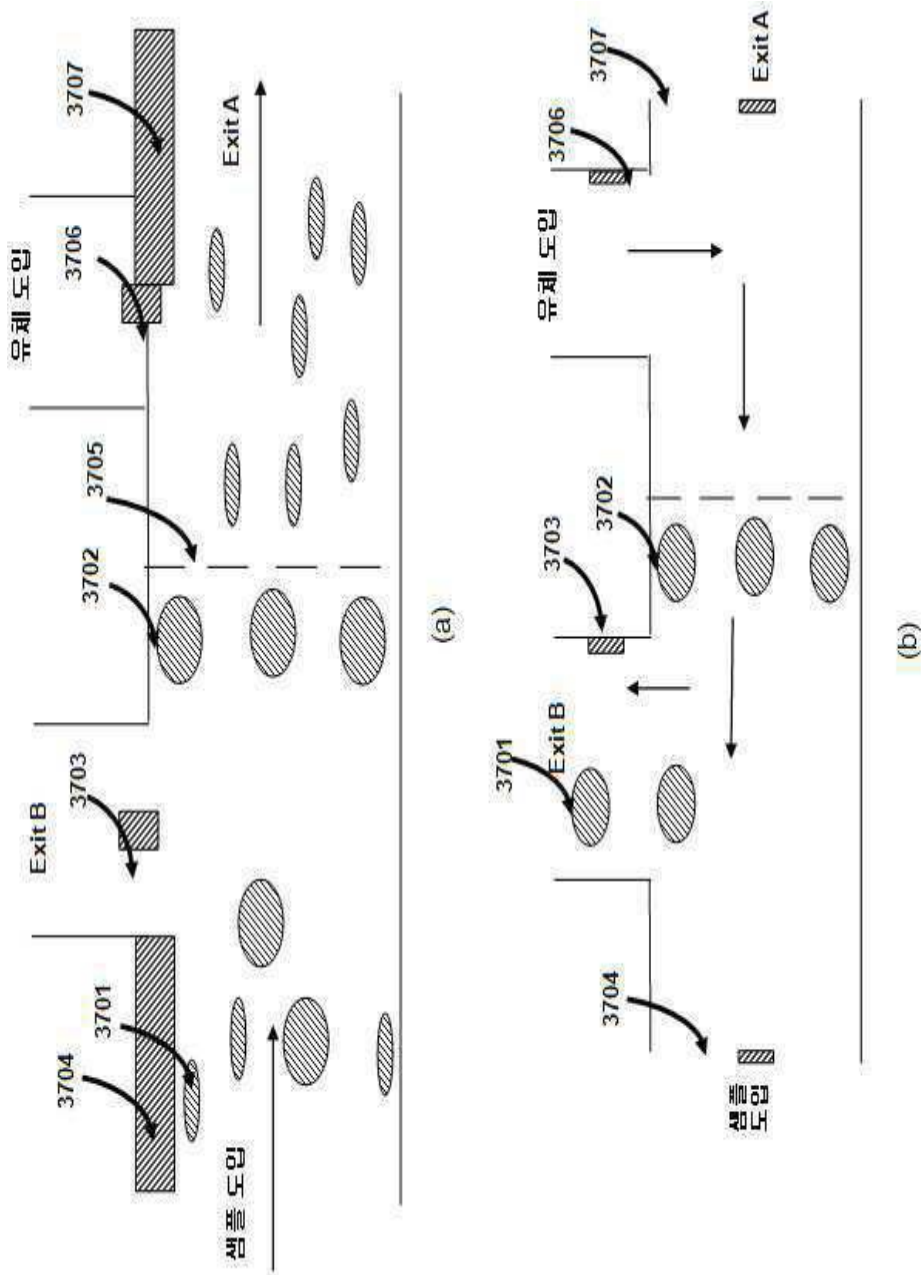
도면35



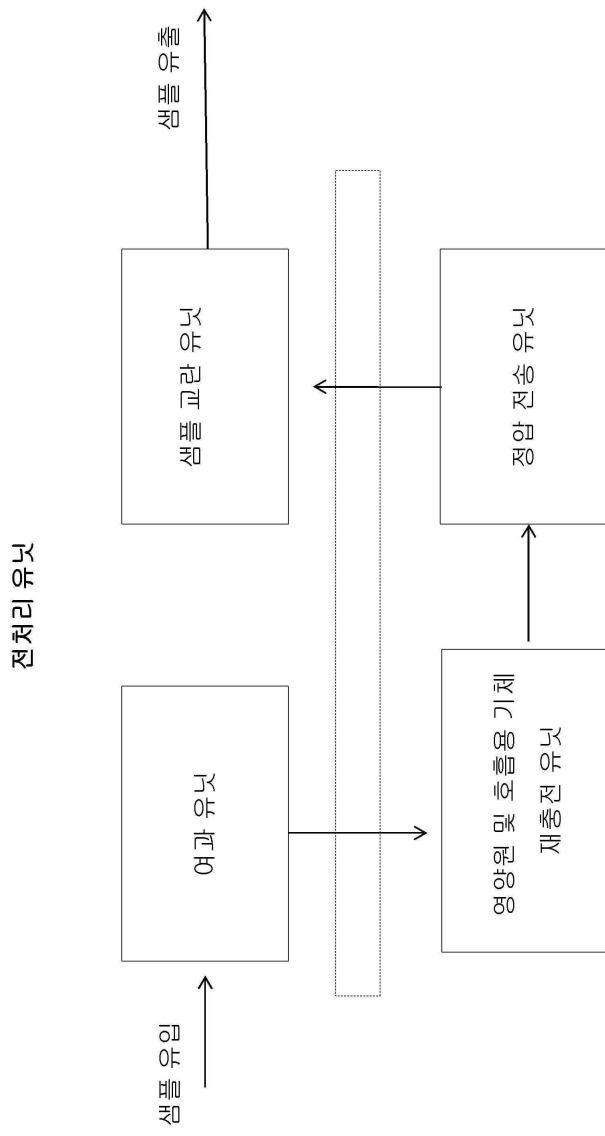
도면36



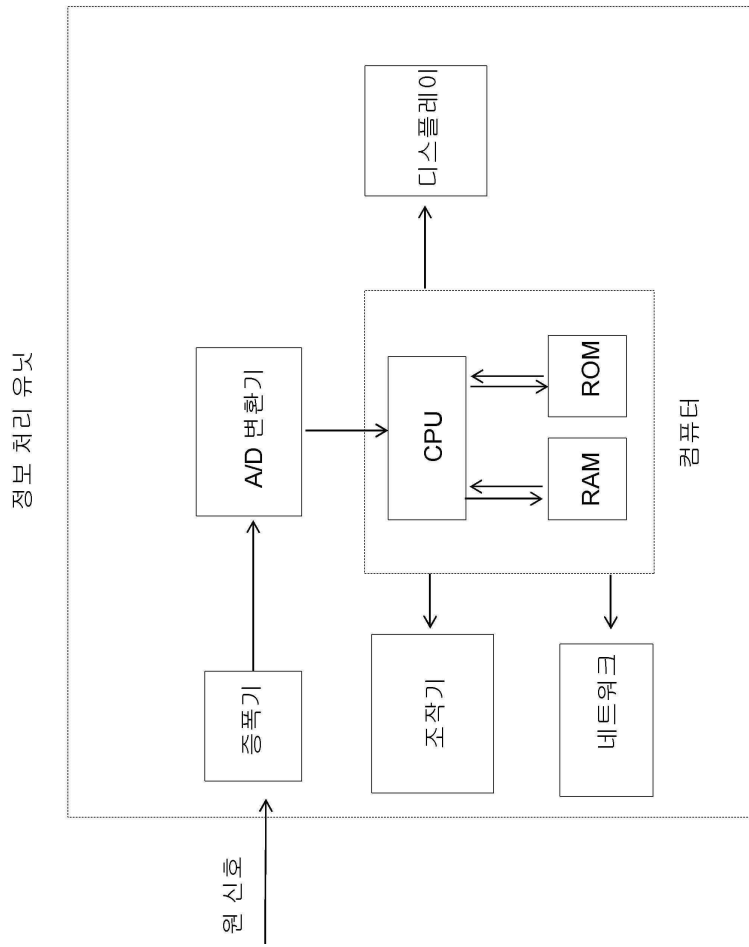
도면37



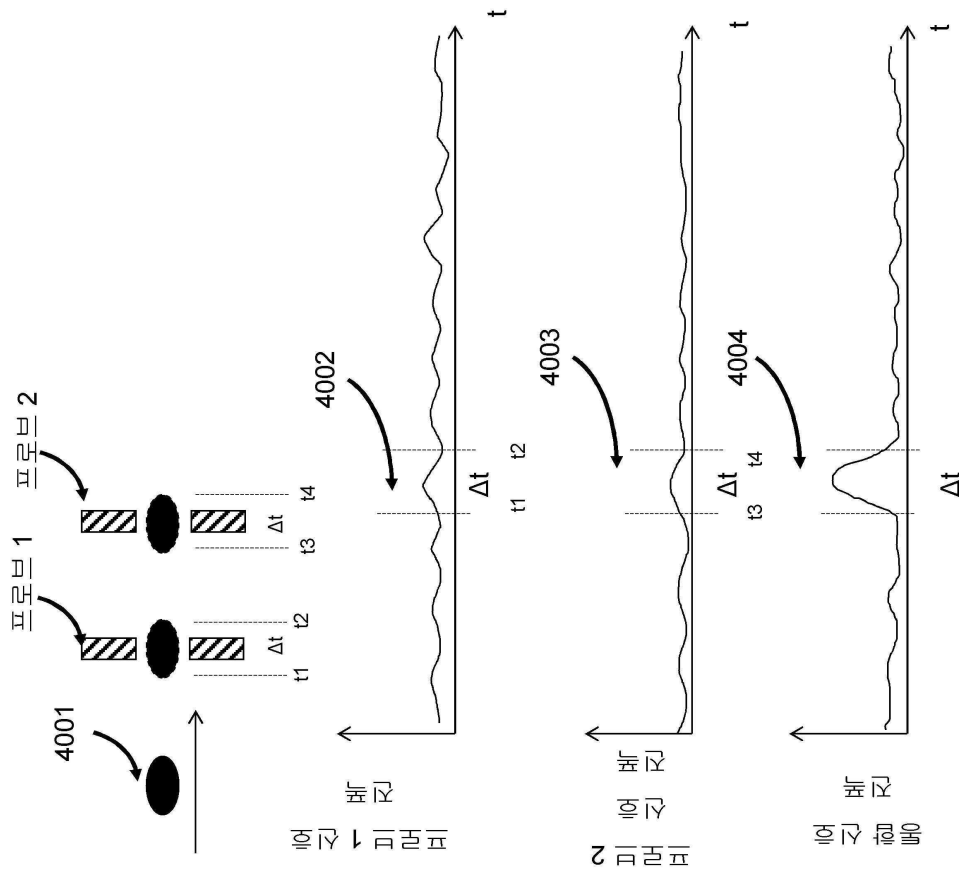
도면38



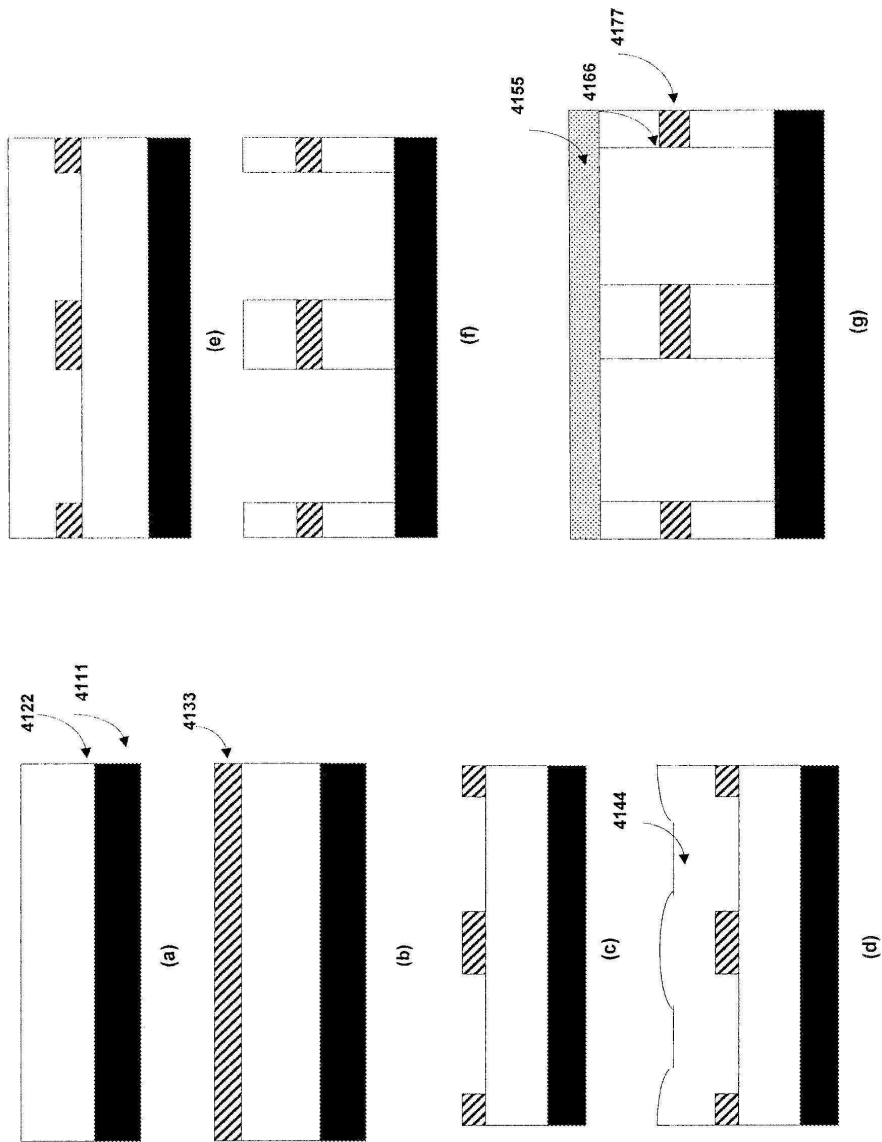
도면39



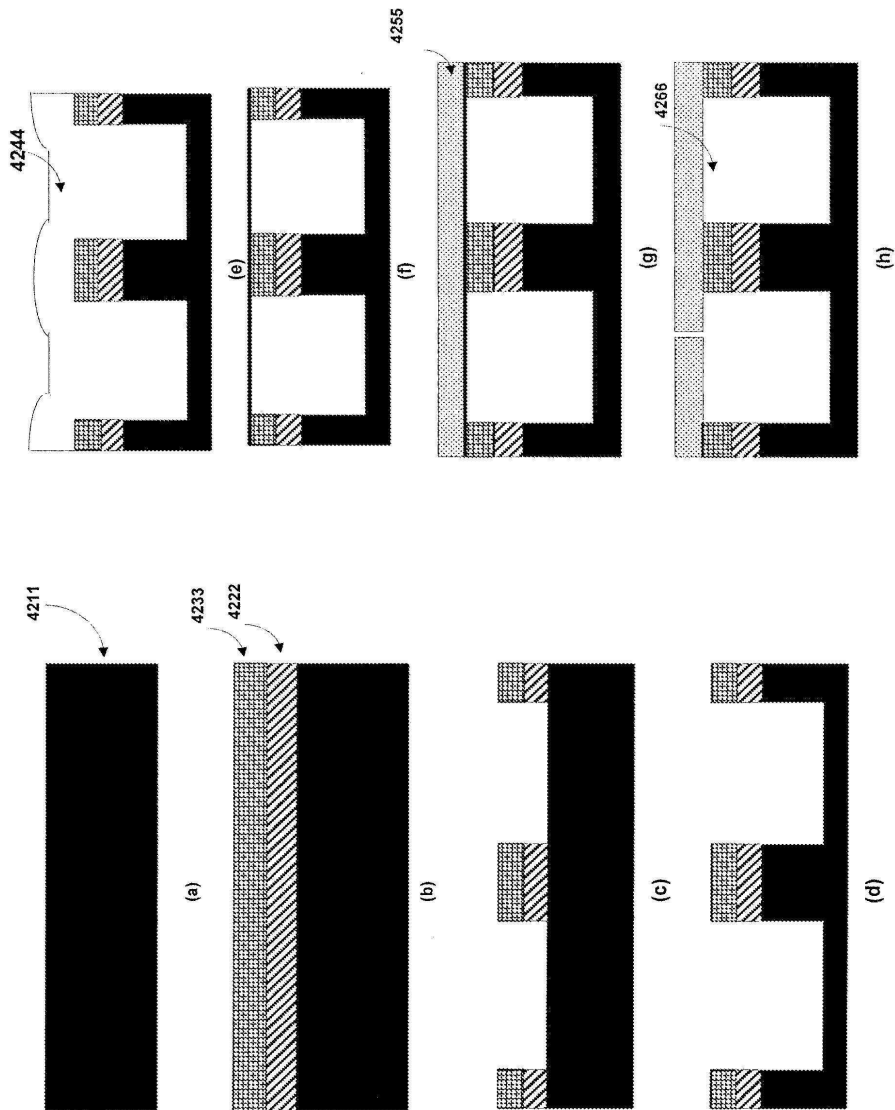
도면40



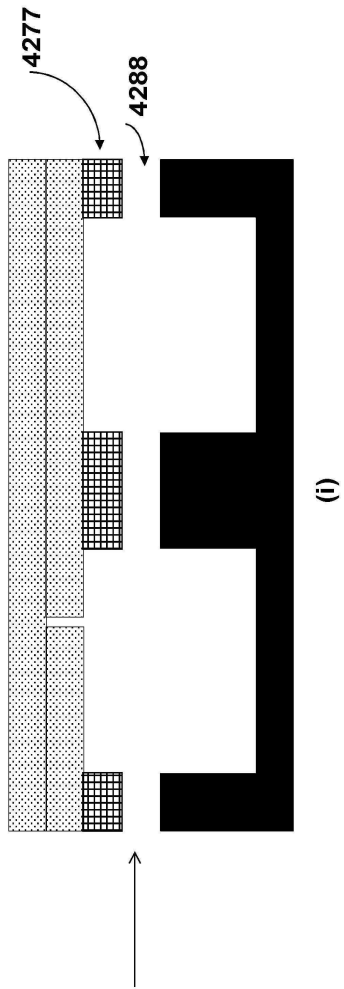
도면41



도면42a



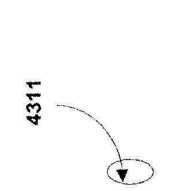
도면42b



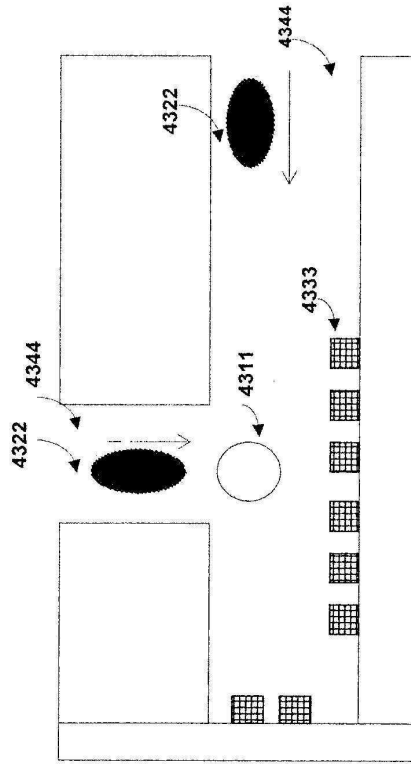
도면43



(a)

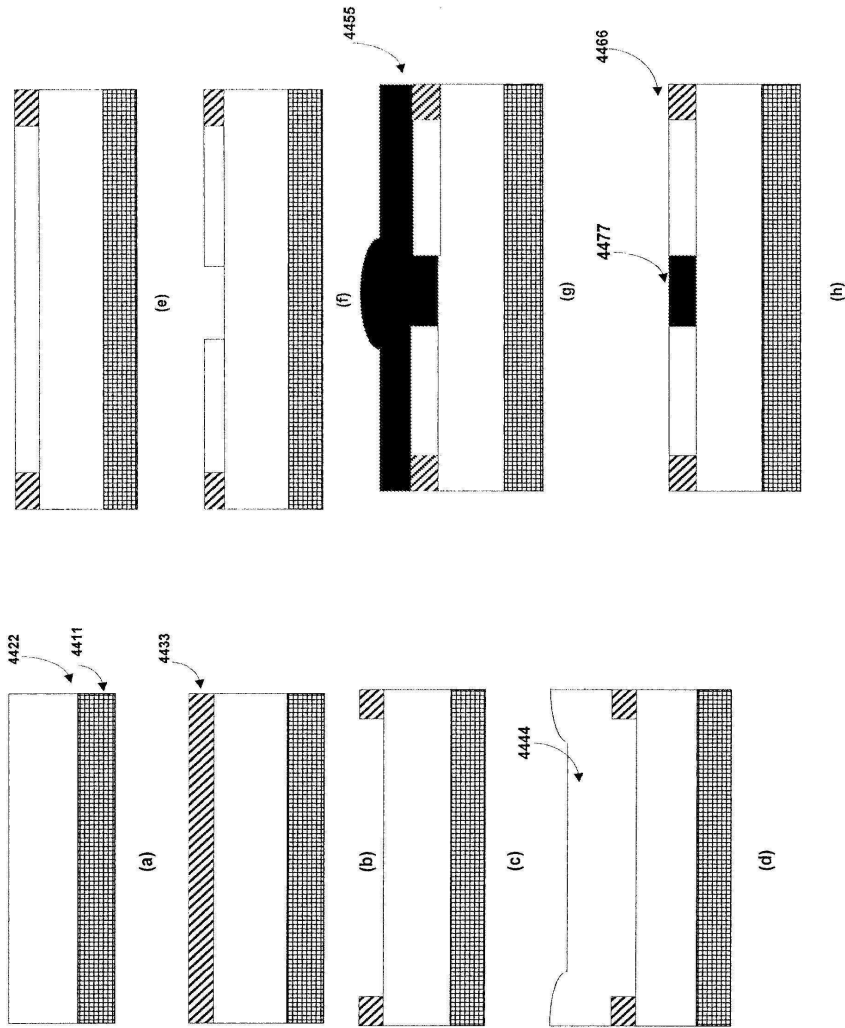


(b)

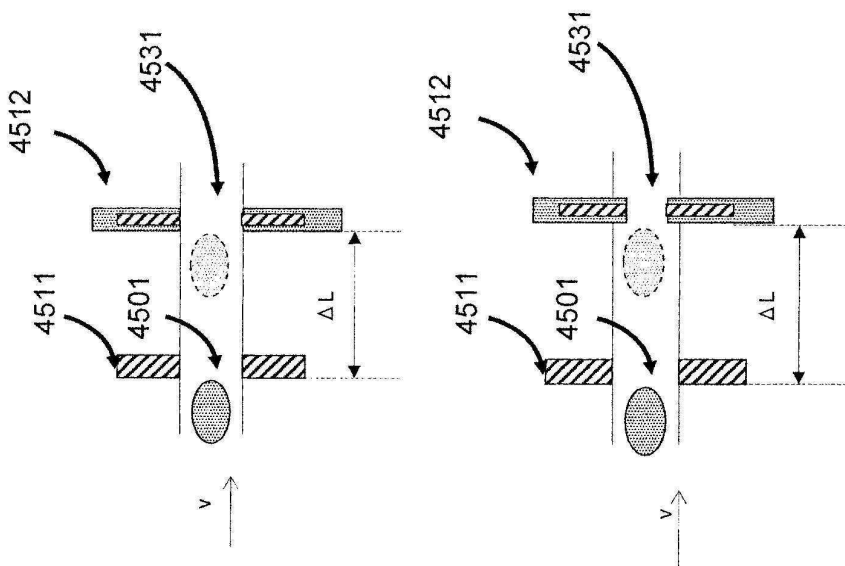


(c)

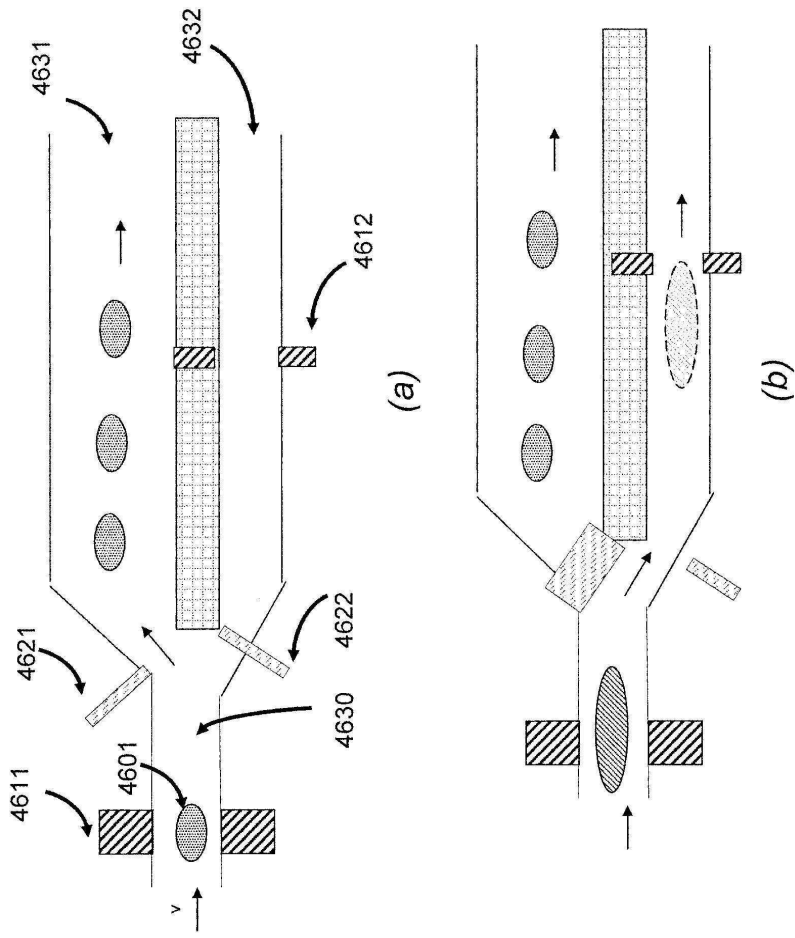
도면44



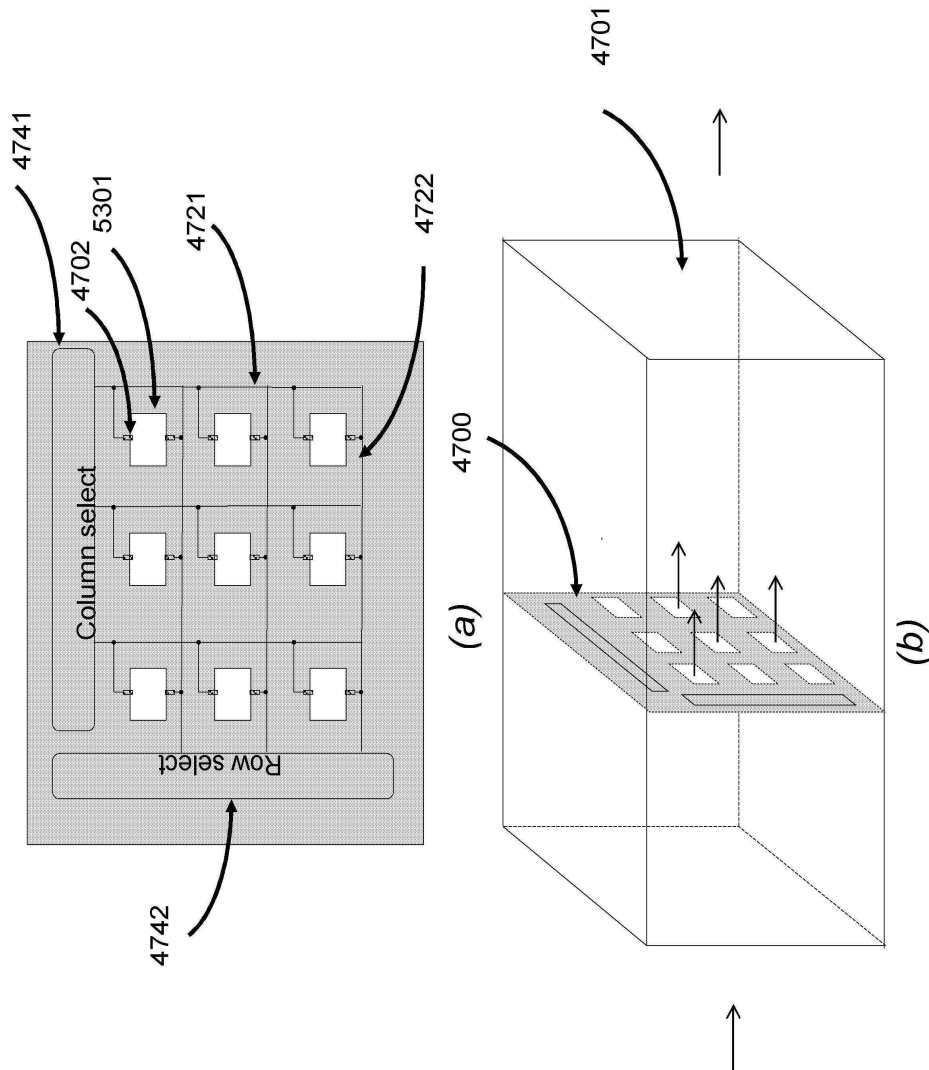
도면45



도면46



도면47



도면48

