



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년02월23일
 (11) 등록번호 10-1709762
 (24) 등록일자 2017년02월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 G01N 27/30 (2006.01) G01N 27/02 (2006.01)
 G01N 27/333 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)

(52) CPC특허분류
 G01N 27/30 (2013.01)
 G01N 27/02 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0019579
 (22) 출원일자 2015년02월09일
 심사청구일자 2015년02월09일
 (65) 공개번호 10-2016-0097639
 (43) 공개일자 2016년08월18일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020100087130 A*
 KR1020130095920 A*
 KR1020090101764 A
 KR101248271 B1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
광운대학교 산학협력단
 서울특별시 노원구 광운로 20 (월계동, 광운대학교)
한국과학기술연구원
 서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)

(72) 발명자
황교선
 서울특별시 성북구 월곡로14길 26, 108동 2002호
 (하월곡동, 월곡래미안루나밸리아파트)
김진식
 인천광역시 연수구 신송로118번길 6, 109동 601호
 (뫼터면에 계속)

(74) 대리인
특허법인우인

전체 청구항 수 : 총 25 항

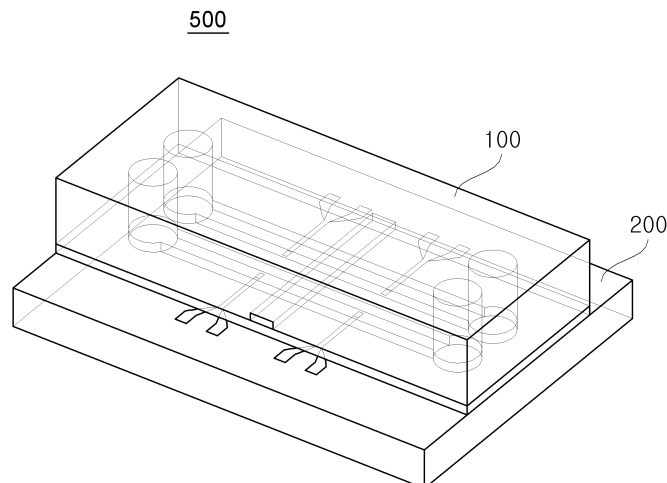
심사관 : 정승두

(54) 발명의 명칭 **생체분자 농축 기능 일체형 센서 및 그 제조방법**

(57) 요약

본 명세서에서는 생체분자 농축 기능 일체형 센서에 관한 것으로서, 본 명세서의 일실시에에 따른 센서는 마이크로 채널, 상기 마이크로 채널 양단에 형성된 표적물질 시료 레저버(reservoir) 및 선택적 이온투과막 패턴을 포함하는 농축기; 및 두 전극이 상호 슬릿(Slit)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 교차전극부가 기판상에 패턴 형성되어, 상기 마이크로 채널상의 소정 영역에 농축된 상기 표적물질이 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬릿에서 포획될 수 있는 감지기를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 27/301 (2013.01)

G01N 27/333 (2013.01)

G01N 33/53 (2013.01)

(72) 발명자

김태송

서울특별시 서초구 신반포로 32 주공아파트 104동
504호

이정훈

서울특별시 노원구 마들로 31, 124동 2601호 (월계
동, 그랑빌아파트)

한성일

서울특별시 마포구 연남로3길 43-10, 101호(
연남동)

유용경

서울특별시 노원구 광운로 86, 20호 (월계동, 카펠
라오피스텔)

명세서

청구범위

청구항 1

마이크로 채널, 상기 마이크로 채널 양단에 형성된 표적물질 시료 레저버(reservoir) 및 선택적 이온투과막 패턴을 포함하는 농축기; 및

두 전극이 상호 슬릿(Slit)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기관상에 패턴 형성되는 교차전극부를 포함하며, 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬릿에 상기 마이크로 채널상의 소정 영역에 농축된 상기 표적물질의 포획을 위한 수용체가 설치되는 감지기;를 포함하는 센서.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 농축기는,

상기 선택적 이온투과막 패턴과 상기 레저버가 형성된 제1 레이어와,

상기 마이크로 채널이 형성된 제2 레이어를 포함하며,

상기 제1 레이어에 형성된 상기 선택적 이온투과막 패턴은 상기 제2 레이어에 형성된 상기 마이크로 채널과 상호 교접하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 레저버의 양단에는 각각 양전극과 음전극이 연결되어 상기 마이크로 채널 양단에 전위차가 발생될 수 있으며,

상기 레저버의 상기 표적물질 시료 중 특정 표적물질이 상기 마이크로 채널을 통과하면서 상기 선택적 이온투과막 전단의 소정 영역에 농축되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 감지기의 상기 교차전극부는 상기 마이크로 채널의 상기 소정 영역에 패턴 형성되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 농축기와 상기 감지기는 전사필름(transfer film)을 통해서 결합되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 감지기는,

상기 두 전극 사이에 구동주파수를 인가하는 구동신호 인가부; 및

상기 두 전극 사이의 임피던스를 측정하는 임피던스 측정부를 더 포함하며,

상기 표적물질의 포획 여부에 따라 나타나는 상기 임피던스의 변화를 측정하여 상기 표적물질을 분석하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 감지기는,

상기 두 전극이 형성하는 상기 슬릿에 상기 표적물질의 포획을 위한 수용체와, 상기 교차전극부 상에 채널이 형성되도록 보호캡이 설치되며,

상기 수용체가 설치되지 않은 상기 채널 내부의 면에 흡착방지층이 코팅되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 감지기의 상기 교차전극부는,

상기 표적물질의 포획이 이루어지지 않는 기준교차전극부와,

상기 두 전극 사이에 설치되는 수용체에 의하여 상기 표적물질의 포획이 이루어지는 신호교차전극부를 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 감지기는,

상기 기준교차전극부와 상기 신호교차전극부에 구동 주파수를 각각 인가하는 구동신호 인가부;

상기 기준교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 기준 임피던스로서 측정하는 기준임피던스 측정부;

상기 신호교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 신호 임피던스로서 측정하는 신호임피던스 측정부; 및

상기 기준임피던스 측정부 및 상기 신호임피던스 측정부로부터 상기 기준 임피던스와 상기 신호 임피던스를 각각 입력받아 차동 증폭하는 차동증폭기를 포함하며,

상기 기준 임피던스에 대한 상기 신호 임피던스의 상대적 변화를 통하여 상기 표적물질을 분석하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 선택적 이온투과막 패틴은 나피온(nafion), polystyrene sulfonate (PSS) 또는 polyallylamine hydrochloride(PAH)인 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 12

선택적 이온투과막 패틴과 표적물질 시료 레저버(reservoir)가 형성된 제1 레이어;

상기 제1 레이어 하단으로, 양 끝단에 상기 레저버를 연결하는 마이크로 채널이 형성된 제2 레이어; 및

상기 제2 레이어 하단으로, 두 전극이 상호 슬릿(Slit)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 패틴 형성되

는 교차전극부가 형성되며, 상기 교차전극부는 상기 마이크로 채널의 소정 위치에 배치되고, 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬릿에 상기 표적물질의 포획을 위한 수용체가 설치되는 제3 레이어;

를 포함하는 센서.

청구항 13

삭제

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 제1 레이어에 형성된 상기 선택적 이온투과막 패턴은 상기 제2 레이어에 형성된 상기 마이크로 채널과 상호 교접하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 제1레이어의 상기 레저버의 양단에는 각각 양전극과 음전극이 연결되어 상기 마이크로 채널 양단에 전위차가 발생될 수 있으며,

상기 레저버의 상기 표적물질 시료 중 특정 표적물질이 상기 마이크로 채널을 통과하면서 상기 선택적 이온투과막 전단의 소정 영역에 농축되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 제3 레이어의 상기 교차전극부는 상기 제2 레이어의 상기 마이크로 채널의 상기 소정 영역 하단에 패턴 형성되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 17

제12항에 있어서,

상기 제1 레이어 및 제2 레이어는 글래스 기판, PC(polycarbonate), PDMS(polydimethylsiloxane) 또는 실리콘 기판인 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 18

제12항에 있어서,

상기 선택적 이온투과막은 나피온(nafion), polystyrene sulfonate (PSS) 또는 polyallylamine hydrochloride(PAH)로 형성되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 19

제12항에 있어서,

상기 제3 레이어의 상기 두 전극 사이에 구동주파수를 인가하는 구동신호 인가부; 및

상기 제3 레이어의 상기 두 전극 사이의 임피던스를 측정하는 임피던스 측정부를 더 포함하며,
상기 표적물질의 포획 여부에 따라 나타나는 상기 임피던스의 변화를 측정하여 상기 표적물질을 분석하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 20

제19항에 있어서,
상기 두 전극이 형성하는 상기 슬릿에 상기 표적물질의 포획을 위한 수용체와, 상기 교차전극부 상에 채널이 형성되도록 보호캡이 설치되며,
상기 수용체가 설치되지 않은 상기 채널 내부의 면에 흡착방지층이 코팅되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 21

제12항에 있어서, 상기 제3 레이어의 상기 교차전극부는,
상기 표적물질의 포획이 이루어지지 않는 기준교차전극부와,
상기 두 전극 사이에 설치되는 수용체에 의하여 상기 표적물질의 포획이 이루어지는 신호교차전극부를 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 22

제21항에 있어서,
상기 기준교차전극부와 상기 신호교차전극부에 구동 주파수를 각각 인가하는 구동신호 인가부;
상기 기준교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 기준 임피던스로서 측정하는 기준임피던스 측정부;
상기 신호교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 신호 임피던스로서 측정하는 신호임피던스 측정부; 및
상기 기준임피던스 측정부 및 상기 신호임피던스 측정부로부터 상기 기준 임피던스와 상기 신호 임피던스를 각각 입력받아 차동 증폭하는 차동증폭기를 더 포함하며,
상기 기준 임피던스에 대한 상기 신호 임피던스의 상대적 변화를 통하여 상기 표적물질을 분석하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 23

기판(substrate)의 상부면에 마이크로 플로우 패터닝(microflow patterning) 기법을 이용하여 선택적 이온투과막을 형성하는 단계;
상기 선택적 이온투과막이 형성된 상기 기판의 상부면에 PDMS(polydimethylsiloxane)를 부어서 상기 기판의 상부면으로 PDMS 몰드(mold)를 형성하는 단계;
상기 기판과 상기 PDMS 몰드를 분리하여, 상기 분리된 PDMS 몰드 내부에 상기 선택적 이온투과막이 포함되는 제1 PDMS 층을 형성하는 단계;
상기 제1 PDMS 층에 레저버(reservoir)를 형성하는 단계;
상기 선택적 이온투과막이 노출되는 상기 제1 PDMS 층으로 마이크로 널이 형성된 제2 PDMS 층을 본딩(bonding) 하되, 상기 제1 PDMS 층과 상기 제2 PDMS 층이 접하는 경계면에서는 상기 제1 PDMS 층에 포함된 상기 선택적 이온투과막과 상기 제2 PDMS 층에 포함된 상기 마이크로 채널이 상호 교접하도록 하는 단계; 및
두 전극이 상호 슬릿(Slit)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 전극 패턴을 형성하여 교차전극부를 생

성하고, 상기 교차전극부가 생성된 기판을 상기 제2 PDMS 층에 결합하는 단계를 포함하는 센서 제조 방법.

청구항 24

삭제

청구항 25

제23항에 있어서,

상기 기판은 글래스 기판, PC(polycarbonate), PDMS(polydimethylsiloxane), 플라스틱 기판 또는 실리콘 기판인 것을 특징으로 하는 센서 제조 방법.

청구항 26

제23항에 있어서,

상기 선택적 이온투과막은 나피온(nafion), polystyrene sulfonate (PSS) 또는 polyallylamine hydrochloride(PAH)인 것을 특징으로 하는 센서 제조 방법.

청구항 27

제23항에 있어서,

상기 마이크로 채널의 양끝단에는 각각 레저버(reservoir)가 형성되며, 상기 레저버는 외부 전원과 연결할 수 있는 와이어 또는 박막전극이 각각 구비되는 것을 특징으로 하는 센서 제조 방법.

청구항 28

제23항에 있어서,

상기 선택적 이온투과막은 나노채널(nanochannel)의 기능을 수행하는 것을 특징으로 하는 센서 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 명세서는 바이오 센서 및 그 제조방법에 관한 것으로서, 생체분자 농축 기능이 포함된 전기적 미세 센서와 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현대의학은 단순히 수명을 연장하는 것이 아니라, 건강하게 오래 사는 건강수명의 연장을 실현하는 것을 목적으로 한다. 따라서 미래의학은 치료의학 중심이 아니라, 예방의학(Preventive Medicine), 예측의학(Predictive Medicine), 맞춤의학(Personalized Medicine)의 3P를 구현하는 것으로 패러다임이 변화하고 있다. 이를 구체적으로 실현하기 위해서는 질병의 조기발견 및 조기 치료 등이 매우 중요한 수단이 되고 있으며, 이를 위한 수단으로서 바이오마커(biomarker)에 대한 연구가 매우 활발하게 이루어지고 있다.

[0003] 바이오마커는 정상이나 병적인 상태를 구분할 수 있거나 치료반응을 예측할 수 있고 객관적으로 측정할 수 있는 표지자를 말한다.

[0004] 바이오마커에는 핵산 DNA, RNA(유전자), 단백질, 지방질, 대사물질 등과 그 패턴의 변화 등이 이용되고 있다. 즉, 당뇨병의 진단을 위한 혈중 포도당 같은 간단한 물질부터 글리백의 치료 타겟인 만성글수성백혈병의 BCR-

ABL 유전자 융합 같은 유전자 등이 모두 바이오마커에 해당하며 임상에서 실제적으로 사용하는 바이오마커이다.

[0005] DNA(Deoxyribonucleic Acid)는 핵내에 존재하는 유전자 물질이며, 유전자는 생물체가 생성하는 단백질의 종류를 결정해주는 화학 정보가 저장된 곳이다. 인체를 구성하는 정보들은 DNA를 분석함으로써 파악할 수 있으며, 질병의 예방 및 치료를 위하여 다양한 DNA 분석 기법이 연구 개발 및 활용되고 있다. DNA를 이용하여 질병을 분석하기 위해서는 PCR(Polymerase Chain Reaction)이라는 유전자 증폭기술을 사용하고 있다. PCR은 DNA의 이중나선을 연속적으로 분리시켜 생긴 단일가닥을 새로운 이중나선을 만드는 원본으로 사용하기 위하여 열에 안정한 DNA 중합효소로 가열 및 냉각을 반복하는 것으로서, 우선 DNA에 열을 가하여 2개의 사슬로 나눈다. 이것에 '프라이머(primer)'라고 하는 짧은 DNA를 추가하여 냉각하면 프라이머가 DNA에 결합하게 된다. 이것에 DNA 폴리머라아제(Polymerase)라는 효소를 더하면 프라이머 부분이 출발점이 되어 DNA가 복제된다. 이 '가열 및 냉각'이라고 하는 1사이클로 DNA는 2배가 된다. 이것을 수십 회 반복하면 약 1시간에 DNA는 수십억 배로 불어난다.

[0006] 단백질(protein)은 아미노산(amino acid)이라고 하는 비교적 단순한 분자들이 연결되어 만들어진 복잡한 분자로, 대체적으로 분자량이 매우 큰 편이다. 단백질을 이루고 있는 아미노산에는 약 20 종류가 있는데, 이 아미노산들이 화학결합을 통해 서로 연결되어 폴리펩티드(polypeptide)를 만든다. 이때 아미노산들의 결합을 펩티드결합이라 하며, 이러한 펩티드결합이 여러(poly-)개 존재한다는 뜻에서 폴리펩티드라 부른다. 넓은 의미에서 단백질도 폴리펩티드라 할 수 있으며, 일반적으로는 분자량이 비교적 작으면 폴리펩티드라 하고, 분자량이 매우 크면 단백질이라고 한다. 이와 같은 단백질은 생물체의 몸의 구성하는 대표적인 분자이며, 세포 내의 각종 화학 반응의 촉매 역할과 면역(免疫)을 담당하는 물질이다. 단백질은 이처럼 생체를 구성하고 생체내의 반응 및 에너지 대사에 참여하는 매우 중요한 유기물이다.

[0007] 상기와 같은 DNA 또는 단백질을 분석하여 암 또는 질병의 발연 및 진행 정도를 파악할 수 있다. 특히 암 등의 난치병 조기진단과 치료를 위해서는 혈액 속에 들어 있는 단백질 중 정상세포가 암세포로 발전하는 초기 단계에서 미세한 변화를 보이는 지표 단백질을 찾아내는 혈액지문분석 기법이 알려져 있다.

[0008] 혈액지문분석이란, 암의 유무에 따라 인체의 대사 물질들이 변화될 수 있다는데 착안하여, 암환자들의 혈액 내에 존재하는 대사 물질들의 질량분석데이터를 종합적으로 분석해 패턴의 변화추이를 통해 암 발생 여부를 진단하는 기법이다.

[0009] 그러나 현재 소개되어 있는 단백질 분석을 위한 기술 및 소자들은 나노 기술을 이용함으로써 소자의 제작이 어렵고 비교적 고가이어서 보급화 되기 어려운 문제점이 있다. 또한, 단백질 분석 장치에 고감도의 센서가 필요하거나 적은 샘플로는 정확한 분석이 어렵다는 단점이 있다.

[0010] 한편, 일반적인 화학적/생물학적 센서는 동적인 검출범위(dynamic range)를 가지고 있으며, 센서가 가지고 있는

[0011] 고유한 특성의 검출 한계가 존재한다. 따라서, 일반적인 화학적/생물학적 센서를 통해서 극 저농도의 표적물질을 검출하는 것이 매우 어려우며, 미세한 농도 차이를 구분하는 것도 극히 어렵다는 문제점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 상기한 바와 같은 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, 생체분자 농축 기능이 포함된 바이오 센서와 그 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0013] 또한, 외형적으로는 마이크로 채널을 형성하지만 실질적으로는 선택적 이온투과막을 통해서 마이크로 채널이 나노 채널의 기능을 수행할 수 있는 마이크로 유체 기반 표면전하 제어형 단백질 농축기를 포함하는 바이오 센서를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0014] 또한, 극 저농도의 표적물질을 용이하게 검출할 수 있는 바이오 센서를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 이와 같은 목적을 달성하기 위한, 본 명세서의 제1 실시예에 따른 생체분자 농축 기능 일체형 센서는 마이크로 채널, 상기 마이크로 채널 양단에 형성된 표적물질 시료 레저버(reservoir) 및 선택적 이온투과막 패턴을 포함하는 농축기; 및 두 전극이 상호 슬릿(Slit)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 패턴 형성되는 교차전극부를 포함하며, 상기 마이크로 채널상의 소정 영역에 농축된 상기 표적물질이 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬릿에서 포획될 수 있는 감지기를 포함한다.

- [0016] 상기 감지기는 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬릿에 상기 표적물질의 포획을 위한 수용체가 설치되는 것을 특징으로 한다.
- [0017] 또한, 상기 농축기는 상기 선택적 이온투과막 패턴과 상기 레저버가 형성된 제1 레이어와, 상기 마이크로 채널이 형성된 제2 레이어를 포함하며, 상기 제1 레이어에 형성된 상기 선택적 이온투과막 패턴은 상기 제2 레이어에 형성된 상기 마이크로 채널과 상호 교접하는 것을 특징으로 한다.
- [0018] 또한, 상기 레저버의 양단에는 각각 양전극과 음전극이 연결되어 상기 마이크로 채널 양단에 전위차가 발생될 수 있으며, 상기 레저버의 상기 표적물질 시료 중 특정 표적물질이 상기 마이크로 채널을 통과하면서 상기 선택적 이온투과막 전단의 소정 영역에 농축되는 것을 특징으로 한다.
- [0019] 또한, 상기 감지기의 상기 교차전극부는 상기 마이크로 채널의 상기 소정 영역에 패턴 형성되는 것을 특징으로 한다.
- [0020] 또한, 상기 농축기와 상기 감지기는 전사필름(transfer film)을 통해서 결합되는 것을 특징으로 한다.
- [0021] 또한, 상기 감지기는 상기 두 전극 사이에 구동주파수를 인가하는 구동신호 인가부; 및 상기 두 전극 사이의 임피던스를 측정하는 임피던스 측정부를 더 포함하며, 상기 표적물질의 포획 여부에 따라 나타나는 상기 임피던스의 변화를 측정하여 상기 표적물질을 분석하는 것을 특징으로 한다.
- [0022] 또한, 상기 감지기는 상기 두 전극이 형성하는 상기 슬릿에 상기 표적물질의 포획을 위한 수용체와, 상기 교차전극부 상에 채널이 형성되도록 보호캡이 설치되며, 상기 수용체가 설치되지 않은 상기 채널 내부의 면에 흡착방지층이 코팅되는 것을 특징으로 한다.
- [0023] 또한, 상기 감지기의 상기 교차전극부는 상기 표적물질의 포획이 이루어지지 않는 기준교차전극부와, 상기 두 전극 사이에 설치되는 수용체에 의하여 상기 표적물질의 포획이 이루어지는 신호교차전극부를 포함할 수 있다.
- [0024] 또한, 상기 감지기는 상기 기준교차전극부와 상기 신호교차전극부에 구동 주파수를 각각 인가하는 구동신호 인가부; 상기 기준교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 기준 임피던스로서 측정하는 기준임피던스 측정부; 상기 신호교차전극부의 두 전극 사이의 임피던스를 신호 임피던스로서 측정하는 신호임피던스 측정부; 및 상기 기준임피던스 측정부 및 상기 신호임피던스 측정부로부터 상기 기준 임피던스와 상기 신호 임피던스를 각각 입력받아 차동 증폭하는 차동증폭기를 포함할 수 있으며, 상기 기준 임피던스에 대한 상기 신호 임피던스의 상대적 변화를 통하여 상기 표적물질을 분석하는 것을 특징으로 한다.
- [0025] 또한, 선택적 이온투과막은 나피온(nafion), polystyrene sulfonate (PSS) 또는 polyallylamine hydrochloride(PAH)으로 형성될 수 있다.
- [0026] 이와 같은 목적을 달성하기 위한, 본 명세서의 제2 실시예에 따른 생체분자 농축 기능 일체형 센서는 선택적 이온투과막 패턴과 표적물질 시료 레저버(reservoir)가 형성된 제1 레이어; 상기 제1 레이어 하단으로, 양 끝단에 상기 레저버를 연결하는 마이크로 채널이 형성된 제2 레이어; 및 상기 제2 레이어 하단으로, 두 전극이 상호 슬릿(Slit)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기관상에 패턴 형성되는 교차전극부가 형성되며, 상기 마이크로 채널의 소정 위치에 상기 교차전극부가 배치되는 제3 레이어;를 포함한다.
- [0027] 이와 같은 목적을 달성하기 위한, 본 명세서의 일 실시예에 따른 생체분자 농축 기능 일체형 센서 제조 방법은 기관(substrate)의 상부면에 마이크로 플로우 패턴링(microflow patterning) 기법을 이용하여 선택적 이온투과막을 형성하는 단계; 상기 선택적 이온투과막이 형성된 상기 기관의 상부면에 PDMS(polydimethylsiloxane)를 부어서 상기 기관의 상부면으로 PDMS 몰드(mold)를 형성하는 단계; 상기 기관과 상기 PDMS 몰드를 분리하여, 상기 분리된 PDMS 몰드 내부에 상기 선택적 이온투과막이 포함되는 제1 PDMS 층을 형성하는 단계; 상기 제1 PDMS 층에 레저버(reservoir)를 형성하는 단계; 상기 선택적 이온투과막이 노출되는 상기 제1 PDMS 층으로 마이크로 채널이 형성된 제2 PDMS 층을 본딩(bonding)하는 단계; 및 두 전극이 상호 슬릿(Slit)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기관상에 전극 패턴을 형성하여 교차전극부를 생성하고, 상기 교차전극부가 생성된 기관을 상기 제2 PDMS 층에 결합하는 단계를 포함한다.
- [0028] 또한, 상기 제1 PDMS 층과 상기 제2 PDMS 층이 접하는 경계면에서는 상기 제1 PDMS 층에 포함된 상기 선택적 이온투과막과 상기 제2 PDMS 층에 포함된 상기 마이크로 채널이 상호 교접하는 것을 특징으로 한다.
- [0029] 또한, 상기 기관은 글래스 기관, PC(polycarbonate), PDMS(polydimethylsiloxane), 플라스틱 기관 또는 실리콘 기관인 것을 특징으로 한다.

[0030] 또한, 상기 선택적 이온투과막은 나피온(nafion), polystyrene sulfonate (PSS) 또는 polyallylamine hydrochloride(PAH)으로 형성될 수 있다.

[0031] 또한, 상기 마이크로 채널의 양끝단에는 각각 레저버(reservoir)가 형성되며, 상기 레저버는 외부 전원과 연결할 수 있는 와이어 또는 박막전극이 각각 구비되는 것을 특징으로 한다.

[0032] 또한, 상기 선택적 이온투과막은 나노채널(nanochannel)의 기능을 수행하는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0033] 본 명세서의 실시예에 따르면, 생체분자 농축 기능이 일체형으로 포함되는 전기적 미세 센서와 그 제조 방법이 제공되는 효과가 있다.

[0034] 또한, 본 명세서의 실시예에 따른 농축 기능 일체형 센서는, 선택적 이온투과가 가능한 물질을 이용하여 이온투과막을 형성함으로써 나노 채널을 사용하지 않더라도 단백질 농축 효율이 매우 우수한 효과가 있다.

[0035] 또한, 본 명세서의 실시예에 따른 농축 기능 일체형 센서는, 도전성 입자를 사용하지 않더라도 임피던스 측정을 통해서 생체 물질의 존재 유무 및 그 농도를 정밀하게 검출할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서의 사시도이다.

도 2는 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서의 분해 사시도이다.

도 3은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 감지기의 전극 패턴을 도시한 도면이다.

도 4는 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 감지기의 단면을 도시한 도면이다.

도 5는 본 명세서의 일실시예에 따른 차동증폭기가 적용된 감지기의 블록도이다.

도 6은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 감지기의 제조 방법을 설명하기 위한 참고도이다.

도 7은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 농축기의 제1 레이어 제조 방법을 설명하기 위한 참고도이다.

도 8은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 농축기의 제2 레이어 제조 방법을 설명하기 위한 참고도이다.

도 9는 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서에서 농축기와 감지기의 결합 과정을 설명하기 위한 참고도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 본 발명의 일실시예를 첨부된 도면들을 참조하여 상세히 설명한다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어, 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명은 생략한다.

[0038] 이하에서는 본 발명의 실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서의 구성 및 제조 방법을 관련된 도면을 참조하여 상세히 설명한다.

[0039] 도 1은 본 명세서의 일실시예에 따른 생체분자 농축기능 일체형 센서(500)의 사시도이다.

[0040] 도시된 바와 같이, 본 명세서의 일실시예에 따른 센서(500)는 선택적 이온투과막 패턴(12)과 마이크로 채널(52)이 형성된 농축기(100)와, 농축기(100)를 통해서 표적물질이 소정 영역에 농축되면 이를 검출하는 감지기(200)를 포함한다.

[0041] 농축기(100)는 마이크로 채널(52), 마이크로 채널 양단에 형성된 표적물질 시료 레저버(reservoir)(16) 및 선택적 이온투과막 패턴(12)을 포함한다.

[0042] 본 실시예에서의 마이크로 채널(52)의 양 입구에는 각각 분석하고자 하는 단백질 시료가 수용되는 레저버(16)가

형성되며, 레저버(16)에는 각각 외부 전원과 연결될 수 있는 와이어(도시하지 않음)가 형성된다. 와이어를 통해서 레저버(16)에는 각각 음전극과 양전극이 연결되어 선택적 이온투과막(12)을 기준으로 양단에 전위차가 발생된다. 본 발명의 다른 실시예에 따르면 레저버(16)에는 외부 전원과 연결될 수 있도록 박막전극이 구비될 수도 있다.

- [0043] 마이크로 채널(52)의 외부에 패턴 형성되어 마이크로 채널과 교접하는 선택적 이온투과막(12)은 양성자(proton)를 선택하여 투과시키는 일종의 나노 필터의 역할을 수행한다.
- [0044] 감지기(200)는 두 전극이 상호 슬릿(Slit)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 패턴 형성되는 교차전극부를 포함하며, 상기 마이크로 채널(52)상의 소정 영역에 농축된 표적물질이 두 전극이 형성하는 슬릿에서 포획될 수 있다.
- [0045] 도 2는 본 명세서의 일실시예에 따른 센서(500)의 분해 사시도이다.
- [0046] 도 1을 참조하여 설명한 바와 같이, 본 명세서의 일실시예에 따른 센서(500)는 농축기(100)와 감지기(200)가 결합된 형태이며, 이는 3개의 레이어 구조가 결합된 형태로 구성된다.
- [0047] 즉, 농축기(100)는 레저버(16)와 선택적 이온투과막 패턴(12)이 내부에 형성된 제1 레이어(10)와, 마이크로 채널(52)이 형성된 제2 레이어(50)를 포함한다. 또한, 감지기(200)는 제2 레이어(50) 하단으로 결합되는 제3 레이어(200)로서, 두 전극이 상호 슬릿(Slit)을 형성하며 소정 간격 이격되도록 기판상에 패턴 형성되는 교차전극부(20)가 형성된다.
- [0048] 제1 레이어(10) 내부에 패턴 형성되어 제2 레이어(50)의 마이크로 채널(52)과 교접하는 선택적 이온투과막(12)은 양성자(proton)를 선택하여 투과시키는 일종의 나노 필터의 역할을 수행한다. 예를 들면, 선택적 이온투과막(12)이 나피온(nafion)인 경우 나피온의 화학 구조 중 SO₃⁻ 로 인해서 H⁺ 이온이 호핑(hopping) 및 vehicle mechanism에 의하여 선택적으로 빠르게 투과되도록 한다. 따라서, 상기 선택적 이온 투과막(12)은 마이크로 채널(52)이 실질적으로 나노채널의 역할을 수행하도록 하는 기능을 부여하며, 나노채널의 양전극을 향한 전단부에 분석하고자 하는 단백질 물질들을 매우 빠른 시간에 효율적으로 농축할 수 있게 된다. 본 발명은 마이크로 크기의 채널(52) 상부면에 선택적 이온투과 물질이 패터닝 된 PDMS 층(10)을 접하도록 소자를 구성함으로써 선택적 이온투과막(12)의 형상 제한을 최소화하면서 비교적 손쉽게 소자를 제작할 수 있다. 또한, 외형적으로는 마이크로 채널(52)을 형성하지만 실질적으로는 선택적 이온투과막(12)을 통해서 마이크로 채널(52)이 나노 채널의 기능을 수행하는 것을 주요한 특징으로 한다.
- [0049] 상기와 같은 마이크로 채널에 혈액 샘플이 투입되면 선택적 이온투과막(12)의 표면과 혈액 유체가 접촉되어 둘 사이에 서로 다른 성질의 유도 전하가 발생한다. 이와 같이 유체 내에 발생한 유도 전하들이 존재하는 특정한 층을 전기 이중층(EDL: Electric Double Layer)이라고 한다. 이때 마이크로 채널 양단으로 전기장을 걸어주면, 유체내에 존재하는 이온들이 이온들의 전기적 성질과 반대인 전극쪽으로 이끌리게 된다. 이와 같이 이온들이 전기적 성질에 따라서 마이크로 채널(52) 내에서 움직이면서 점성력에 의해 유체 입자들을 같이 이끌고 가게 된다. 따라서 전체적인 유체의 유동이 발생하게 되며, 이와 같은 유체의 이동현상을 전기삼투(EOF: electro-osmosis flow)라고 하고, 이온의 움직임을 전기영동(EP: electrophoresis) 이라 한다.
- [0050] 상기와 같은, 전기영동(Capillary electrophoresis) 및 전기삼투(electro-osmosis)의 특성은 나노채널 근처에서 그 특성이 달라지며 나노채널 혹은 선택적 이온 투과막 근처에서 이온 농도 분극(ion concentration polarization)이 발생하여 나노채널을 기준으로 음극쪽에는 농축(enrichment)이 양극쪽에서는 depletion 이 발생하게 된다. 이때, depletion의 낮은 이온농도와 그에 따른 높은 전기장에 의해 depletion zone이 charge를 띤 단백질에 대해 일종의 electric barrier로 작용을 하게 된다. 그 결과 단백질은 depletion zone을 통과하지 못하고 그 앞에 농축된다.
- [0051] 마이크로 채널(52)이 형성된 제2 레이어(50) 하단으로 결합되는 제3 레이어는 표적물질의 농도를 검출하는 감지기(200)의 기능을 수행한다. 감지기(200)는 기판 상에 전극 패턴을 형성하고 표적물질의 포획을 위한 수용체(receptor)를 전극 사이에 설치하여 화학물질 또는 생물학적 표적물질과 반응하도록 하고, 수용체의 변화를 감지하여 전기적 신호로 변환해주는 변환기(transducer)를 포함하여 구성될 수 있다.
- [0052] 감지기(200)의 상세 구성은 이하 도면을 참조하여 상세히 설명한다.
- [0053] 도 3은 본 명세서의 일실시예에 따른 감지기(200)의 전극 패턴(20)을 도시한 도면이다.
- [0054] 도시된 바와 같이, 기판(60) 상에 교차전극부(20)가 설치되어 이루어진다. 교차전극부(interdigitated

microelectrode part, IME part, 20)는 빗 모양을 하는 두 전극(21, 22)이 소정간격 이격되면서 엇갈리게 맞물리는 형태로 설치된다.

[0055] 이때, 두 전극(21, 22) 사이의 임피던스는 다음 수학식 1과 같이 정리된다.

[0056] **[수학식 1]**

[0057] $Z = R + jX$

[0058] $= R + j(XL - XC)$

[0059] $= R - jXC$

[0060] $= R - j(1/wC)$

[0061] 수학식 1에서, Z는 임피던스(impedance), R은 저항(resistance), X는 리액턴스(reactance), C는 정전용량(capacitance), w는 각주파수(angular frequency)이다. 리액턴스 X는 인덕터 성분인 XL과 커패시터 성분인 XC 나뉘는데, 두 전극(21, 22) 사이는 전기적으로 직접 연결되어 있지 않기 때문에 인덕터 성분(XL)은 무시되고 커패시터 성분(XC)만 존재한다고 볼 수 있다.

[0062] 도 4를 참조하면, 두 전극(21, 22) 사이의 공간에 표적(target) 생체물질(32)에 특이적으로 반응하는 수용체(주로 항체, 압타머 등)(31)를 고정하고 표적 생체물질(32)이 수용체(31)에 반응 했을 때의 두 전극(21, 22) 사이의 임피던스 변화를 확인하면 표적 생체물질(32)의 정량분석이 가능하다.

[0063] 즉, 전극(21, 22) 사이에 설치된 수용체(31)와 표적 생체물질(32)이 특이결합을 하게 되면 두 전극(21, 22) 사이에 존재하던 물(혹은 버퍼용액, 혈청, 혈액 등)을 밀어내고 표적 생체물질(32)이 위치하게 되므로 저항이 증가하게 된다. 또한, 리액턴스는 유전율이 물(혹은 버퍼용액, 혈청, 혈액 등)보다 작은 표적 생체물질(32)의 성질에 의해서 정전용량(C)의 값이 감소하게 되어 XC 값은 커지고 따라서 -XC 값은 감소하게 된다. 이러한 임피던스(저항과 리액턴스)의 변화량을 확인하여 표적 생체물질(32)의 양을 정확하게 검출 할 수 있다.

[0064] 이와 같이 인덕터 성분은 무시되고 커패시터 성분의 리액턴스만 주로 고려될 경우에는, 구동주파수가 높아야 임피던스의 변화를 확인하기가 용이하고, 구동 주파수가 낮으면 임피던스의 변화가 미미하여 그 변화를 확인하기가 어려운 것이 일반적이다. 따라서 미량의 표적 생체물질(32)을 검출하기 위해서는 높은 구동주파수를 사용할 수밖에 없다.

[0065] 도 4는 본 명세서의 일실시예에 따른 감지기의 단면을 도시한 도면이다.

[0066] 만약 감지기(200)의 구동주파수가 높으면, 특이적으로 결합된 표적 생체물질(32)의 윗 공간, 즉 채널 A를 통해서 전류가 주로 흐르게 되므로 표적 생체물질(32)의 검출이 제대로 이루어지지 않게 된다. 뿐만 아니라 주파수가 높으면, 표적 생체물질(32)이 고주파에 의해 손상되어 제대로 검출되지 않을 우려가 있다.

[0067] 따라서, 표적 생체물질(32)의 검출이 이루어지기 위해서는 전류가 채널 B를 통해서 흐르는 것이 바람직하므로, 본 명세서의 실시예에서는 전류가 채널 B를 통해서 흐를 수 있도록 대략 10Hz ~100Hz의 낮은 구동주파수를 사용하는 것을 특징으로 한다. 이와 같이 낮은 구동 주파수를 사용할 경우에는, 주파수가 낮기 때문에 표적 생체물질(32)이 손상되는 것도 방지될 수 있다. 물론, 이 경우 주파수가 낮기 때문에 채널 B에서의 미세 임피던스 변화를 검출하기 어렵다는 단점이 있지만, 이러한 단점은 후술하는 바와 같이 차동증폭기를 이용하여 극복할 수 있다.

[0068] 본 명세서의 실시예에서와 같이 10Hz ~100Hz의 낮은 구동주파수를 사용하면서 채널 B 상에 있는 생체물질(32)을 검출코자 하는 경우에는 두 전극(21, 22)의 간극이 대략 3~7 μ m인 것이 바람직하다. 왜냐하면, 간극이 3 μ m보다 작으면 검출신호의 편차가 너무 커서 신뢰성 있는 테스트가 이루어지 못하고, 간극이 너무 커서 7 μ m보다 크면 민감도가 떨어져서 소량의 생체물질(32)을 검출하는데 부족함이 있기 때문이다. 편차와 민감도를 고려할 때에는 5 μ m인 경우가 가장 바람직하다.

[0069] 도 5는 본 명세서의 일실시예에 따른 차동증폭기가 적용된 센서의 블록도이다.

[0070] 도 5를 참조하면, 기관(60) 상에 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220)가 설치되며, 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220) 각각은 도 3의 교차전극부(20)와 같이 빗 모양을 하는 두 전극(21, 22)이 소정간격 이격되면서 엇갈리게 맞물리는 형태로 배치된다.

[0071] 신호교차전극부(120)에서는 두 전극(21, 22) 사이에 설치되는 수용체(31)에 의하여 표적 생체물질(32)의 포획이

이루어지는 반면에 기준교차전극부(220)에서는 이러한 포획이 이루어지지 않는다. 즉, 신호교차전극부(120)는 상기 농축기(100)의 마이크로 채널(52)의 선택적 이온투과막(12) 전단의 소정 영역에 특정 표적물질이 농축되는 영역에 전극 패턴이 형성되도록 하고, 기준교차전극부(220)는 상기 마이크로 채널(52)의 표적물질이 농축되지 않는 영역에 위치하도록 패턴이 형성된다.

- [0072] 따라서, 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220) 모두에 수용체(31)를 설치한 후에 신호교차전극부(120)에만 표적 생체물질(32)을 제공함으로써 이루어질 수 있다.
- [0073] 또는, 신호교차전극부(120)에만 수용체(31)를 설치하고 기준교차전극부(220)에는 수용체(31)를 설치하지 아니하며, 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220) 모두에 표적 생체물질(32)을 제공함으로써 결과적으로 표적물질의 포획이 신호교차전극부(120)에서만 가능하도록 함으로써 이루어질 수도 있다.
- [0074] 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220)에는 구동신호 인가부(1)를 통하여 구동주파수가 인가된다. 그러면 신호임피던스 측정부(125)에서는 신호교차전극부(120)에서의 임피던스가 신호임피던스로서 측정되고, 기준임피던스 측정부(225)에서는 기준교차전극부(220)에서의 임피던스가 기준임피던스로서 측정된다. 따라서 신호임피던스는 두 전극(21, 22) 사이에서 표적 생체물질(32)이 포획되는 경우에 대한 두 전극(21, 22) 사이의 임피던스가 될 것이고, 기준임피던스는 두 전극(21, 22) 사이에서 표적 생체물질(32)이 포획되지 않은 경우에 대한 두 전극(21, 22) 사이의 임피던스가 될 것이다.
- [0075] 차동증폭기(300)는 상기 신호임피던스와 기준임피던스를 각각 입력받아 상기 신호임피던스를 차동증폭하면서 결과신호를 출력한다.
- [0076] 도 3에서와 같이 차동증폭 없이 교차전극부(20)만을 사용하는 경우에는 10Hz ~ 100Hz 의 낮은 주파수 범위에서 채널 B에서의 임피던스 변화가 미미하여 미소량의 표적 생체물질(32)을 검출하기 어렵지만, 본 실시예에서와 같이 신호교차전극부(120)와 기준교차전극부(220)를 두어 기준교차전극부(220)의 임피던스를 기준으로 하여 신호교차전극부(120)의 임피던스를 차동증폭하면 이들 사이의 임피던스 차이가 명확하게 나타나기 때문에 표적 생체물질(32)이 미량이라도 그 양을 정량적으로 정밀하게 검출할 수 있게 된다.
- [0077] 도 6은 본 명세서의 일실시예에 따른 감지기(200)의 제조 과정을 설명하기 위한 참고도이다.
- [0078] 우선, 도 6(a)에 도시된 바와 같이, 실리콘 기판(60) 상에 열산화법(thermal oxidation)으로 500nm 두께의 실리콘 산화막(SiO₂, 61)을 형성한 후, 실리콘 산화막(61) 상에 스퍼터링(sputtering)법으로 Ti 30nm, Pt 150nm 를 순차적으로 적층하여 금속층(20a)을 형성한다. Ti층은 Pt층과 실리콘 산화막(11)의 결합력을 증가시키기 위한 접착층(adhesion layer)로서 사용된 것이다. 그 다음에 금속층(20a) 상에 감광막을 도포하고 포토리소그래프 공정으로 상기 감광막을 패턴닝하여 감광막 패턴(40)을 형성한다.
- [0079] 이어서, 도 6(b)에 도시된 바와 같이, 감광막 패턴(40)을 식각 마스크로 하여 실리콘 산화막(61)이 노출될 때까지 ICP-RIE(inductively coupled plasma reactive ion etcher)를 이용하여 금속층(20a)을 식각하여 두 전극(21, 22)을 형성한 후, 도 6(c)에 도시된 바와 같이 감광막 패턴(40)을 제거한다.
- [0080] 이와 같이 형성된 전극 패턴을 이용한 표적 생체물질(32)의 특이적 결합은 다음과 같이 이루어진다.
- [0081] 도 6(d)에 도시된 바와 같이, 두 전극(21, 22) 사이의 실리콘 산화막(61) 표면에 베타아밀로이드 항체를 선택적으로 고정하기 위한 연결분자층(33)으로서 Calixcrown SAM(Self-Assembled Monolayer)을 형성한 후에, 연결분자층(33)에 수용체(31)로서 베타아밀로이드 항체를 고정시킨다. 그러면 도 6(e)에서와 같이 표적 생체물질(32)인 베타아밀로이드가 수용체(31)에 선택적으로 특이 결합된다.
- [0082] 도 6(e)에서와 같이 표적 생체물질(32)이 특이적으로 결합되는 영역이 외부에 완전 노출되어 버리면 검출 에러가 발생할 수 있으므로 이 부분을 덮어줄 필요가 있다. 이를 위해 두 전극(21, 22)이 채널 안에 놓이도록 두 전극(21, 22) 상에 보호캡(도시하지 않음)이 설치되는 것이 바람직하다. 보호캡에 의한 채널은 시료가 특이 결합 영역으로 유입되는 것을 도와주는 역할도 한다. 보호캡은 PDMS(Polydimethylsiloxane) 재질의 것을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0083] 여러 성분이 포함되어 있는 시료를 채널 내에 투입하면 수용체(31)에 특이 반응하는 표적 생체물질(32)만이 수용체(31)에 결합된다. 위의 경우 표적 생체물질(32)이 베타아밀로이드가 될 것이다. 이 때, 베타아밀로이드 이외의 다른 물질들이 채널 내의 다른 부분에 비특이적으로 결합되어 버리는 것은 바람직하지 않으므로 이를 방지하기 위하여, 수용체(31)가 고정되지 않은 부분을 제외한 보호캡 내벽 및 전극(21, 22)의 표면에 흡착방지층(도시하지 않음)이 코팅되는 것이 바람직하다. 여기서의 흡착방지층은 BSA (Bovine Serum Albumin)으로 이루어지는

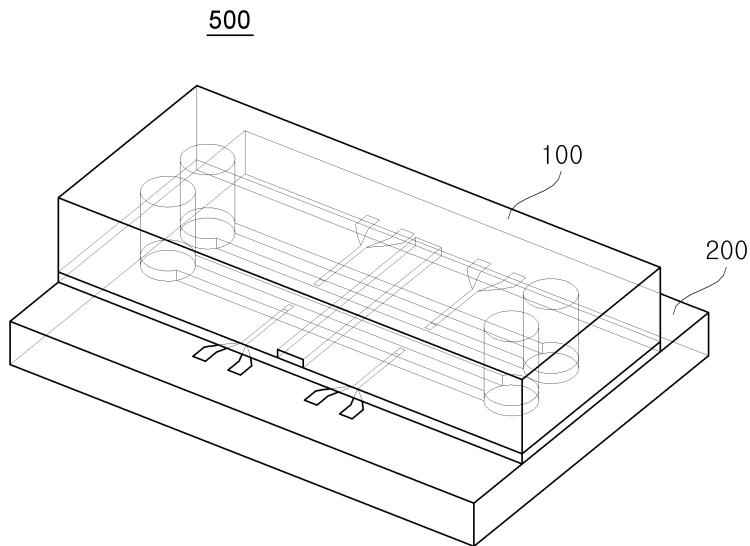
것이 바람직하다.

- [0084] 상기와 같이 감지기(200)를 구성함으로써, 종래와 같이 도전성 입자를 사용하지 않고서도 임피던스 측정을 통해서 생체 물질의 존재 유무 및 그 농도를 정밀하게 검출할 수 있다. 또한 표적 생체물질(32)이 변성 또는 손상되지 않도록 10Hz ~100Hz의 낮은 주파수를 사용하면서도 정밀 검출이 이루어질 수 있다는 장점이 있다. 그리고 차동증폭을 이용함으로써 소량의 생체물질에 대해서도 정밀 검출이 가능하다는 장점이 있다.
- [0085] 도 7은 본 명세서의 일실시예에 따른 농축기의 제1 레이어 제조 과정을 설명하기 위한 참고도이다.
- [0086] 우선, 도 7(a)에 도시된 바와 같이 소정의 두께와 면적을 갖는 사각 형상의 기판(substrate)(11)을 형성한다. 상기 기판(11)은 글래스 기판, PC(Polycarbonate) 또는 PDMS(polydimethylsiloxane) 등의 플라스틱 기판, 또는 실리콘 기판 등으로 형성될 수 있다. 상기 기판의 상부는 표면에 테플론(Teflon) 등을 이용하여 표면 처리하는 것이 바람직하다.
- [0087] 이후, 도 7(b)에 도시된 바와 같이, 테플론 처리된 기판(11)의 상부면에 마이크로플로우 패터닝 기법(microflow patterning method)를 이용하여 선택적 이온 투과가 가능한 permselective membrane(12)을 형성한다. 상기 permselective membrane(12)은 특정 이온을 선택적으로 투과시키는 막으로써 이하에서는 선택적 이온투과막(12)으로 칭한다. 선택적 이온투과막(12)은 선택적 이온 투과가 가능한 물질로 형성되며, 대표적으로 나피온(nafion)이 사용된다. 그러나 본 명세서에서는 나피온 이외에도 polystyrene sulfonate (PSS), polyallylamine hydrochloride (PAH) 등의 고분자 전해질(polyelectrolyte)을 적용할 수도 있으며, 본 발명에서는 이에 한정되지 아니하며 선택적으로 이온 투과가 가능한 물질이라면 어떠한 것을 적용하더라도 무방하다.
- [0088] 도 7(b)에 도시된 바와 같이, 기판(11) 상부면에 패터닝 형성된 선택적 이온투과막(12)은 microflow patterning 기법을 통해서 소정의 두께와 길이를 갖는 나피온 멤브레인(12)으로 형성되며 수백나노에서 수십 마이크로미터의 두께를 갖도록 형성될 수 있다. 선택적 이온투과막(12)을 본 실시예와 같은 microflow patterning 기법을 사용하지 않고 기판(11) 상부면에 본딩(bonding) 기법으로 형성할 경우에는 불완전한 본딩으로 인한 리크(leak)가 발생할 수 있다.
- [0089] 본 명세서의 일실시예에 따르면, 선택적 이온투과막(12)은 대략 폭이 500 μm이며, 높이는 50 μm로 형성될 수 있다.
- [0090] 한편, 본 명세서의 다른 실시예에 따르면, 선택적 이온투과막(12)의 표면으로 SiO₂ 등의 산화물(Oxide)을 증착하여 옥사이드층을 형성할 수도 있다. 또한, 선택적 이온투과막(12)의 표면에 oxide가 증착된 후, 상기 oxide의 표면에 금속(metal)을 증착할 수도 있다. 금속은 Au, Pt 등을 통하여 oxide의 표면에 증착될 수 있다. 증착된 금속막 또는 금속층은 전극의 역할을 하며, 나피온 멤브레인을 통과하는 이온의 양을 조절하거나 또는 나피온 멤브레인의 surface-potential 및 zeta-potential을 조절하는 역할을 한다. 따라서, 기판(11)의 상부면에는 각각 선택적 이온투과막(12), oxide층(도시하지 않음) 및 금속층(도시하지 않음)이 순서대로 패턴 형성될 수도 있다.
- [0091] 또한, 제1 PDMS층(10)의 양측 표면에는 금속박막층의 일부가 외부로 노출되도록 전극 패턴이 형성됨으로써 전하(charge)가 금속층으로 공급 혹은 소진될 수 있다. 예를들어 전극 패턴을 통하여 전하(charge)가 소진됨으로써, 금속층 내부에는 음전하(negative charge)가 형성된다. 한편, 금속층과 접하고 있는 oxide층에는 이와 반대로 양전하(positive charge)가 형성되고, 반대쪽인 선택적 이온투과막(12) 표면과 접하고 있는 oxide층에는 음전하(negative charge)가 형성되는 특성을 띠게 된다. 이러한 oxide표면의 음전하를 보정하여 전기적중성을 유지하기 위해서 선택적 이온투과막은 유체내에 양이온을 더 많이 보유하게 된다. 이와 같이, 금속층에 가해지는 소스(source)의 특성에 따라서 유전체층(즉, oxide)의 surface-potential과 zeta-potential을 조절하는 것이 가능하며, 결과적으로 선택적 이온투과막을 통과하는 이온의 양을 조절 할 수 있다. 선택적 이온투과막을 통과하는 이온의 양은 이온 농도 분극현상의 세기에 직접적으로 연관되며, 이를 조절함으로써 농축정도를 조절할 수 있게 된다. 여기서 제타 포텐셜(zeta-potential)은 대전된 입자표면에 붙어 있는 불가동수분과 입자로부터 쉽게 떨어져 나갈 수 있는 가동수분의 확산 이중층에서의 양전하 밀도차이에서 유래되는 전기역학적인 전위차를 말한다. 일반적으로 외부에서 전장을 가하면 콜로이드 입자는 그 표면전위의 부호와 반대방향으로 영동(이동)하게 되는데, 이때의 입자이동속도를 가해준 전장의 세기와 유체역학적인 효과(용매의 점도, 유전율 등)를 고려하여 계산되는 것이 제타 포텐셜이다.
- [0092] 이후, 도 7(c)에 도시된 바와 같이, 선택적 이온투과막(12)이 패턴 형성된 기판(11)의 상부면에 PDMS(polydimethylsiloxane)를 부어서 PDMS 몰드(mold)(10)를 형성한다. 본 실시예에서는 PDMS를 이용하여 몰

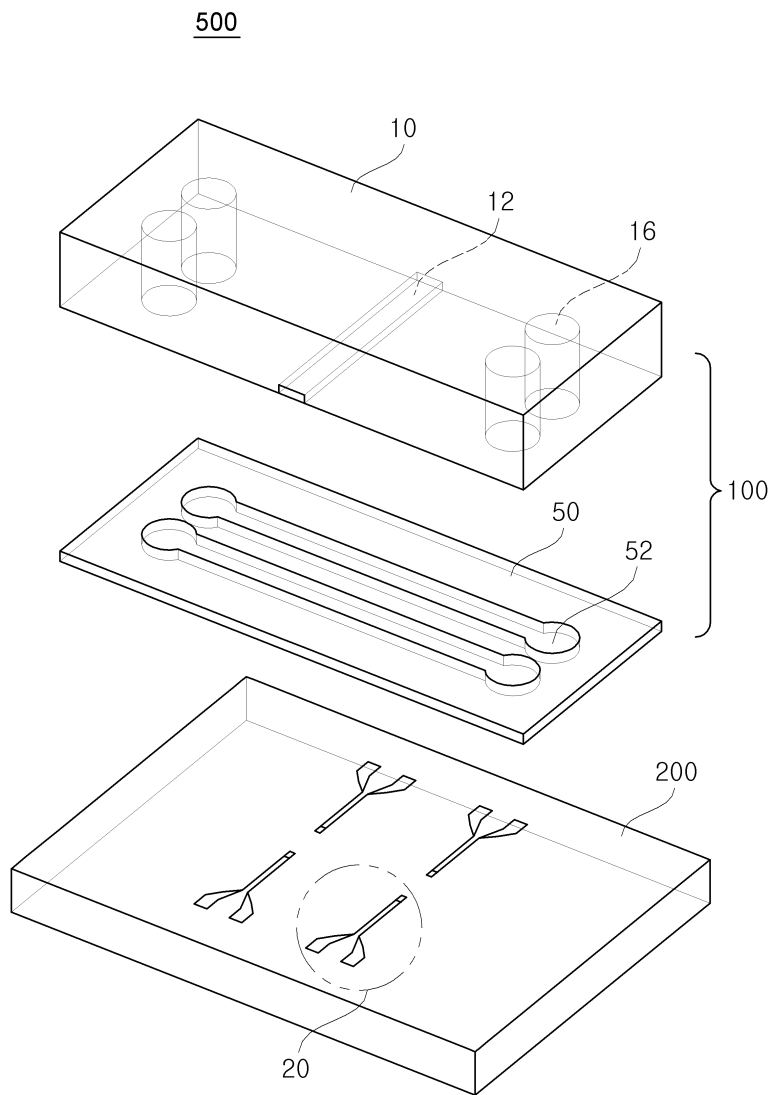
- 10: 제1 레이어 (제1 PDMS 층, PDMS 몰드)
- 11, 51, 60: 기관
- 12: 선택적 이온투과막
- 16: 레저버(reservoir)
- 20: 교차전극부
- 20a: 금속층
- 21, 22: 전극
- 31: 수용체
- 32: 표적 생체물질
- 33: 연결분자층
- 40: 감광막 패턴
- 50: 제2 레이어
- 51: 흡착방지층
- 52: 마이크로 채널
- 55: 전사필름(transfer film)
- 61: 실리콘 산화막
- 120: 신호교차전극부
- 125: 신호입피턴스 측정부
- 220: 기준교차전극부
- 300: 차동증폭기

도면

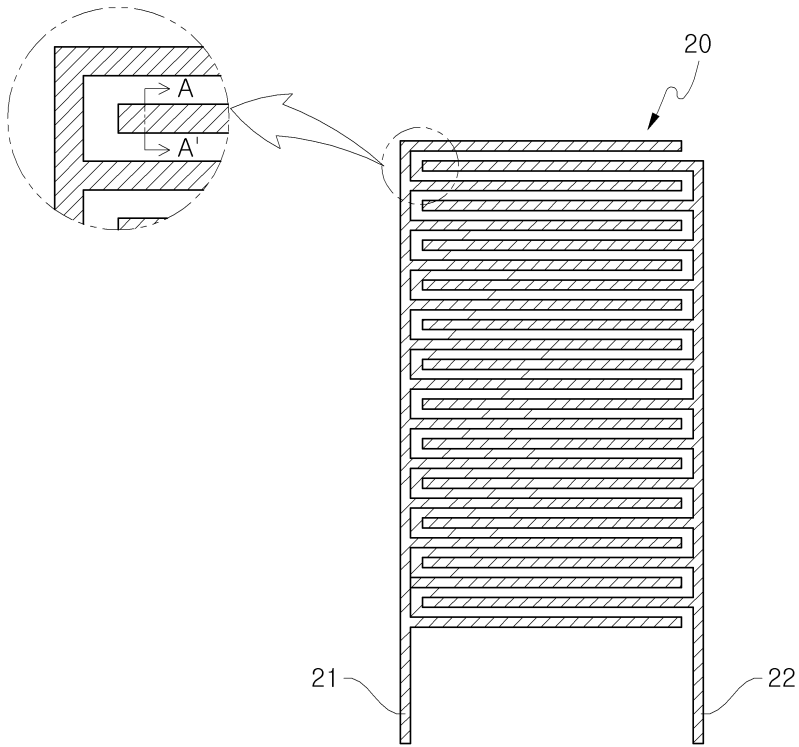
도면1



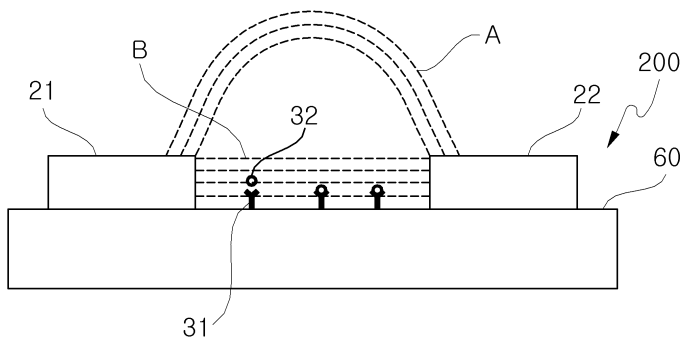
도면2



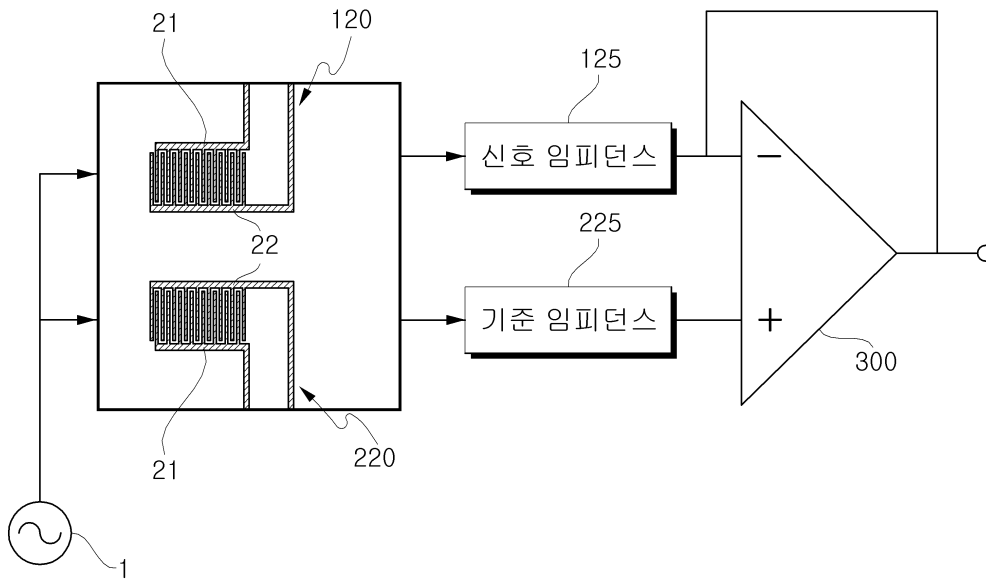
도면3



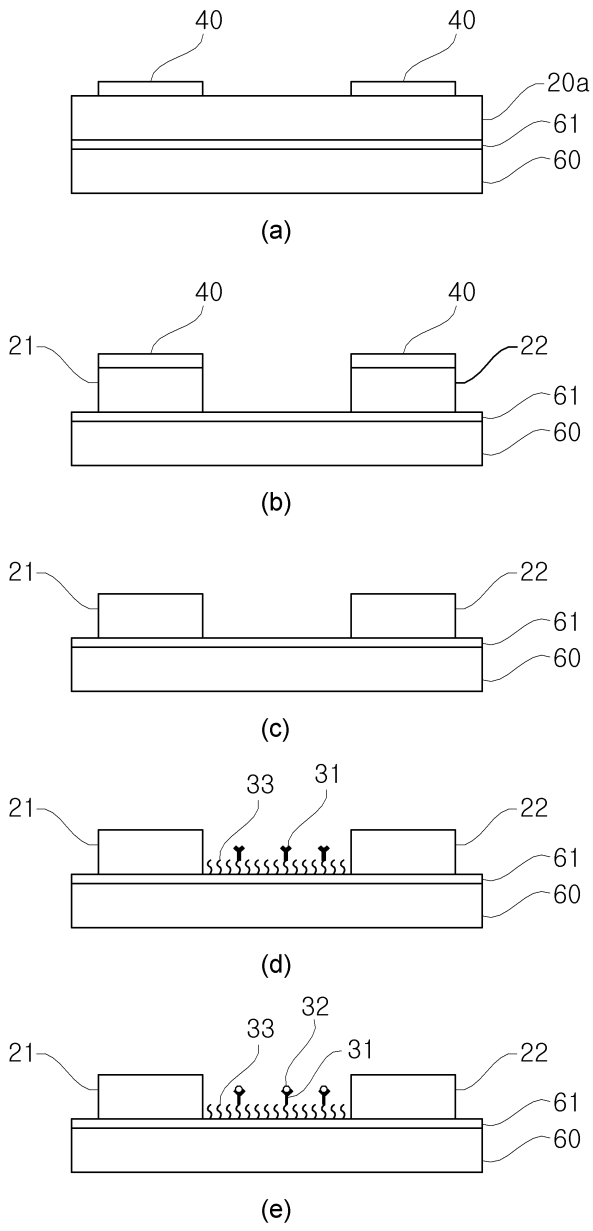
도면4



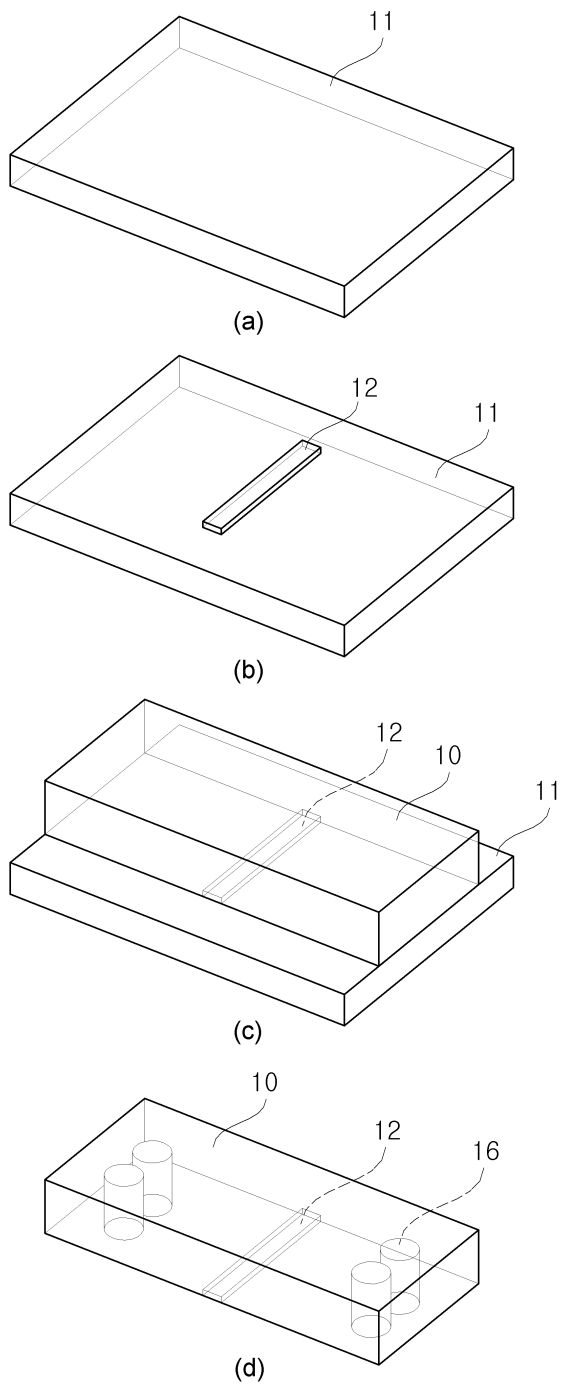
도면5



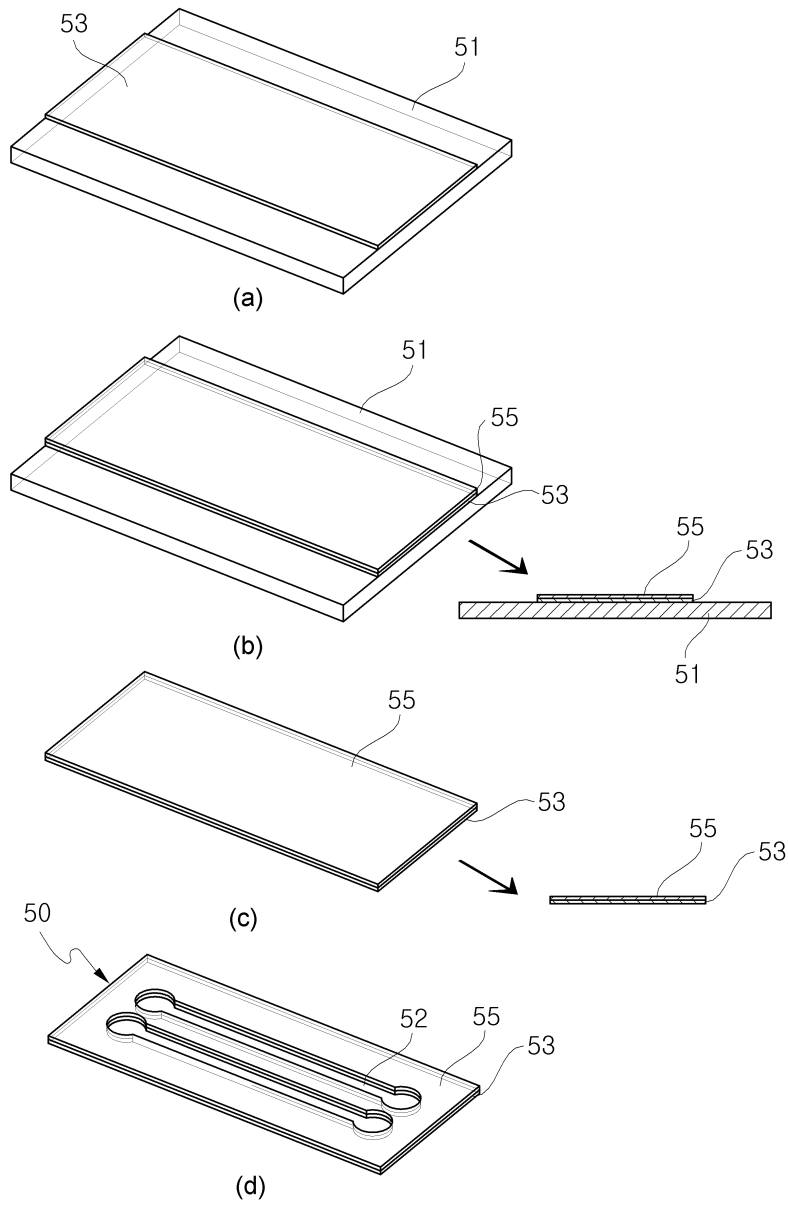
도면6



도면7



도면8



도면9

