



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년06월26일
 (11) 등록번호 10-1993305
 (24) 등록일자 2019년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 G01N 33/543 (2006.01) B01L 3/00 (2006.01)
 G01N 15/14 (2006.01) G01N 33/58 (2006.01)
 G01N 35/00 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
 G01N 33/54326 (2013.01)
 B01L 3/502761 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2017-0068512
 (22) 출원일자 2017년06월01일
 심사청구일자 2017년06월01일
 (65) 공개번호 10-2018-0131868
 (43) 공개일자 2018년12월11일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020130063775 A*
 (뒷면에 계속)

(73) 특허권자
주식회사 스플머신즈
 대전광역시 유성구 테크노2로 13-14 ,다동302호(관평동)
 (72) 발명자
최준규
 서울특별시 관악구 은천로 93, 207동 401호(봉천동, 벽산블루밍아파트)
강경우
 서울특별시 성동구 왕십리로19나길 31, 1층(행당동)
 (74) 대리인
특허법인인벤싱크

전체 청구항 수 : 총 19 항

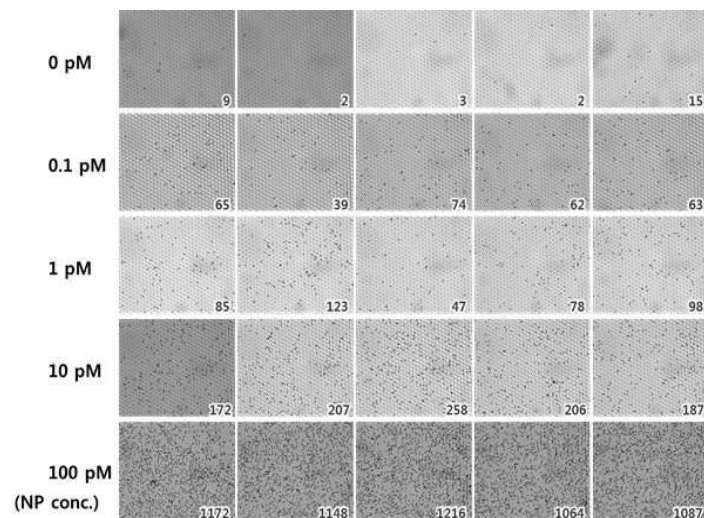
심사관 : 박성철

(54) 발명의 명칭 **유체 분석용 마이크로 칩**

(57) 요약

본 발명은, 상부면과 하부면을 가진 바디부로 이루어지고, 상부면과 하부면 사이에 형성된 내부 채널로 유체를 유동시킴으로써 유체 내에서 특정 항원을 검출하기 위한 유체 분석용 마이크로 칩으로서, 상부면을 관통하는 홀을 통해 분석 시료가 주입되도록 구성된 투입 채널, 투입 채널과 유체로 연통하도록 구성되고, 투입 채널로부터 유동한 분석 시료와 제1 항원-항체 반응하는 제1 항체가 고정된 자성 입자를 포함하고, 자성 입자가 제1 항원-항체 반응하여 면역 복합체를 형성하고, 투입 채널을 형성하는 하부면보다 높은 높이를 갖도록 구성된 반응 채널 및 반응 채널과 유체로 연통하도록 구성되고, 반응 채널로부터 유동된 면역 복합체와 제2 항원-항체 반응하는 제2 항체가 고정되고, 투입 채널 또는 반응 채널 보다 긴 길이를 갖고, 좁은 폭을 갖는, 검출 채널을 포함하는, 유체 분석용 마이크로 칩을 제공한다.

대표도 - 도5a



(52) CPC특허분류

G01N 15/14 (2013.01)
G01N 33/582 (2013.01)
G01N 35/0098 (2013.01)
B01L 2200/0647 (2013.01)
B01L 2200/10 (2013.01)
B01L 2300/0681 (2013.01)
B01L 2400/086 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020150050110 A*
 WO2014007248 A1
 VAN DORST, B. et al., Biosensors and Bioelectronics, Vol. 78, pp 126-131. (2015.11.11.)*
 KR1020120056442 A
 KR1020170045983 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	R0006427
부처명	산업통상자원부
연구관리전문기관	한국산업기술진흥원
연구사업명	지역특화산업육성사업
연구과제명	호흡기바이러스 항원검출 현장진단시스템 개발
기 여 율	1/1
주관기관	주식회사 스몰머신즈
연구기간	2017.06.01 ~ 2018.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

상부면과 하부면을 가진 바디부로 이루어지고, 상기 상부면과 하부면 사이에 형성된 내부 채널로 유체를 유동시킴으로써 상기 유체 내에서 특정 항원을 검출하기 위한 유체 분석용 마이크로 칩으로서,

상기 상부면을 관통하는 홀을 통해 분석 시료가 주입되도록 구성된 투입 채널;

상기 투입 채널과 유체로 연통하도록 구성되고,

상기 투입 채널로부터 유동한 상기 분석 시료와 제1 항원-항체 반응하는 제1 항체가 고정된 자성 입자를 포함하고,

상기 자성 입자가 제1 항원-항체 반응하여 면역 복합체를 형성하고,

상기 투입 채널을 형성하는 하부면보다 높은 높이를 갖도록 구성된 반응 채널; 및

상기 반응 채널과 유체로 연통하도록 구성되고,

상기 반응 채널로부터 유동된 상기 면역 복합체와 제2 항원-항체 반응하는 제2 항체가 고정되고,

상기 투입 채널 또는 상기 반응 채널보다 긴 길이를 갖고, 좁은 폭을 갖는, 검출 채널을 포함하고,

상기 제1 항체 및 상기 제2 항체는 형광표지 항체 (fluorescence-labeled antibody) 와 상이하고,

상기 검출 채널은 복수의 웰 (well) 을 포함하고,

상기 제2 항체는 상기 웰 내에 고정되는, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 반응 채널은,

상기 반응 채널 시작점에서 상기 검출 채널로 갈수록 높이가 낮아지는 하부면을 갖도록 구성된, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 자성 입자의 입경은 0.1 내지 6.0 μm 인, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 자성 입자는,

상기 반응 채널을 형성하는 상부면에 부착되는, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제1 항체는 단클론 (monoclonal) 항체이고,

상기 제2 항체는 다클론 (polyclonal) 항체인, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 투입 채널은 필터를 포함하는, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 웰의 직경 및 깊이는 상기 자성 입자의 입경에 대하여 1.2 내지 2.0 배의 크기를 갖는, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 10

상부면과 하부면을 가진 바디부로 이루어지고, 상기 상부면과 하부면 사이에 형성된 내부 채널로 유체를 유동시킴으로써 상기 유체 내에서 특정 항원을 검출하기 위한 유체 분석용 마이크로 칩으로서,

상기 상부면을 관통하는 홀을 통해 분석 시료가 주입되도록 구성된 투입 채널;

상기 투입 채널과 유체로 연통하도록 구성되고,

상기 투입 채널로부터 유동한 상기 분석 시료와 제1 항원-항체 반응하는 제1 항체가 고정된 자성 입자를 포함하고,

상기 자성 입자가 제1 항원-항체 반응하여 면역 복합체를 형성하고,

상기 투입 채널을 형성하는 하부면보다 높은 높이를 갖도록 구성된 반응 채널; 및

상기 반응 채널과 유체로 연통하도록 구성되고,

상기 반응 채널로부터 유동된 상기 면역 복합체와 제2 항원-항체 반응하는 제2 항체가 고정되고,

상기 투입 채널 또는 상기 반응 채널보다 긴 길이를 갖고, 좁은 폭을 갖는, 검출 채널을 포함하고,

상기 제1 항체 및 상기 제2 항체는 형광표지 항체와 상이하고,

상기 검출 채널은 복수의 포획 필러 (pillar) 를 더 포함하고,

상기 제2 항체는 상기 필러 사이에 고정되는, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 복수의 필러 각각은 상기 자성 입자의 입경에 대하여 1.2 내지 2.0 배의 간격을 갖도록 배치되는, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 유체 분석용 마이크로 칩이 상기 자성 입자를 끌어당기거나 밀어낼 수 있는 자성 물질을 포함하는 검출기에 도입되는 경우,

상기 제2 항체는 상기 자성 물질에 대응하는 위치를 갖는, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 제2 항체가 부착된 면에 대응하는 자성 물질의 자기장의 세기는,

상기 제2 항체가 부착되지 않은 면에 대응하는 자성 물질의 자기장의 세기보다 큰, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 유체 분석용 마이크로 칩은, 상기 분석 시료의 흐름을 조절하는 흐름 조절 필터를 더 포함하고,

상기 흐름 조절 필터는 상기 투입 채널, 반응 채널 또는 검출 채널을 형성하는 상부면에 부착되는, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 15

제1항에 있어서,

상기 자성 입자는,

상기 제1 항체가 상기 자성 입자 입경의 반지름의 제공에 대하여 1×10^5 내지 4×10^5 의 배수의 개수로 부착된, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 분석 시료의 유속은 100 내지 500 nL/s인, 유체 분석용 마이크로 칩.

청구항 17

분석 시료를 준비하는 단계;

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제7항, 및 제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 유체 분석용 마이크로 칩에 상기 분석 시료를 위치시키는 단계;

자력 인가부 및 CMOS 이미지 센서를 포함하는 검출기에 상기 유체 분석용 마이크로 칩을 도입하여, 상기 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계; 및

상기 CMOS 이미지 센서를 이용하여, 상기 분석 시료 내의 검출 대상항원의 수를 계수하는 단계를 포함하는, 항원의 정량분석 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 자력 인가부는,

상기 검출기 내에서 복수의 자성 물질쌍으로 구성된 제1 자력 인가부를 포함하고,

상기 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계는,

상기 유체 분석용 마이크로 칩의 반응 채널에 대응하는 위치에 배치된, 상기 복수의 자성 물질쌍 중 한 쌍의 자성 물질에 전자력을 인가하는 단계; 및

상기 한 쌍의 자성 물질과 가장 인접한 다른 한 쌍의 자성 물질에 전자력을 인가하는 단계를 포함하는, 항원의 정량분석 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 자력 인가부는,

상기 제1 자력 인가부와 상이하고, 상기 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널에 대응하는 위치에 배치된 제2 자력 인가부를 더 포함하고,

상기 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계는,

상기 검출 대상항원 및 상기 유체 분석용 마이크로 칩 내의 자성 입자의 복합체인, 면역 복합체를 포획하도록, 상기 제2 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계를 포함하는, 항원의 정량분석 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서,

상기 제2 자력 인가부는,

상기 검출기 내에 복수개로 존재하고, 상기 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널의 상부면 및 하부면 중 적어도 한 면에 대응하도록 배치되고,

상기 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계는,

상기 상부면 및 하부면 중 적어도 한 면에 상기 면역 복합체를 포획하도록, 상기 적어도 한 면에 대응하여 배치되는 제2 자력 인가부에만 전자력을 인가하는 단계; 및

상기 검출 채널에서 부유하는 상기 자성 입자가 다른 한면으로 이동하도록, 상기 다른 한 면에 대응하는 제2 자력 인가부에만 전자력을 인가하는 단계를 더 포함하는, 항원의 정량분석 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계는,

부유하는 상기 자성 입자가 상기 검출 채널을 빠져나가도록,

상기 다른 한 면에 대응하는 제2 자력 인가부에만 전자력을 인가하는 단계 이후에,

복수의 상기 제2 자력 인가부의 전자력을 모두 차단하는 단계를 더 포함하는, 항원의 정량분석 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 유체 분석용 마이크로 칩에 관한 것으로, 보다 구체적으로 유체 중에 존재하는 검출 대상물질의 검출을 용이하게 수행할 수 있도록 기능적으로 구성된 복수의 채널을 포함하는 유체 분석용 마이크로 칩 및 이를 이용한 검출 대상물질의 검출 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 유체 시료의 분석을 보다 더 효율적으로 수행할 수 있는, 보다 소형화된 분석 방법과 진단 장비를 제공하기 위해, 다양한 종류의 칩 구조물이 개발되어 이용되고 있다. 이와 같이, 다양한 기능을 하나의 칩에서 수행하여 분석하거나 질병의 진단 효율을 높이고, 신속한 진단키트의 제조를 가능하게 하는 것이 랩온어칩 기술이다.

[0003] 랩온어칩 (lab-on-a-chip) 기술은 실험실에서 수행되는 다양한 실험과정 예를 들어, 시료의 분리, 정제, 혼합, 표지화 (labeling), 분석, 및 세척 등을 작은 크기의 칩 상에서 구현할 수 있는 기술이다. 랩온어칩의 설계에는, 미세유체역학, 미세유체조작시스템 관련 기술 그리고 MEMS(microelectromechanical system) 기술이 이용된다.

[0004] 미세유체역학을 구현하는 미세채널을 갖는 마이크로 칩 (또는 구조물) 은, 칩 내부의 미세채널에 의해 형성된 공간으로 유체가 이동하도록, 소형 모터를 사용하거나 채널의 폭과 높이를 제한하여 모세관 현상에 의해 유체가 이동하도록 하는 방법이 이용될 수 있다.

[0005] 그러나, 유체의 이동을 유발하는 주요 구동력이 모세관력인 마이크로 칩은 미세채널의 상하 내벽과 유체와의 상호작용에 의한 작용력, 미세채널의 좌우 내벽과 유체와의 상호작용에 의한 작용력이 상이할 수 있다. 그 결과, 채널에 의해 형성된 공간을 흐르는 유체는 불규칙적이고 불균일한 이동 패턴을 가질 수 있다. 나아가, 이러한

불균일한 유체이동 패턴은 유체 시료에 미량으로 존재하는 검출 대상물질의 검출 및 분석에 커다란 장애 요인이 될 수 있다.

[0006] 이에 따라, 유체의 이동을 유발하는 새로운 기술이 적용되고, 균일한 유체이동 패턴을 갖도록 하며, 검출 대상물질의 검출에 대한 민감도가 향상된 새로운 유체 분석용 마이크로 칩에 대한 개발이 요구되고 있는 실정이다.

[0007] 발명의 배경이 되는 기술은 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해 작성되었다. 발명의 배경이 되는 기술에 기재된 사항들이 선행기술로 존재한다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 모세관력에 의해 구현되는 유체 분석용 마이크로 칩에서 나타나는 문제점들을 해결하기 위해, 종래 기술에서는 외부 펌프에 의한 펌핑작용으로 유체를 강제적으로 유동시켜 필요 유속을 확보하고자 하는 방안이 제시되었다. 있다. 그러나, 이러한 방안은 유체 시료의 기포를 발생시켜 분석의 오류를 야기시킬 수 있다. 나아가 칩의 구성을 복잡하게 하여 제조 시간 및 비용을 증가시키고 검사 과정을 복잡하게 하는, 또 다른 문제점이 야기될 수 있다.

[0009] 한편, 혈액 또는 체액 등의 유체 시료로부터 이에 함유된 미량의 검출 대상물질을 분석하기 위해, 마이크로 칩에 미리 고정화시킨, 형광물질이 표지된 항체 등의 단백질이 이용될 수 있다. 구체적으로, 유체 시료를 투입한 유체 분석용 마이크로 칩에 광을 조사함에 따라 검출되는 빛의 세기를 측정함으로써, 유체 시료 내에 존재하는 검출 대상물질을 간접적으로 확인할 수 있다. 그러나 형광물질 기반의 유체 분석용 마이크로 칩을 이용한 검출에서는, 채널 내에서 검출 대상물질과 결합되지 않은 형광물질, 또는 분석 대상물과 결합되었으나 칩 내에 고정되지 않고 부유하는 형광물질-검출 대상물질 복합체에 의한 검출의 오류가 발생할 수 있다. 형광물질 기반의 유체 분석용 마이크로 칩에서는 이를 해결하기 위한, 워싱 과정이 필수적으로 수행됨에 따라, 검사 과정 또한 복잡해질 수 있다.

[0010] 이에, 본 발명의 발명자들은 형광물질 또는 광학적 표지가 없는 자성을 띤 입자를 이용함으로써, 이상의 문제점들을 해결할 수 있음을 인식하였고, 그 결과, 본 발명의 발명자들은 광학적 표지가 없이 모세관력에 의해 유체가 유동하며, 보다 정확하게 대상 물질을 검출할 수 있는, 유체 분석용 마이크로 칩을 발명하는데 이르렀다.

[0011] 나아가, 본 발명의 발명자들은 항체가 부착된 자성 입자와 검출 대상 물질의 면역 반응의 효율을 자성을 이용하여 높임으로써, 소량의 유체 시료로부터 극미량의 검출 대상물질을 검출할 수 있음을 인식하였다. 또한, 본 발명의 발명자들은 비특이적 면역 반응에 의해 자가 조립이 일어나지 않고, 광학적으로 계수 가능한 자성 입자의 크기를 발견할 수 있었다.

[0012] 이에, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 검출 대상물질과의 면역 반응 효율을 높이고, 형광물질의 이용 없이도 광학적으로 검출 대상물질의 정량분석이 가능한, 유체 분석용 마이크로 칩을 제공하는 것이다.

[0013] 나아가, 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는, 본 발명의 유체 분석용 마이크로 칩을 이용한, 항원의 정량분석 방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 진술한 바와 같은 과제를 해결하기 위하여 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩은, 상부면과 하부면을 가진 바디부로 이루어지고, 상부면과 하부면 사이에 형성된 내부 채널로 유체를 유동시킴으로써 유체 내에서 특정 항원을 검출하기 위한 유체 분석용 마이크로 칩으로서, 상부면을 관통하는 홀을 통해 분석 시료가 주입되도록 구성된 투입 채널, 투입 채널과 유체로 연통하도록 구성되고, 투입 채널로부터 유동한 분석 시료와 제1 항원-항체 반응하는 제1 항체가 고정된 자성 입자를 포함하고, 자성 입자가 제1 항원-항체 반응하여 면역 복합체를 형성하고, 투입 채널을 형성하는 하부면보다 높은 높이를 갖도록 구성된 반응 채널 및 반응 채널과 유체로 연통하도록 구성되고, 반응 채널로부터 유동된 면역 복합체와 제2 항원-항체 반응하는 제2 항체가 고정되고, 투입 채널 또는 반응 채널 보다 긴 길이를 갖고, 좁은 폭을 갖는, 검출 채널을 포함한다.

- [0016] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 반응 채널은 반응 채널 시작점에서 검출 채널로 갈 수록 높이가 낮아지는 하부면을 갖도록 구성될 수 있다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 자성 입자의 입경은 0.1 내지 6 μm 일 수 있다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 제1 항체 및 제2 항체는 형광표지 항체 (fluorescence-labeled antibody) 와 상이할 수 있다.
- [0019] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 자성 입자는 반응 채널을 형성하는 상부면에 부착될 수 있다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 제1 항체는 단클론 (monoclonal) 항체이고, 제2 항체는 다클론 (polyclonal) 항체일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 투입 채널은 필터를 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 검출 채널은 복수의 웰 (well) 을 포함하고, 제2 항체는 링커 분자에 의해 웰 내에 고정될 수 있다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 웰의 직경 및 깊이는 자성 입자의 입경에 대하여 1.2 내지 2.0 배의 크기를 가질 수 있다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 검출 채널은 복수의 포획 필러 (pillar) 를 더 포함하고, 제2 항체는 필러 사이에 고정될 수 있다.
- [0025] 복수의 필러 각각은 자성 입자의 입경에 대하여 1.2 내지 2.0 배의 간격을 갖도록 배치될 수 있다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 유체 분석용 마이크로 칩이 자성 입자를 끌어당기거나 밀어낼 수 있는 자성 물질을 포함하는 검출기에 도입되는 경우, 제2 항체는 자성 물질에 대응하는 위치를 가질 수 있다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 제2 항체가 부착된 면에 대응하는 자성 물질의 자기장의 세기는, 제2 항체가 부착되지 않은 면에 대응하는 자성 물질의 자기장의 세기보다 약할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 유체 분석용 마이크로 칩은 분석 시료의 흐름을 조절하는 흐름 조절 필터를 더 포함하고, 흐름 조절 필터는 투입 채널, 반응 채널 또는 검출 채널을 형성하는 상부면에 부착될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 자성 입자는 제1 항체가 자성 입자 입경의 반지름의 제공에 대하여 10^5 배수의 개수로 부착될 수 있다.
- [0030] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위하여 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법은, 분석 시료를 준비하는 단계, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩에 분석 시료를 위치시키는 단계, 자력 인가부 및 CMOS 이미지 센서를 포함하는 검출기에 유체 분석용 마이크로 칩을 도입하여, 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계 및 CMOS 이미지 센서를 이용하여, 분석 시료 내의 검출 대상항원의 수를 계수하는 단계를 포함한다.
- [0031] 본 발명의 특징에 따르면, 자력 인가부는 검출기 내에서 복수의 자성 물질쌍으로 구성된 제1 자력 인가부를 포함하고, 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계는, 유체 분석용 마이크로 칩의 반응 채널에 대응하는 위치에 배치된, 복수의 자성 물질쌍 중 한 쌍의 자성 물질에 전자력을 인가하는 단계 및 한 쌍의 자성 물질과 가장 인접한 다른 한 쌍의 자성 물질에 전자력을 인가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0032] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 자력 인가부는 제1 자력 인가부와 상이하고, 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널에 대응하는 위치에 배치된 제2 자력 인가부를 더 포함하고, 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계는, 검출 대상항원 및 유체 분석용 마이크로 칩 내의 자성 입자의 복합체인, 면역 복합체를 포획하도록, 제2 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 제2 자력 인가부는 검출기 내에 복수개로 존재하고, 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널의 상부면 및 하부면 중 적어도 한 면에 대응하도록 배치되고, 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계는, 상부면 및 하부면 중 적어도 한 면에 면역 복합체를 포획하도록, 적어도 한 면에 대응하여 배치되는 제2 자력 인가부에만 전자력을 인가하는 단계 및 검출 채널에서 부유하는 자성 입자가 다른 한면으로 이동하도록, 다른 한 면에 대응하는 제2 자력 인가부에만 전자력을 인가하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 자력 인가부에 전자력을 인가하는 단계는, 검출에서 부유하는 자성 입자가

검출 채널을 빠져나가도록, 다른 한 면에 대응하는 제2 자력 인가부에만 전자력을 인가하는 단계 이후에, 복수의 제2 자력 인가부의 전자력을 모두 차단하는 단계를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [0035] 본 발명은, 항체가 부착된 자성 입자와 검출 대상물질의 면역 반응을 이용하여, 적은 양의 유체 시료로부터 극미량의 검출 대상물질을 검출할 수 있는 효과가 있다.
- [0036] 보다 구체적으로, 본 발명은 비특이적 면역 반응에 의해 자가 조립이 일어나지 않고, 광학적으로 계수 가능한 자성 입자의 크기를 제공함에 따라, 형광물질의 이용 없이도, 광학적으로 검출 대상물질의 정량분석이 가능한, 유체 분석용 마이크로 칩을 제공할 수 있는 효과가 있다.
- [0037] 또한, 본 발명은, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩을 이용한 특정 항원의 정량분석 방법을 제공함으로써, 극미량의 검출 대상물질을 민감도 높게 검출할 수 있는 효과가 있다.
- [0038] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

- [0039] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 개략적인 평시도이다.
- 도 1b 내지 1d는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 개략적인 측면도 및 검출 대상항원의 검출 과정을 설명하기 위한 요부 확대도이다.
- 도 1e 및 도 1f는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로칩 내의 검출 채널을 예시적으로 도시한 것이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법을 이용한, 항원의 정량분석 절차를 도시한 것이다.
- 도 3a는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법을 이용한, 항원 정량분석 시스템의 구성을 도시한 개략적인 분해 사시도이다.
- 도 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 반응 채널 및 이에 배치된 검출기의 제1 자력 인가부를 도시한 평면도이다.
- 도 3c 내지 3g는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 반응 채널에 대한 평면도 및 반응 채널 내에서의 검출 대상물질의 검출 과정을 설명하기 위한 요부 확대도이다.
- 도 3h는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널 및 이에 배치된 검출기의 제2 자력 인가부를 도시한 평면도이다.
- 도 3i 내지 3k는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널에 대한 측면 시사도 및 검출 채널 내에서의 검출 대상물질의 검출 과정을 설명하기 위한 요부 확대도들이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에서, 면역 반응의 정확도를 극대화하는 분석 시료의 유속설정을 위한 실험 결과를 도시한 것이다.
- 도 5a 및 5b는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에 대한 평가 결과를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 발명의 이점, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.
- [0041] 본 발명의 실시예를 설명하기 위한 도면에 개시된 형상, 크기, 비율, 각도, 개수 등은 예시적인 것이므로 본 발

명이 도시된 사항에 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명은 생략한다. 본 명세서 상에서 언급된 '포함한다', '갖는다', '이루어진다' 등이 사용되는 경우, '~만'이 사용되지 않는 이상 다른 부분이 추가될 수 있다. 구성요소를 단수로 표현한 경우에 특별히 명시적인 기재 사항이 없는 한 복수를 포함하는 경우를 포함한다.

- [0042] 구성요소를 해석함에 있어서, 별도의 명시적 기재가 없더라도 오차 범위를 포함하는 것으로 해석한다.
- [0043] 본 발명의 여러 실시예들의 각각 특징들이 부분적으로 또는 전체적으로 서로 결합 또는 조합 가능하며, 당업자가 충분히 이해할 수 있듯이 기술적으로 다양한 연동 및 구동이 가능하며, 각 실시예들이 서로에 대하여 독립적으로 실시 가능할 수도 있고 연관 관계로 함께 실시 가능할 수도 있다.
- [0044] 본 명세서의 해석의 명확함을 위해, 이하에서는 본 명세서에서 사용되는 용어들을 정의하기로 한다.
- [0045] 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내부에는, 상부면 및 하부면으로 구성된 바디부에 의해 유체가 연통하는 채널이 형성될 수 있다.
- [0046] 본 명세서에서 사용되는 용어, "채널"은 상부면 및 하부면 사이에 형성된 미세채널을 의미할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩은 복수의 채널을 포함하며 각각의 채널들은 그 기능에 따라, 투입 채널, 반응 채널, 검출 채널로 분리되어 명명될 수 있지만, 각각의 채널들은 유체로 연통되는 하나의 채널로 나타날 수도 있다.
- [0047] 하부면은, 유체의 흐름이 유리하도록 각각의 채널마다 상이한 높이를 갖도록 구성될 수 있다. 이에 따라, 각각의 채널들은 서로 상이한 수용량 (또는, 체적) 을 가질 수 있다.
- [0048] 본 명세서에서 사용되는 용어, "분석 시료"는 검출 대상물질을 포함하는 시료를 의미할 수 있다. 바람직하게, 분석 시료는 유체 시료일 수 있다. 예를 들어, 세포 용해물, 전혈, 혈장, 혈청, 침, 안구액, 뇌척수액, 땀, 뇨, 젖, 복수액, 활액 및 복막액일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 나아가, 검출 대상물질은 항원 또는 항원으로서 작용하는 핵단백질일 수 있다. 그러나, 검출 대상물질은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 이용 목적에 따라 사용자에게 의해 용이하게 선택될 수 있다.
- [0049] 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩을 이용하여, 호흡기 감염성 질환 검사를 하고자 하는 경우, 검출 대상물질은 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 호흡기세포융합바이러스 (RSV, respiratory syncytial virus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza Virus)-1, 파라인플루엔자바이러스-2, 파라인플루엔자바이러스-3, 아데노바이러스 (adenovirus), 인간 메타뉴모바이러스 (hMPV, human metapneumovirus) 또는 리노바이러스 (rhinovirus) (1, 2) 항체일 수 있다. 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩을 이용하여, 알러지 질환 검사를 하고자 하는 경우, 검출 대상물질은 IL-1 베타, IL-10, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-71, IFN 감마, TNF- α 또는 GM-CSF일 수 있다. 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩을 이용하여, 급성심근경색증 진단 검사를 하고자 하는 경우, 검출 대상물질은 트로포닌 I (troponin I), BNP, 고민감도 (hs, high-sensitivity) CRP, CK-MB, D-다이머 또는 미오글로빈일 수 있다. 더 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩을 이용하여, 성감염 질환 검사를 하고자 하는 경우, 검출 대상물질은 HIV (human immunodeficiency virus), 클라미디아 (Chlamydia) 세균, 트레포네마 팔라둠 (Treponema pallidum), 임균 (Neisseria gonorrhoeae) 또는 HPV (human papilloma virus) 일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩을 이용하여, 전립선 암 검사를 하고자 하는 경우, 검출 대상물질은 전립선 특이항원 (PSA, prostate specific antigen) 일 수 있다. 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩을 이용하여, 이식환자의 면역력 검사를 하고자 하는 경우, 검출 대상물질은 BK 바이러스 또는 거대세포바이러스 (CMV, cytomegalovirus) 항원일 수 있다. 그러나 위에 열거된 바에 제한되지 않고, 검출 대상물질은 다양한 항원이 목표될 수 있다.
- [0050] 선택적으로, 분석 시료는, 그 종류에 따라 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩에 투입되기 전에 용해 (lysis) 될 수 있다.
- [0051] 본 명세서에서 사용되는 용어, "유체"는 액체 또는 기체 또는 그들의 중간 상태를 의미할 수 있다. 이러한 유체는 자유로이 흐르는 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 유체의 분석 시료는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 투입 채널로부터 검출 채널의 방향으로 유동할 수 있다.
- [0052] 본 명세서에서 사용되는 용어, "관통하는 홀"은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 상부면

에 외부로부터 관통되도록 형성된, 홀을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내에 형성된 관통홀을 통해, 분석 시료가 주입될 수 있다.

[0053] 본 명세서에서 사용되는 용어, "항원"은, 면역 반응을 유발하는 항체에 반응하는 물질을 의미한다. 예를 들어, 항원은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩, 또는 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에서, 검출하고자 하는 검출 대상항원일 수 있다. 나아가, 특정 바이러스의 감염 여부를 확인을 목적으로 하는 경우, 항원은 바이러스의 핵단백질일 수 있지만 이에 제한되지 않고, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내의 항체와 면역 반응할 수 있는 분석 시료 내의 모든 물질이 될 수 있다.

[0054] 본 명세서에서 사용되는 용어, "항체"는 바이러스, 세균과 같은 항원을 비활성화시키고 신체에 침입한 미생물에 대항하기 위해, 항원에 특이적으로 면역 반응을 일으키는 물질을 의미한다. 나아가, 단클론(monoclonal) 항체는 단일 항체 형성세포가 생성한 항체로서, 1차 구조(아미노산 배열)가 균일한 항체를 의미하고, 다클론(polyclonal) 항체는 1차 구조가 불균일한 항체 집단을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내에 존재하는, 자성 입자에 고정된 제1 항체는 검출 대상항원의 하나의 결정기만을 인식하는, 단클론 항체일 수 있다. 이에 따라, 극미량으로 존재하는 검출 대상항원과 제1 항원-항체 반응 효율이 높아질 수 있다. 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내의 검출 채널에 고정된 제2 항체는, 자성 입자와 면역 복합체를 형성한 검출 대상항원의 복수의 결정기를 인식할 수 있는, 다클론 항체일 수 있다. 이에 따라, 면역 복합체와 제2 항체의 제2 항원-항체 반응 효율이 높아질 수 있다. 이때, 제1 항체 및 제2 항체는 형광표지 항체와 상이할 수 있다.

[0055] 본 명세서에서 사용되는 용어, "형광표지 항체"는 광 자극에 의한 형광을 발생하는 색소(fluorochrome)가 결합된 표지항체를 의미한다. 형광색소는 통상 형광색 소이소티오시아네이트(FITC), 적등색 형광을 발광하는 로다민이소티오시아네이트(RITC), 피코에리트린(phycoerythrin)의 색소 단백질일 수 있다. 종래의 유체 분석용 마이크로 칩은 검출 대상항원을 확인하기 위해 형광표지 항체의 이용이 필수일 수 있다. 예를 들어, 종래의 유체 분석용 마이크로 칩 내에서는 형광표지 항체와 검출 대상항원이 항원-항체 반응할 수 있다. 이에 따라, 종래의 유체 분석용 마이크로 칩에서는 형광항체법, 유동세포계수법(flow cytometry), 면역형광측정법을 이용하여, 항원-항체 반응이 일어난 형광 표지항체에 대한 신호를 확인함으로써, 검출 대상항원이 간접적으로 확인될 수 있다.

[0056] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩은 형광표지 항체와 상이한 제1 항체 및 제2 항체를 이용하여, 검출 대상항원을 검출하고, 확인할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내에서는, 제1 항체가 부착된 자성 입자가 포함되며, 자성 입자에는 형광표지가 부착되지 않는다. 검출 대상항원과 이에 대응하는 제1 항체가 부착된 자성 입자가 항원-항체 반응을 통해 면역 복합체를 이루며, 칩 내에서 면역 복합체가 포획된다. 이렇게 포획된 면역 복합체 내의 자성 입자들은 검출기를 통해 광학적으로 계수 가능하고, 그 결과 검출 대상항원의 검출 및 정량분석이 수행될 수 있다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 용어, "면역 복합체"는 자성 입자에 부착된 제1 항체와 검출 대상항원이 제1 항원-항체 반응에 의해 결합된, 복합체를 의미한다.

[0058] 본 명세서에서 사용되는 용어, "제1 항원-항체 반응"은 검출 대상항원과 자성 입자에 고정된 제1 항체의 면역 반응을 의미한다. 나아가, "제2 항원-항체 반응"은 면역 복합체 내의 검출 대상항원과 제2 항체의 면역 반응을 의미한다.

[0059] 본 명세서에서 사용되는 용어, "링커 분자"는 복수로 존재하는 구성들을 연결해주는 분자를 의미한다. 예를 들어, 링커 분자에 의해 제2 항체는 검출 채널의 웰(well) 내에 고정될 수 있다. 링커 분자에 의해 웰 내에 고정된 제2 항체는 그렇지 않은 제2 항체보다 유동성이 높을 수 있다. 또한, 웰 내의 제2 항체의 고정 밀도 또한, 링커 분자에 의해 조절될 수 있다. 이때, 링커 분자는 단백질 A/G, 텍스트란(dextran) 또는 PEG(polyethylene glycol)가 바람직할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0060] 본 명세서에서 사용되는 용어, "자성 입자"는 자성을 띠는 입자를 의미한다. 자성 입자는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내에서 탈부착 가능하게 배치될 수 있다. 예를 들어, 자성 입자는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 반응 개시 채널에, 동결 건조된 상태로 부착되어 있을 수 있고, 유체의 분석 시료의 유동에 따라 탈착될 수 있다.

[0061] 나아가, 자성 입자는 광학적으로 계수 가능하며, 비특이적 자가 조립이 일어나지 않는 크기를 가질 수 있다. 예를 들어, 자성 입자의 입경이 0.1 내지 6.0 μm 인 경우, 제1 항체 또는 제2 항체가 형광 표지 항체가 아니더라도

도, 광학적으로 검출기를 통해 계수될 수 있다. 나아가, 0.1 내지 6.0 μm 의 입경을 갖는 자성 입자는 0.1 μm 이하의 입경을 갖는 자성 입자보다, 비특이적 자가 조립이 일어날 확률이 낮을 수 있다.

- [0062] 자성 입자의 형상은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내에서 롤링 (rolling) 이 가능한 구조라면, 제한되지 않는다.
- [0063] 본 명세서에서 사용되는 용어, "흐름 조절 필러"는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내에서 유체의 분석 시료의 균일한 흐름을 유도하는 모든 구조물을 지칭하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 복수의 흐름 조절 필러는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내부에 배치되어, 유체의 분석 시료가 균일한 이동 패턴을 갖도록 기능할 수 있다. 이때, 흐름 조절 필러는 45 내지 70 μm 의 입경을 가질 수 있고 상부면에 배치될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0064] 본 명세서에서 사용되는 용어, "웰"은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 상부면 또는 하부면에 형성된 구멍을 의미한다. 예를 들어, 복수의 웰은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널에 형성될 수 있다. 이때, 웰은 제2 항체를 포함하고, 하나의 면역 복합체만이 포획되도록, 자성입자보다 1.2 배 내지 2 배 크기의 입경을 가질 수 있다.
- [0065] 한편, 본 명세서에서 사용되는 용어, "포획 필러"는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 상부면 또는 하부면에 형성된 필러로서, 전술한 웰과 유사한 목적으로 이용될 수 있다. 예를 들어, 복수의 포획 필러는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널에 형성될 수 있다. 이때, 각각의 포획 필러 사이에는 제2 항체가 고정되어 있을 수 있고, 각각의 포획 필러는 하나의 면역 복합체만이 포획되도록, 자성입자보다 1.2 배 내지 2 배 크기의 간격으로 배치될 수 있다.
- [0066] 포획 필러는, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩내에 흐름 조절 필러와 그 기능이 상이할 수 있으나,
- [0067] 본 명세서에서 사용되는 용어, "자성 물질"은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 외부에서 칩 내의 자성 입자와 자성을 형성할 수 있는 모든 물질을 의미할 수 있다. 예를 들어, 자성 물질은, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내의 반응 채널의 제1 항원-항체반응을 촉진하거나, 검출 채널에 포획된 면역 복합체를 확인하기 위해 이용되는 검출기에 포함될 수 있다. 구체적으로, 자성 물질은 전류의 흐름에 따라 자기화가 조절되는 전자석 일 수 있고, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩은, 검출기 내에 배치된 두 개의 전자석 사이에 도입될 수 있다. 두 개의 전자석의 자기력이 조절됨에 따라, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내에서는 비특이적 면역 복합체 또는 검출 대상항원과 반응하지 않은 자성 입자들이 위생될 수 있고, 그 결과, 검출 대상항원에 대한 정확도 높은 검출이 가능할 수 있다.
- [0068] 한편, 본 명세서에서 사용되는 용어, "자력 인가부"는 전술한 "자성 물질"과 동일한 의미로서 이용될 수 있다. 예를 들어, 검출기는 또한, 자력 인가부를 포함할 수 있다. 자력 인가부는, 복수의 자성 물질쌍으로 구성되고 유체 분석용 마이크로 칩의 반응 채널에 대응하는 위치에 배치되는 제1 자력 인가부 및 제1 자력 인가부와 상이하고 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널에 대응하는 위치에 배치되는 제2 자력 인가부를 포함할 수 있다. 이때, 자력 인가부들은 반응 채널 또는 검출 채널에 전자력을 인가하는한, 다양한 형태를 가질 수 있다.
- [0069] 본 명세서에서 사용되는 용어, "정량분석"은 물질을 구성하는 양적 관계를 명확하게 하는 분석법을 의미한다. 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 항원의 정량분석 방법이 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩을 이용한, 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에 따르면, 검출 채널에 포획된 자성 입자를 계수함에 따라, 검출 대상항원 검출 및 정량분석이 가능할 수 있다.
- [0070] 본 명세서에서 사용되는 용어, "CMOS 이미지 센서"는 상보성 금속 산화물 반도체 (Complementary Metal Oxide Semiconductor) 의 구조를 가지는 저소비 전력형의 촬상 소자를 의미한다. CMOS 이미지 센서는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩과 함께 이용되는, 검출기에 이용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩이 CMOS 이미지 센서 기반의 검출기에 도입되는 경우, CMOS 이미지 센서에 의해 포획된 면역 복합체가 인식될 수 있다.
- [0072] 이하에서는, 도 1a 내지 1f를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩에 대하여 구체적으로 설명한다.
- [0073] 도 1a은 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 개략적인 평면도이다. 도 1a를 참조하면, 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 은 상부면과 하부면 사이에 형성된 복수의 채널들 (110, 120, 130, 140) 을 형성

할 수 있다. 나아가, 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 내에는 삼투압에 의해 유체가 일 방향으로 이동하도록, 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 측면에 복수의 관통홀 (141) 이 형성될 수 있다. 또한, 관통홀 (141) 은 흐름 유지 채널 (140) 로 분석 시료의 흐름이 충분히 일어날 수 있도록 공기압을 유지시켜 모세관력을 유지한다.

[0074] 복수의 채널들은 투입채널 (110), 반응 채널 (120) 및 검출 채널 (130) 을 포함한다. 구체적으로, 투입 채널 (110) 은 상부면을 관통하는 홀 (112) 를 통해 분석 시료가 투입되도록 구성된다. 반응 채널 (120) 은 투입 채널 (110) 과 유체로 연통하도록 구성된다. 반응 채널 (120) 은 투입 채널 (110) 로부터 유동한 상기 분석 시료와 제1 항원-항체 반응하는 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 를 포함한다. 또한, 반응 채널 (120) 은 투입 채널 (110) 을 형성하는 하부면보다 높은 높이를 갖도록 구성된다. 검출 채널 (130) 은 반응 채널 (120) 과 유체로 연통하도록 구성된다. 검출 채널 (130) 에는 반응 채널 (120) 로부터 유동된 면역 복합체와 제2 항원-항체 반응하는 제2 항체가 고정된다. 또한, 검출 채널 (130) 은 투입 채널 (110) 또는 반응 채널 (120) 보다 긴 길이를 갖고, 좁은 폭을 갖는다.

[0075] 투입 채널 (110) 은 필터 (114) 를 더 포함할 수 있다. 분석 시료 (116) 는 필터 (114) 를 통과하게 되면, 분석 시료 (116) 내에 존재하는 성분들 중, 필터 (114) 보다 크기가 큰 성분들이 제거될 수 있다. 예를 들어, 분석 시료가 혈액인 경우, 혈구는 필터 (114) 를 통해 제거될 수 있다. 그 결과, 항원의 역할을 하는 핵 단백질을 포함하는 혈청 또는 혈장이 투입 채널 (110) 로 이동할 수 있다. 나아가 필터 (114) 는 효과적인 필터링을 위해 1M의 EDTA가 처리된 필터일 수 있다. 한편, 투입 채널 (110) 은 전체 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 의 길이 대하여 15 내지 25 % 길이를 가질 수 있고, 다른 채널들 보다 높은 수용력을 가질 수 있다. 예를 들어, 투입 채널 (110) 은 실질적으로 반응 채널 (120) 에서 반응하는 분석 시료 (116) 의 용량보다 많은 용량을 수용할 수 있도록 구성될 수 있다.

[0076] 반응 채널 (120) 내의 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 는 상부면에 부착되어 있을 수 있다. 한편, 반응 채널 (120) 의 폭은 분석 시료가 투입 채널 (110) 로부터 반응 채널 (120) 로 원활히 이동할 수 있도록, 투입 채널 (110) 보다 좁은 폭을 가질 수 있고, 투입 채널 (110) 에서부터 검출 채널 (130) 까지 점차 감소하는 폭을 가질 수 있다. 또한, 반응 채널 (120) 시작점에서 검출 채널 (130) 로 갈수록 높이가 낮아지는 하부면을 가질 수 있다.

[0077] 검출 채널 (130) 은 복수의 웰 (well) (134) 을 포함하는 복수의 검출부 (132) 포함할 수 있다. 각각의 검출부 (132) 는 검출 채널 (130) 내에서 일련의 간격을 가질 수 있다. 그러나, 이에 제한되지 않고, 검출부 (132) 는 분석 시료의 종류 또는 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 의 이용 목적에 따라 상이한 간격, 영역, 검출부 (132) 내의 웰 (134) 의 수를 갖도록 다양한 형태를 가질 수 있다. 한편, 웰 (134) 내에는 제2 항체가 고정되어 있어, 반응 채널 (120) 로부터 유동된 면역 복합체와 제2 항원-항체반응을 함으로써, 면역 복합체를 포획할 수 있다. 한편, 검출 채널 (130) 은 전체 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 의 길이 대하여 40 내지 60 % 길이를 가질 수 있어, 다른 채널들 보다 긴 길이를 가질 수 있다.

[0078] 한편, 반응 채널 (120) 및 검출 채널 (130) 에서 실질적으로 반응하는, 반응 용량 이외의 추가적인 분석 시료 (116) 가 투입될 경우, 검출 채널 (130) 을 통과한 분석 시료 (116) 는 흐름 유지 채널 (140) 로 이동할 수 있다. 그 결과, 흐름 유지 채널 (140) 내에 형성된 관통홀 (141) 에 의해 형성된 공기압은 분석 시료 (116) 의 흐름을 유지시킬 수 있다. 이에 따라, 분석 시료 (116) 는 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 내에서 모든 반응이 끝날 때 까지, 충분한 흐름을 유지할 수 있다. 나아가, 흐름 유지 채널 (140) 내의 분석 시료 (116) 의 지속적인 흐름에 따라, 반응 채널 (120) 에서 형성된 면역 복합체는 검출 채널 (130) 로 효과적으로 이동할 수 있다. 또한, 이러한 흐름에 따라, 검출 채널 (130) 내에 형성된 비특이적 면역반응 복합체 또는 면역 복합체를 형성하지 않은 자성 입자들은 위성되어 검출 채널 (130) 밖으로 이동할 수 있다.

[0079] 도 1b 내지 1d는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 개략적인 측면도 및 검출 대상항원의 검출 과정을 설명하기 위한 요부 확대도이다. 도 1e 및 도 1f는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 내의 검출 채널을 예시적으로 도시한 것이다.

[0080] 도 1b를 참조하면, 분석 시료 (116) 는 투입구 (112) 를 통과해 투입 채널 (110) 로 주입될 수 있다. 이때, 분석 시료 (116) 는 선택적으로 용해 처리 후에 투입 채널 (110) 로 주입될 수 있다. 분석 시료 (116) 는 또한, 혈구 (117), 검출 대상항원 (118) 을 포함할 수 있는데, 투입 채널 (110) 내의 필터 (114) 에 의해, 필터 (114) 보다 크기가 큰 혈구 (117) 는 걸러지고, 혈청 또는 혈장 내의 검출 대상항원 (118) 이 반응 채널 (120) 로 유동할 수 있다.

- [0081] 도 1c를 참조하면, 분석 시료 (116) 내의 검출 대상항원 (118) 과 상부면 (160) 에 부착되어 있던 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 가 항원-항체 면역 반응하여 결합된다. 또한, 결합 전후로 제1 항체 복합체는 유체 성분들에 의해 탈착할 수 있다. 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 의 탈착에 있어서, 상부면 (160) 을 포함하는 바디부는 소수성 재질인 것이 바람직할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상부면 (160) 이 BSA (bovine serum albumin) 또는 FBS (fetal bovine serum) 의 소수성 재질을 갖는 경우, 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 와 상부면 (160) 의 접촉면적이 작아져, 용이하게 탈착될 수 있다.
- [0082] 한편, 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 는 구체적으로, 제1 항체 (122 (a)) 와 자성 입자 (122 (b)) 로 구성되어 있다. 이때, 제1 항체 (122 (a)) 는 극미량의 검출 대상항원 (118) 과의 면역 반응의 정확도를 높이기 위해, 단클론 항체일 수 있다. 나아가, 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 는 동결 건조된 상태로 상부면 (160) 에 부착되어 있을 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 반응 채널 (120) 에서는 탈착된 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 와 검출 대상항원 (118) 의 제1 항원-항체 반응이 일어날 수 있다.
- [0083] 바람직하게, 자성 입자 (122 (b)) 의 입경은 0.1 내지 6.0 μm 일 수 있다. 더욱 바람직하게, 자성 입자 (122 (b)) 의 입경은 1.0 내지 4 μm 일 수 있다. 예를 들어, 자성 입자 (122 (b)) 의 입경이 1.0 내지 4 μm 인 경우, 제1 항체 (122 (a)) 가 형광물질이 표지된 항체, 즉 형광 표지 항체가 아니더라도, 광학적으로 검출기를 통해 계수될 수 있다. 나아가 1.0 내지 4 μm 의 입경을 갖는 자성 입자 (122 (b)) 는 1.0 μm 이하의 입경을 갖는 자성 입자 (122 (b)) 보다, 비특이적 자가 조립이 일어날 확률이 낮을 수 있다. 또한, 4 μm 이상의 입경을 갖는 자성 입자 (122 (b)) 의 항원-항체 반응 효율은 1.0 내지 4 μm 의 입경을 갖는 자성 입자 (122 (b)) 보다 낮을 수 있다.
- [0084] 한편, 제1 항원-항체 반응에 있어서, 자성 입자 (122 (b)) 의 표면적에 대하여 1×10^5 배수 내지 4×10^5 배수의 개수로 제1 항체 (122 (a)) 가 부착된 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 를 이용하는 것이, 바람직할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 나아가, 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 내의 반응 채널 (120) 이, 자성 물질을 포함하는 검출기에 도입되는 경우, 제1 항원-항체 반응 효율이 높아질 수 있다. 예를 들어, 검출기 내의 자성 물질에 의해 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 의 분산력이 조절될 수 있고, 그 결과 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 가 스스로 뭉치는 현상이 감소할 수 있다.
- [0085] 나아가, 복수의 채널을 형성하는 상부면 (160) 에는 흐름 조절 필터 (150) 가 형성될 수 있다. 특히 반응 채널 (120) 내에 형성된 흐름 조절 필터 (150) 는 유동하는 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 의 흐름을 물리적으로 조절할 수 있다. 이에 따라, 반응 채널 (120) 내에서는, 제1 항체 (122 (a)) 와 검출 대상항원 (118) 이 면역 반응할 수 있는 충분한 시간이 제공되어, 제1 항원-항체 반응 효율이 높아질 수 있다. 이러한 흐름 조절 필터 (150) 는, 목적에 따라 하부면 (170) 에 부착될 수도 있다. 나아가, 흐름 조절 필터 (150) 의 직경은 50 내지 70 μm 일 수 있다.
- [0086] 도 1d를 참조하면, 반응 채널 (120) 에서 제1 항원-항체 반응에 의해 형성된 면역 복합체 (124) 는 반응 채널 (120) 로부터 검출 채널 (130) 로 유동할 수 있다. 이때, 검출 채널 (130) 에는 제2 항체 (136) 가 고정될 수 있다. 한편, 제2 항체 (136) 는 검출 채널 (130) 내에 형성된 복수의 웰 (134) 내에서 링커를 통해 고정될 수 있다. 구체적으로, 복수의 웰 (134) 은 제2 항체 (136) 와의 제2 항원-항체 반응에 의해 포획된 면역 복합체 (124) 를 포함할 수 있다 (도 1e 참조). 이때, 웰 (134) 의 직경 및 깊이는 자성 입자 (122 (b)) 의 입경, 바람직하게는 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 에 대하여 1.2 내지 2 배의 크기를 가질 수 있다. 예를 들어, 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 에 대하여, 1.2 배 이하의 크기를 갖는 웰 (134) 은 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 를 포획하기에 바람직하지 않을 수 있고, 2 배 이상의 크기를 갖는 웰 (134) 은 2 개의 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 가 들어갈 수 있어, 바람직하지 않을 수 있다. 나아가, 웰 (134) 각각은 5 내지 8 μm 의 간격으로 하부면 (170) 에 배치될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0087] 한편, 검출 채널 (130) 내의 웰 (134) 의 개수는 반응 채널 (110) 의 용량, 분석 시료 (116) 의 농도 또는 분석 시료 (116) 의 해리 상수에 의존적일 수 있다. 구체적으로, 해리 상수는 분석 시료 (116) 내의 검출 대상항원 (118) 과 제1 항체 (122 (a)) 또는 제2 항체 (136) 의 결합 친화도와 연관있을 수 있고, 이에 따라 제2 항체 (136) 를 포함할 수 있는 웰 (136) 의 개수와도 연관있을 수 있다.
- [0088] 예를 들어, 웰 (134) 의 개수는 반응 채널 (110) 의 용량 및 분석 시료 (116) 의 농도 또는 해리 상수에 비례함에 따라, [수학식 1] 로 산출될 수 있다.
- [0090] [수학식 1]

[0091] 웰의 개수 = 반응 채널의 용량 X 분석 시료의 농도 (또는, 분석 시료의 해리 상수) X 6.23×10^{23}

[0093] 이때, 반응 채널 (110) 의 용량은 분석 시료 (116) 의 수용량임에 따라, 투입되는 분석 시료 (116) 의 용량과도 대응할 수 있다. 또한, 아보가드로수의 6.23×10^{23} 은 1몰의 분석 시료 (116) 내의 입자의 수를 고려하여 설정된 수식이다.

[0094] 구체적인 예를 들어, 표 1을 참조했을 때 분석 시료 (116) 의 농도가 100 fM (또는 0.1 pM) 이고, 반응 채널 (110) 의 용량이 1 μ l 일 경우, 검출 채널 (130) 내의 웰 (134) 의 개수는 [수학식 1] 에 따라, 60000개가 바람직할 수 있다. 이와 동일한 100 fM의 분석 시료 (116) 를 이용하고, 반응 채널 (110) 의 용량이 2.5 μ l 일 경우, 웰 (134) 의 개수는 150000개가 바람직할 수 있다. 즉, 웰 (134) 의 개수는 반응 채널 (110) 의 용량에 비례할 수 있다.

표 1

반응 채널의 용량 (μl) / 분석 시료의 농도 (fM)	1	2.5	5	10	100
0.001	1	2	3	6	60
0.01	6	15	30	60	600
0.1	60	150	300	600	6,000
1	600	1,500	3,000	6,000	60,000
10	6,000	15,000	30,000	60,000	600,000
100	60,000	150,000	300,000	600,000	6,000,000
1000	600,000	1,500,000	3,000,000	6,000,000	60,000,000
10000	6,000,000	15,000,000	30,000,000	60,000,000	600,000,000
100000	60,000,000	150,000,000	300,000,000	600,000,000	6,000,000,000
1000000	600,000,000	1,500,000,000	3,000,000,000	6,000,000,000	60,000,000,000
10000000	6,000,000,000	15,000,000,000	30,000,000,000	60,000,000,000	600,000,000,000

[0095] 이에 따라, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 내의 웰 (134) 의 개수는 분석 시료 (116) 의 농도 또는 이의 해리 상수, 반응 채널 (110) 의 용량에 따라 설정될 수 있다.

[0097] 선택적으로, 검출 채널 (130) 의 하부면 (170) 에는 복수의 웰 (134) 대신에, 복수의 포획 필러 (135) 가 형성될 수 있다 (도 1f 참조). 구체적으로, 복수의 포획 필러 (135) 가 면역 복합체 (124) 의 포획을 위해 검출 채널 (130) 내에 형성되는 경우, 각각의 포획 필러 (135) 사이에는 제2 항체가 고정되어 있을 수 있다. 나아가, 각각의 포획 필러 (135) 는 하나의 면역 복합체 (124) 만이 포획되도록, 자성 입자 (122 (b)) 보다, 바람직하게는 면역 복합체 (124) 보다 1.2 배 내지 2 배 크기의 간격으로 배치될 수 있다.

[0098] 제2 항체 (136) 는 검출의 정확도를 높이기 위해, 각각 상이한 항원-특이적 구조를 갖는 항체 (136 (a), 136 (b) 및 136 (c)) 를 포함하는, 다 클론 항체일 수 있다. 나아가, 검출 채널 (130) 내의 제2 항체는 (164) 는 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 이 자성 입자를 끌어당기거나 밀어낼 수 있는 자성 물질을 포함하는 검출기에 도입되는 경우, 자성 물질에 대응하는 위치를 가질 수 있다.

[0099] 검출 채널 (130) 로 유동한 면역 복합체 (124) 는 제2 항체 (136) 와의 제2 항원-항체 반응을 통해, 웰 (134) 내에 포획될 수 있다. 구체적으로, 검출 채널 (130) 에서는 면역 복합체 (124) 내의 검출 대상항원 (118) 과, 검출 대상항원 (118) 에 대하여 특이적인 구조를 갖는 제2 항체 (136) 가 결합함으로써, 면역 복합체 (124) 가 포획될 수 있다. 예를 들어, 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 내의 검출 채널 (130) 이, 자성 물질을 포함하는 검출기에 도입되는 경우, 검출 대상항원 (118) 을 포함하는 면역 복합체 (124) 는 보다 정확하게 웰 (134) 내에 포획될 수 있고, 그 결과 검출 대상항원 (118) 이 검출될 수 있다. 이때, 면역 복합체 (124) 의 검출의 정확도를 높이기 위해서, 제2 항체 (136) 가 부착된 하부면 (170) 에 대응하는, 검출기 내의 자성 물질의 자기장의 세기는, 상부면 (160) 에 대응하는 자성 물질의 자기장의 세기보다 작을 수 있다.

[0101] 이하에서는, 도 2를 참조하여, 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법의 절차를 구체적으로 설명

한다. 이때, 설명의 편의를 위해, 도 1a 내지 1d에서 사용된 도면 부호가 구성 요소들을 지칭하기 위해 사용된다.

- [0102] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법을 이용한, 항원의 정량분석 절차를 도시한 것이다.
- [0103] 도 2를 참조하면, 먼저, 특정 항원의 정량 분석을 위한 분석 시료 (116) 가 준비 된다 (S210). 이때, 분석 시료 (116) 는 유체 시료 일 수 있으며, 바람직하게는 핵 단백질을 포함하는 시료일 수 있다. 선택적으로, 준비 단계 (S210) 에서는 분석 시료 (116) 의 종류에 따라, 용해 처리가 수행될 수 있다. 나아가, 바람직한 분석 시료 (116) 는 세포 용해물, 전혈, 혈장, 혈청, 침, 안구액, 뇌척수액, 땀, 뇨, 젖, 복수액, 활액 및 복막액일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0104] 다음으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 에 준비된 분석 시료 (116) 를 위치 시킨다 (S220). 예를 들어, 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 의 투입구 (112) 에 분석 시료 (116) 를 적가함으로써, 분석 시료 (116) 가 투입 채널 (110) 로 주입될 수 있다.
- [0105] 다음으로, 자성 물질과 같은 자력 인가부 및 CMOS 이미지 센서를 포함하는 검출기에 유체 분석용 마이크로 칩 (110) 을 도입하여, 자력 인가부에 전자력을 인가한다 (S230). 이에 따라, 제1 항원-항체 반응, 제2 항원-항체 반응과 같은, 특이 반응이 일어 난다. 즉, 특이 전자력을 인가하는 단계 (S230) 에서는 도 1a 내지 1d에서 전술한, 반응 채널 (120) 에서의 제1 항원-항체 반응, 검출 채널 (130) 에서의 제2 항원-항체 반응이 일어남에 따라, 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 내의 검출 채널 (130) 에 면역 복합체 (124) 가 포획될 수 있다.
- [0106] 마지막으로, 검출기 내의 CMOS 이미지 센서를 이용하여, 전자력을 인가하는 단계 (S230) 에서 검출 채널 (130) 로 포획된 면역 복합체 (124) 를 계수한다 (S240). 이때, 계수된 면역 복합체 (124) 의 수는, 검출 대상항원 (118) 의 수와 비례할 수 있다. 계수 단계 (S240) 의 결과로, 검출 대상항원 (118) 이 정량분석될 수 있다. 면역 복합체 (124) 의 계수 방식은 획득된 이미지에서 자성 입자를 검출하는 방식으로 구현될 수 있으며, 형광 물질이 부착되지 않은 전술한 크기의 자성 입자를 구분할 수 있는 방식이 채용된다면, 구현을 위한 구체적인 방식은 제한되지 않는다.
- [0107] 이하에서는, 도 3a와 도 3b 내지 도 3g, 도 3h 내지 도 3k를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에 서 이용된, 항원 정량분석 시스템 및 도 2의 전자력을 인가하는 단계 (S230) 와 계수하는 단계 (S240) 를 구체적으로 설명한다. 이때, 설명의 편의를 위해, 도 1a 내지 도 1d 및 도 2에서 사용된 도면 부호가 구성 요소들을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0108] 도 3a는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법을 이용한, 항원 정량분석 시스템의 구성을 도시한 개략적인 분해 사시도이다. 도 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 반응 채널 및 이에 배치된 검출기의 제1 자력 인가부를 도시한 평면도이다. 도 3c 내지 3g는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 반응 채널에 대한 평면도 및 반응 채널 내에서의 검출 대상물질의 검출 과정을 설명하기 위한 요부 확대도이다. 도 3h는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널 및 이에 배치된 검출기의 제2 자력 인가부를 도시한 평면도이다. 도 3i 내지 3k는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널에 대한 측면 시사도 및 검출 채널 내에서의 검출 대상물질의 검출 과정을 설명하기 위한 요부 확대도들이다.
- [0109] 도 3a를 참조하면, 항원 정량분석 시스템 (300) 은 핀홀 어퍼처 (320), 과장 필터 (340), 제1 자력 인가부 (362), 제2 자력 인가부 (364) 및 CMOS 이미지 센서 (370) 를 포함한다.
- [0110] 전자력을 인가하는 단계 (S230) 에서는 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 이 복수의 제1 자력 인가부 (362), 제2 자력 인가부 (364) 사이에 도입될 수 있다. CMOS 이미지 센서 (370) 는 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 과 아래 배치되는 제1 자력 인가부 (362), 제2 자력 인가부 (364) 사이에 배치될 수 있다. 보다 구체적으로, 제1 자력 인가부 (362) 는 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 내의 반응 채널 (120) 에 대응하도록 배치될 수 있고, 제2 자력 인가부 (364) 는 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 내의 검출 채널 (130) 에 대응하도록 배치될 수 있다. 이때, 제1 자력 인가부 (362) 및 제2 자력 인가부 (364) 는 전류의 흐름에 따라 자기력이 용이하게 조절되는 전자석일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0111] 도 3b를 참조하면, 반응 채널 (120) 에 배치된 제1 자력 인가부 (362) 는 코어 자성 물질 (362 (g)) 및 코어 자성 물질 (362 (g)) 을 둘러 싸는 돌기 자성 물질 (362 (a) 내지 362 (f)) 를 포함한다. 그러나, 제1 자력 인가부 (362) 의 구조는 도시된 형태에 제한되는 것은 아니며, 전자력이 선택적으로 인가될 수 있는 다양한 형태

를 가질 수 있다.

[0112] 도 3c 내지 도 3e를 참조하면, 복수의 돌기 자성 물질 쌍 ((362 (a)) 및 362 (d), (362 (b)) 및 362 (e), (362 (c)) 및 362 (f)) 중 하나의 돌기 자성 물질 쌍에 전자력이 인가될 수 있고, 인가된 돌기 자성 물질 쌍과 인접한, 다른 돌기 자성 물질 쌍에 전자력이 인가될 수 있다. 예를 들어, 돌기 자성 물질 쌍 (362 (a) 및 362 (d))에만 전자력이 인가될 수 있다. 그 결과, 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)는 반응 채널 (120) 내에서 돌기 자성 물질 쌍 (362 (a) 및 362 (d)) 사이의 코어 자성 물질 (136 (g))과 대응하는 위치에 일렬로 위치할 수 있다 (도 3c). 그 다음, 돌기 자성 물질 쌍 (362 (a) 및 362 (d))과 인접한 돌기 자성 물질 쌍 (362 (b) 및 362 (e) 또는 362 (c) 및 362 (f))에만 전자력이 인가될 수 있다. 그 결과, 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)는 반응 채널 (120) 내에서 돌기 자성 물질 쌍 (362 (b) 및 362 (e) 또는 362 (c) 및 362 (f)) 사이의 코어 자성 물질 (136 (g))과 대응하는 위치에 일렬로 위치할 수 있다 (도 3d 및 도 3e). 위와 같이 돌기 자성 물질 쌍의 전자력이 순차적으로 조절됨에 따라, 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)는 반응 채널 (120) 내에서 회전할 수 있다. 그 결과, 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)의 분산이 일어나게 되고, 검출 대상항원 (118)과 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)의 제1 항원-항체 반응 효율 또한 높아질 수 있다.

[0113] 도 3f 및 도 3g를 참조하면, 반응 채널 (120)의 상부면 (160) 및 하부면 (170)에 위치하는 복수의 코어 자성 물질 (362 (g))은 전술한 바와 같이, 전류의 흐름에 따라 전자력이 조절되는 전자석일 수 있다. 한편, 반응 채널 (120) 내에서는 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)가 응집될 수 있다 (도 3f). 이때, 상부면 (160) 및 하부면 (170)에 위치하는 복수의 코어 자성 물질 (362 (g)) 모두에 전자력이 인가될 수 있고 (전자석 on), 그 결과 전자력이 상부면 (160) 및 하부면 (170)으로부터 수직하게 작용할 수 있다. 이에 따라, 응집된 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)가 재분산될 수 있다 (도 3g). 그 결과, 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)의 유동이 조절될 수 있고, 검출 대상항원 (118)과 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)의 제1 항원-항체 반응 효율이 높아질 수 있다.

[0114] 도 3h를 참조하면, 검출 채널 (130)에 배치된 제2 자력 인가부 (164)는, 전자력이 검출 채널 (130)의 모든 면에 인가되도록 구성된, 단일 구조의 전자석이 이용될 수 있다. 그러나, 제2 자력 인가부 (364)의 구조는 도시된 형태에 제한되는 것은 아니며, 전자력이 선택적으로 인가될 수 있는 다양한 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 제2 자력 인가부 (364)가 다면체인 경우, 각 모서리에 자력이 집중되는 현상을 방지하기 위한, 자력 조절 원형 구배가 형성될 수도 있다. 이러한 원형 구배가 제2 자력 인가부 (364)에 형성은, 검출 채널 (130)내에서 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)의 균일한 흐름을 유도할 수 있다.

[0115] 도 3i를 참조하면, 제2 항체 (136)가 고정된 하부면 (170)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)에 전자력이 인가 되면 (전자석 on), 자성 입자 (122 (b))를 포함하는 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)와 면역 복합체 (124)는 하부면 (170)의 방향으로 이동할 수 있다. 이때, 하부면 (170)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)의 자기장 세기는 20 내지 32 mT일 수 있다. 하부면 (170)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)의 전자력 인가의 결과로, 면역 복합체 (124)와 제2 항체 (136)의 제2 항원-항체 반응 효율이 높아져, 면역 복합체 (124)는 웰 (134)내에 포획될 수 있다. 한편, 하부면 (170)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)에 대한 전자력 인가는, 웰 (134)내에 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 및 검출 대상항원 (118)의 비특이적 항원-항체 반응에 의해 형성된 비특이적-면역 복합체 (126)가 포획되는 결과를 야기할 수도 있다.

[0116] 도 3j를 참조하면, 도 3i에서 자기력이 인가되었던 하부면 (170)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)는 전자력을 잃게 되고 (전자석 off), 상부면 (160)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)만이 자기력이 인가될 수 있다 (전자석 on). 이때, 상부면 (160)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)의 자기장 세기는 32 내지 39 mT일 수 있다. 상부면 (160)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)의 전자력 인가의 결과로, 검출 대상항원 (118)과 제1 항원-항체 반응이 일어나지 않은 자성 입자-제1 항체 복합체 (122)와 비특이적-면역 복합체 (126)는 상부면 (160)의 방향으로 이동할 수 있다. 이에 따라, 웰 (134)내에는 제2 항체 (136)와의 제2 항원-항체 반응에 의해 포획된 면역 복합체 (124)만이 남게 될 수 있다. 즉, 상부면 (160)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)에 전자력이 인가된 조건에서는, 검출 채널 (130)내에서 자성 입자-제1 항체 복합체 (122), 비특이적-면역 복합체 (126) 및 면역 복합체 (124)가 검출될 수 있다.

[0117] 도 3k를 참조하면, 도 3j에서 자기력이 인가되었던 상부면 (160)에 대응하는 제2 자력 인가부 (364)는 전자력을 잃게 됨에 따라 (전자석 off), 상부면 (160) 및 하부면 (170)에 대응하는 복수의 제2 자력 인가부 (364) 모두 자기력을 잃게 된다 (전자석 off). 그 결과, 상부면 (160)의 방향으로 이동한, 검출 대상항원 (118)과 제1 항원-항체 반응이 일어나지 않은 자성 입자-제1 항체 복합체 (122) 및 비특이적-면역 복합체 (126)는 검출

채널 (130) 을 빠져 나갈 수 있다. 즉, 상부면 (160) 및 하부면 (170) 에 대응하는 제2 자력 인가부 (364) 모두 자기력을 잃게 된 조건에서는, 검출 채널 (130) 내에서 면역 복합체 (124) 만이 검출될 수 있다. 또한, 전술한 바와 같이, 제1 항체 (122 (a)) 및 제2 항체 (136) 가 형광 표지 항체가 아니더라도, 웰 (134) 내에 대응하는 높이에서의 이미지를 획득하고 획득된 이미지 내에서의 면역 복합체 (124) 를 검출함으로써 계수될 수 있고, 이에 의해 검출 대상항원 (118) 의 정량분석이 가능할 수 있다.

[0118] 다음으로, 계수하는 단계 (S240) 에서는 CMOS 이미지 센서 (370) 가 작동함에 따라, 면역 복합체 (124) 의 수가 계수될 수 있다. 구체적으로, 항원 정량분석 시스템 (300) 외부에서 투과된 빛에 따라, 비 동위성 광원 (310) 이 편홀 어퍼처 (320) 로 투과하게 된다. 이때, 편홀 어퍼처 (320) 는 복수의 편홀 (322) 을 포함할 수 있다. 비 동위성 광원 (310) 은 편홀 (322) 을 통과한 후, 공간적 (spatially) 동위성 광원 (330) 으로 전환될 수 있다. 공간적 동위성 광원 (330) 은 파장 필터 (340) 를 통과한 후, 동위성 광원 (350) 으로 전환될 수 있다. 즉, 전자력을 인가하는 단계 (S230) 의 결과로, 포획된 면역 복합체 (134) 를 포함하고 있는 검출 채널 (130) 에 동위성 광원 (350) 이 조사될 수 있다. 이때, 웰 (134) 은, 면역 복합체 (124) 가 포획되지 않은 웰 (134 (a)) 과 면역 복합체 (124) 가 포획된 웰 (134 (b)) 로 구분될 수 있고, 이러한 웰 (134) 들은 CMOS 이미지 센서 (370) 에 의해, 인식될 수 있다. 즉, CMOS 이미지 센서 (370) 에 의해 관별될 수 있는 면역 복합체 (124) 가 포획된 웰 (134 (b)) 의 수는, 면역 복합체 (124) 의 수와 대응할 수 있다. 그 결과, 면역 복합체 (124) 의 수가 계수됨에 따라, 간접적으로 검출 대상항원 (118) 의 정량분석이 수행될 수 있다.

[0120] 실시예 1: 면역 반응의 정확도가 극대화되는 분석 시료의 유속설정

[0121] 이하에서는, 도 4를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에서, 면역 반응의 정확도가 극대화되는 분석 시료의 유속설정을 위한 평가의 결과를 설명한다.

[0122] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에서, 면역 반응의 정확도가 극대화되는 분석 시료의 유속설정을 위한 실험 결과를 도시한 것이다. 도 4를 참조하면, 75 nL/s 이하의 유속을 갖는 유체의 분석 시료는, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널 내에서, 다수의 비특이적으로 결합한 자성 입자가 검출된다. 한편, 분석 시료의 유속이 75 nL/s 이상으로 증가함에 따라, 비특이적으로 결합한 자성 입자의 수가 감소하는 것으로 나타난다. 나아가, 280 nL/s 이상의 유속을 갖는 경우, 분석 시료는 면역 복합체의 항원-항체 결합을 끊을 수 있는 항력을 가질 수 있다. 이에 따라, 280 nL/s 이상에서는 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널 내에서 포획된 비특이적으로 결합한 자성 입자의 수가 거의 없는 것으로 나타난다.

[0123] 또한, 분석 시료가 280 nL/s 내지 400 nL/s 구간의 유속을 갖는 경우, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 검출 채널의 복수의 웰 또는 포획 필터 내에 포획된 면역 복합체는, 분석 시료의 흐름에 따른 항력을 적게 받아 웰 또는 포획 필터들 사이에서 고정될 수 있다. 한편, 비특이적으로 결합한 자성 입자들 또는 비특이적 면역 복합체들은, 분석 시료의 흐름에 따라 제거될 수 있다.

[0125] 이상의 실시예 1의 결과로, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩은 분석 시료가 가지는 면역 반응력의 차이에 따라, 100 nL/s 내지 500 nL/s 의 유속을 갖도록, 바람직하게 200 nL/s 내지 400 nL/s의 유속을 갖도록, 각각의 구성들이 배치될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩은, 분석 시료가 280 nL/s 내지 400 nL/s의 유속을 갖도록, 채널 내부에 흐름 조절 필터를 포함할 수 있다. 나아가, 분석 시료가 280 nL/s 내지 400 nL/s의 유속을 갖도록, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 바디부를 구성하는 하층면은, 각 채널마다 상이한 높이로 형성될 수 있다.

[0127] 실시예 2: 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에 대한 평가

[0128] 이하에서는, 도 5a 및 5b를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에 대한 평가 결과를 설명한다. 본 평가에서는, 검출 대상항원으로 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질이 설정되었고, 5 가지의 농도로, 5 반복의 실험이 수행되었다. 구체적으로, 평가에 이용된 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질의 5 가지의 농도는, 0 pM, 0.1 pM, 1 pM, 10 pM 및 100 pM 이다.

[0129] 도 5a 및 도 5b는 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법에 대한 평가를 도시한 것이다.

- [0130] 도 5a를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 (100) 의 검출 채널 (130) 의 일부에 대한 이미지들이 도시된다.
- [0131] 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질이 투입되지 않은 검출 채널에서는, 반복실험 별로 각각 9 개, 2 개, 3 개, 2 개 및 15 개의 자성 입자가 관찰되었다. 이의 결과는, 전자석의 자성 조절에 따라 검출 채널을 빠져나가지 못한 자성 입자의 수를 의미할 수 있다.
- [0132] 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질이 0.1 pM의 농도로 투입된 검출 채널 에서는, 반복실험 별로 각각 65 개, 39 개, 74 개, 62 개 및 63 개의 자성 입자가 관찰된다. 또한, 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질이 1 pM의 농도로 투입된 검출 채널에서는, 반복실험 별로 각각 85 개, 123 개, 47 개, 78 개 및 98 개의 자성 입자가 관찰되고, 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질이 10 pM의 농도로 투입된 검출 채널에서는, 반복실험 별로 각각 172 개, 207 개, 258 개, 206 개 및 187 개의 자성 입자가 관찰된다. 마지막으로, 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질이 100 pM의 농도로 투입된 검출 채널에서는, 반복실험 별로 각각 1172 개, 1148 개, 1216 개, 1064 개 및 1087 개의 자성 입자가 관찰된다. 이때, 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질이 0.1 pM, 1 pM, 10 pM 및 100 pM의 농도로 투입된 검출 채널에서 관찰된 면역 복합체를 구성하는 자성 입자 대부분은, 웰 내에 포획된 것으로 나타난다.
- [0133] 도 5b를 참조하면, 투입된 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질의 농도 증가에 따른 자성 입자의 수에 대한 그래프가 도시된다. 그 결과, 인플루엔자 A 바이러스의 핵단백질의 농도가 증가함에 따라, 검출된 자성 입자의 수가 비례하여 증가하는 것으로 나타난다.
- [0135] 이상의 실시예 2의 결과로, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법은, 분석 시료 내에 pM 단위의 극미량 농도로 존재하는 검출 대상항원을 민감도 높게 검출할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩은 자성 물질을 포함하는 검출기에 도입되는 경우, 비특이적 면역 복합체 또는 검출 대상항원과 반응하지 않은 자성 입자들이 위상됨에 따라, 검출 대상항원에 대한 정확도 높은 검출이 가능할 수 있다.
- [0136] 특히, 유체 시료의 주요 구동력인 모세관력과 전자기력은, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩의 균일한 유체이동 패턴을 제공할 수 있다. 그 결과, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩을 제공함으로써, 본 발명은 기존의 유체 분석용 마이크로칩이 가지고 있던, 불균일한 유체이동 패턴에 의해 따른 검출 및 분석에서의 장애 요인들을 극복할 수 있는 효과가 있다.
- [0137] 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 유체 분석용 마이크로 칩 및 본 발명의 다른 실시예에 따른 항원의 정량분석 방법은 형광표지 항체를 이용하지 않아도, 자성 입자의 수를 계수함으로써, 검출 대상항원에 대한 간접적 정량분석을 제공할 수 있는 효과가 있다.
- [0139] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시 예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시 예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시 예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시 예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 그러므로, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

부호의 설명

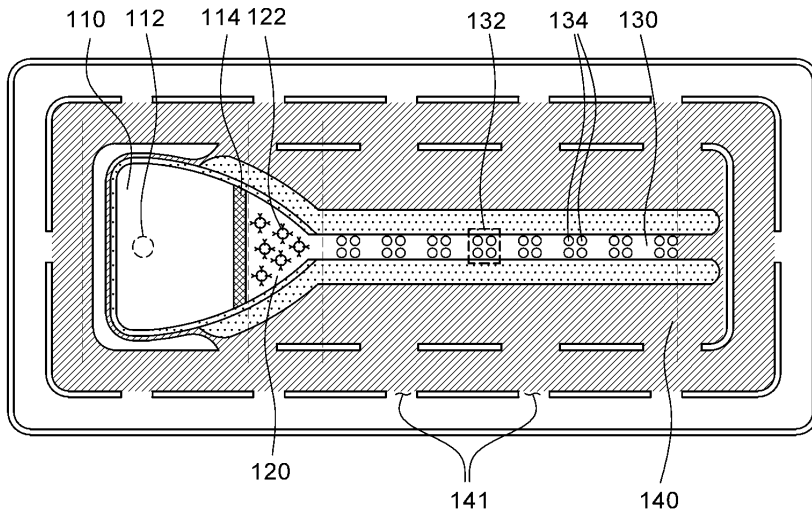
- [0141] 100: 유체 분석용 마이크로 칩
- 110: 투입 채널
- 112: 투입구
- 114: 필터
- 116: 분석 시료
- 117: 혈구
- 118: 검출 대상항원

- 120: 반응 채널
- 122: 자성 입자-제1 항체 복합체
- 122 (a): 제1 항체
- 122 (b): 자성 입자
- 124: 면역 복합체
- 126: 비특이적-면역 복합체
- 130: 검출 채널
- 132: 검출부
- 134: 웰
- 135: 포획 필터
- 136: 제2 항체
- 136 (a) 내지 (b): 각각 상이한 항원-특이적 구조를 갖는 항체
- 140: 흐름 유지 채널
- 141: 관통홀
- 150: 흐름 조절 필터
- 160: 상부면
- 170: 하부면
- S210: 준비하는 단계
- S220: 위치시키는 단계
- S230: 전자력을 인가하는 단계
- S240: 계수하는 단계
- 300: 항원 정량분석 시스템
- 310: 비 동위성 광원
- 320: 핀홀 어퍼처
- 322: 핀홀
- 330: 공간적 동위성 광원
- 340: 파장 필터
- 350: 동위성 광원
- 362: 제1 자력 인가부
- 362 (a) 내지 362 (f): 돌기 자성 물질
- 362 (g): 코어 자성 물질
- 364: 제2 자력 인가부
- 370: CMOS 이미지 센서

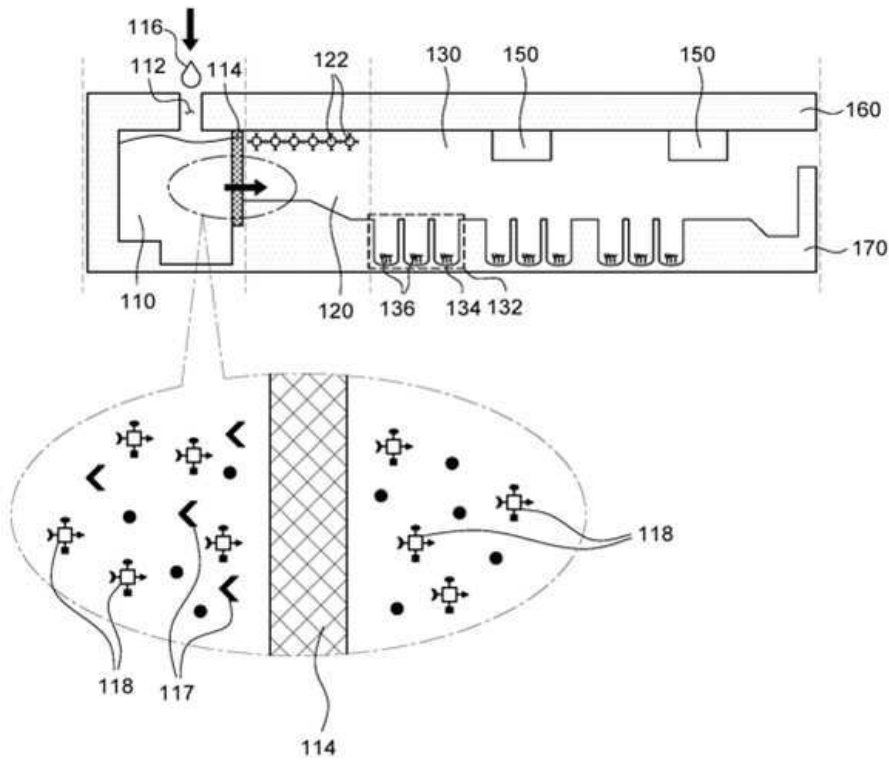
도면

도면1a

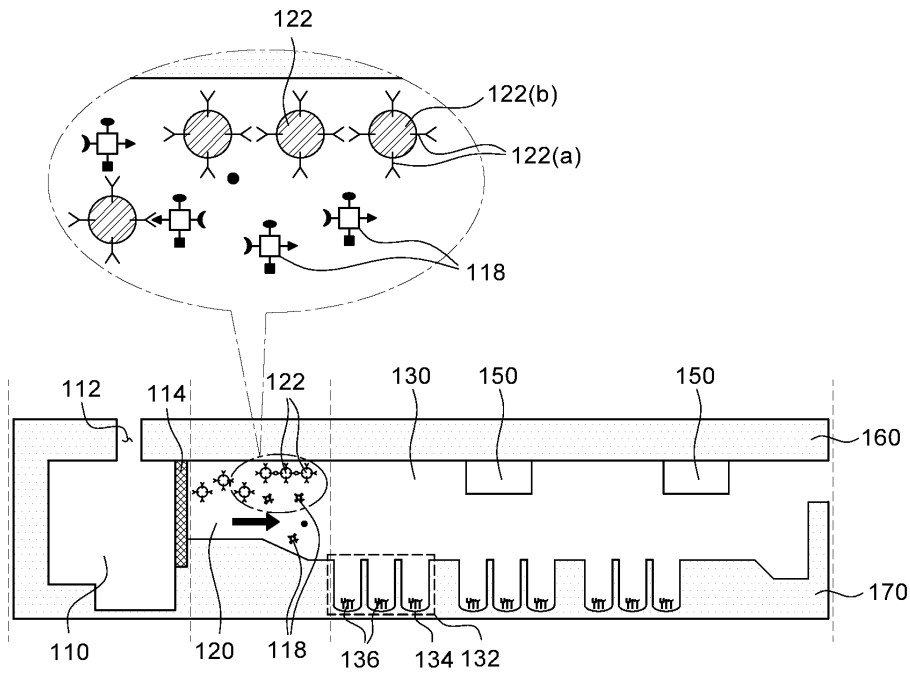
100



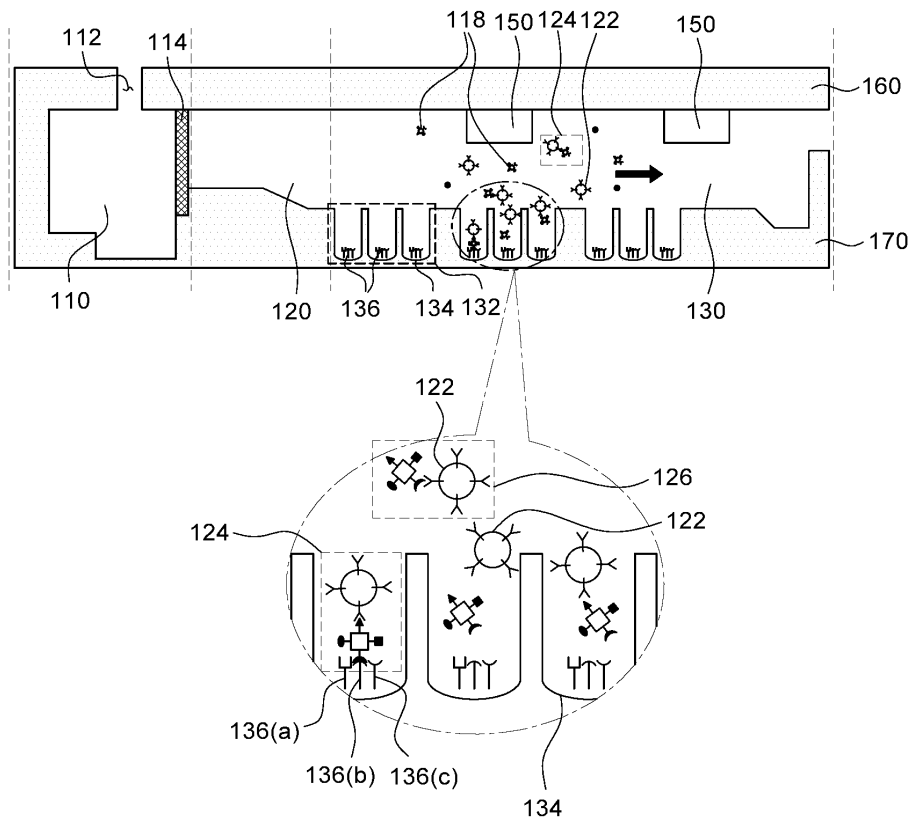
도면1b



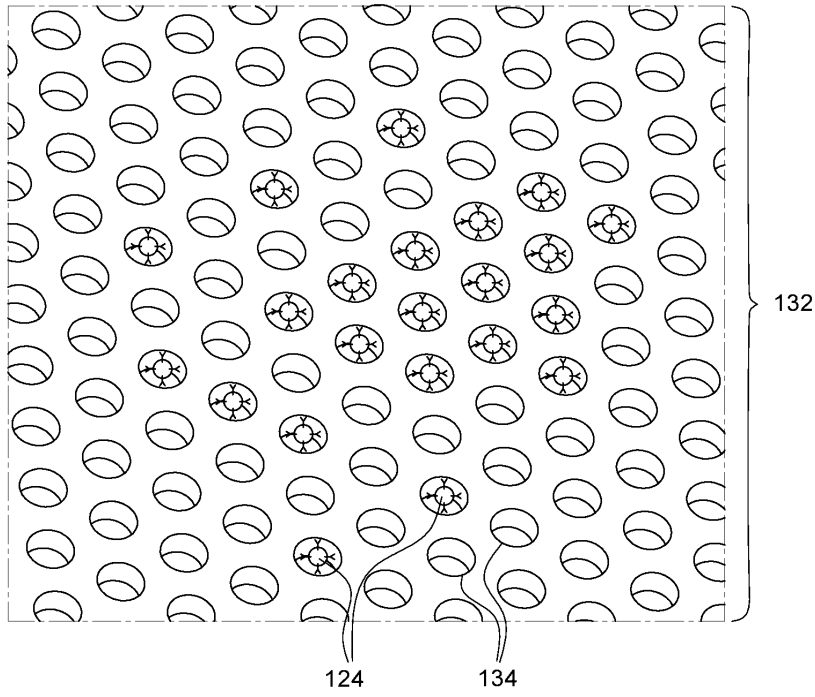
도면1c



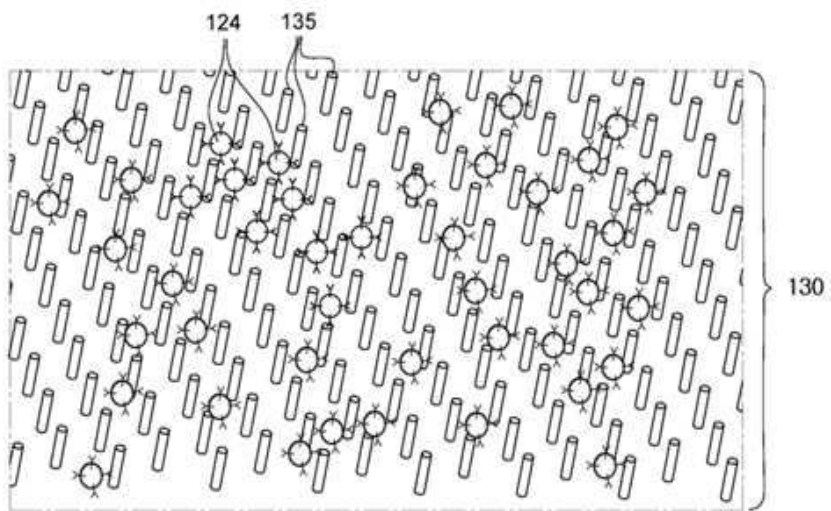
도면1d



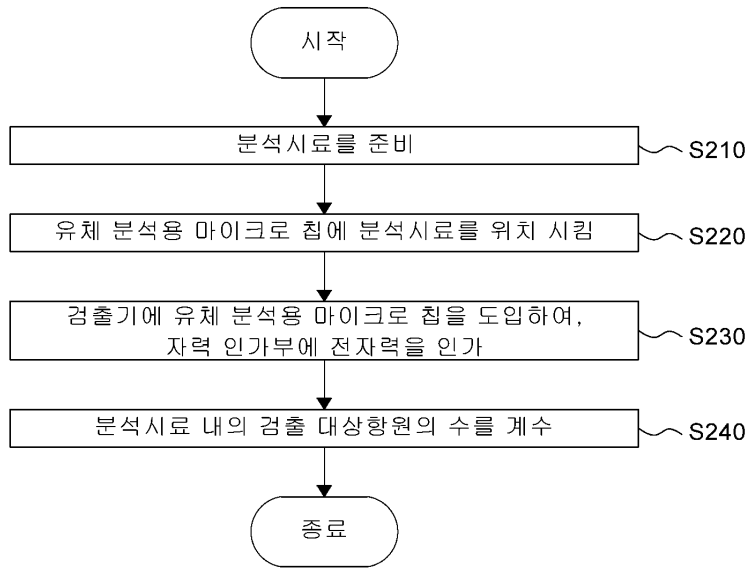
도면1e



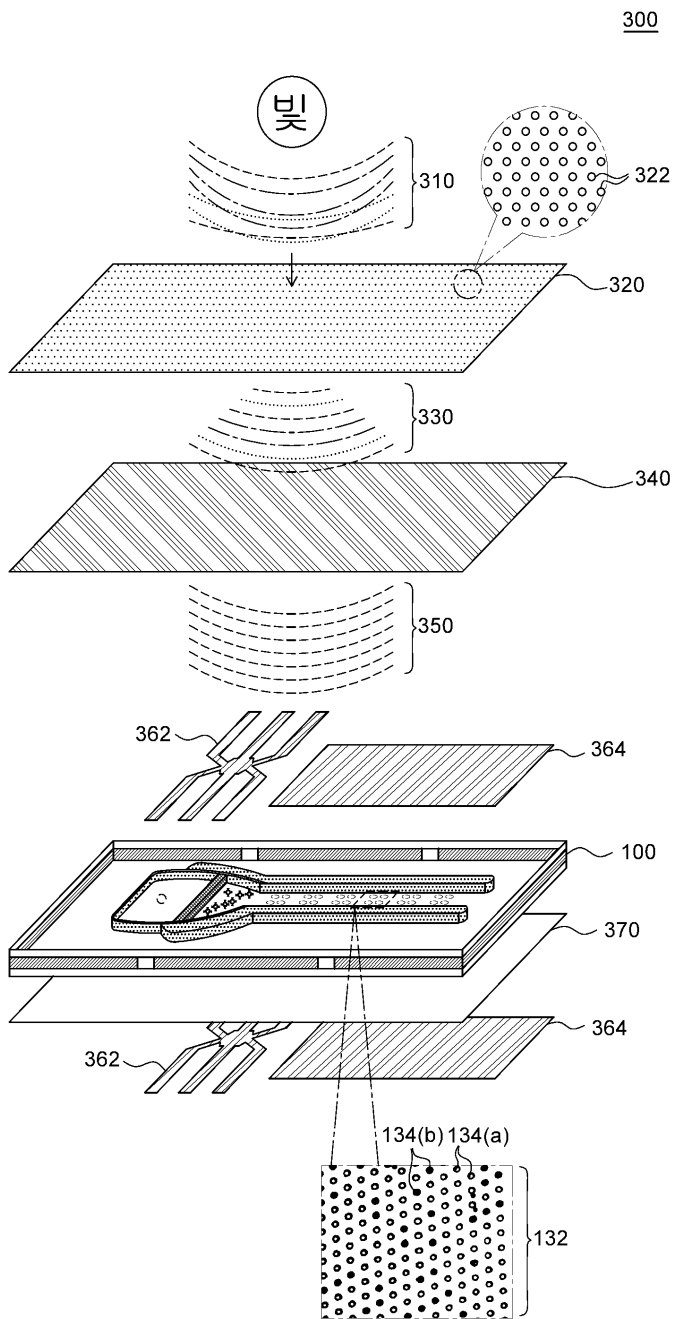
도면1f



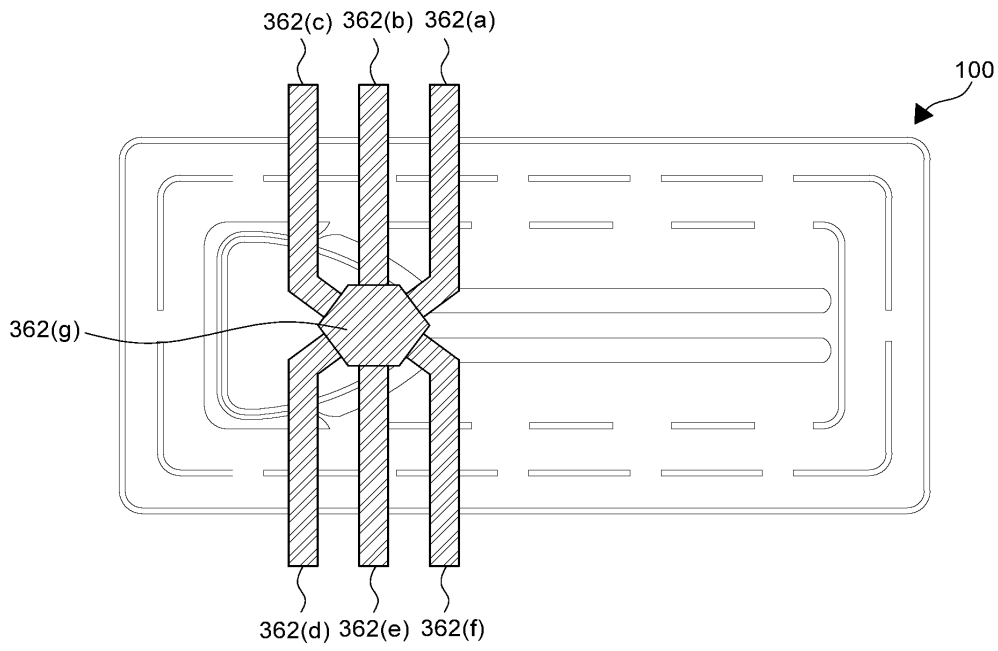
도면2



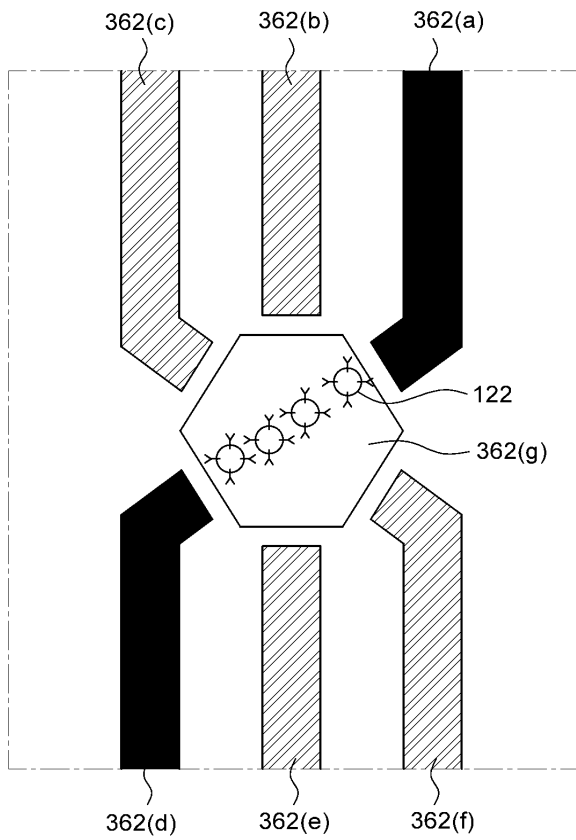
도면3a



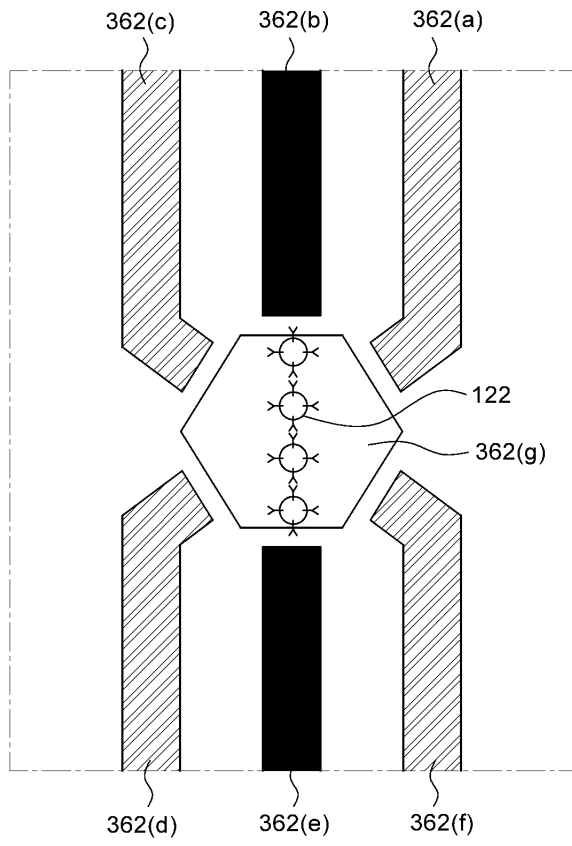
도면3b



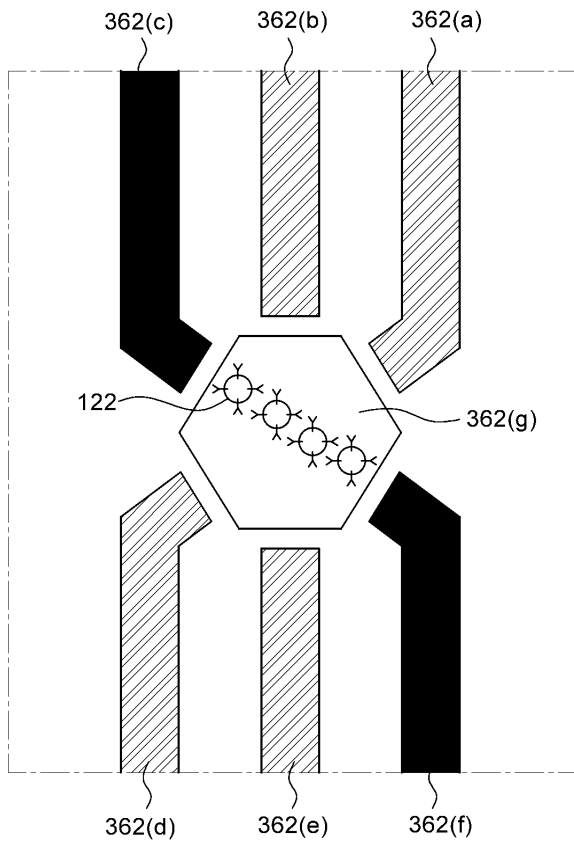
도면3c



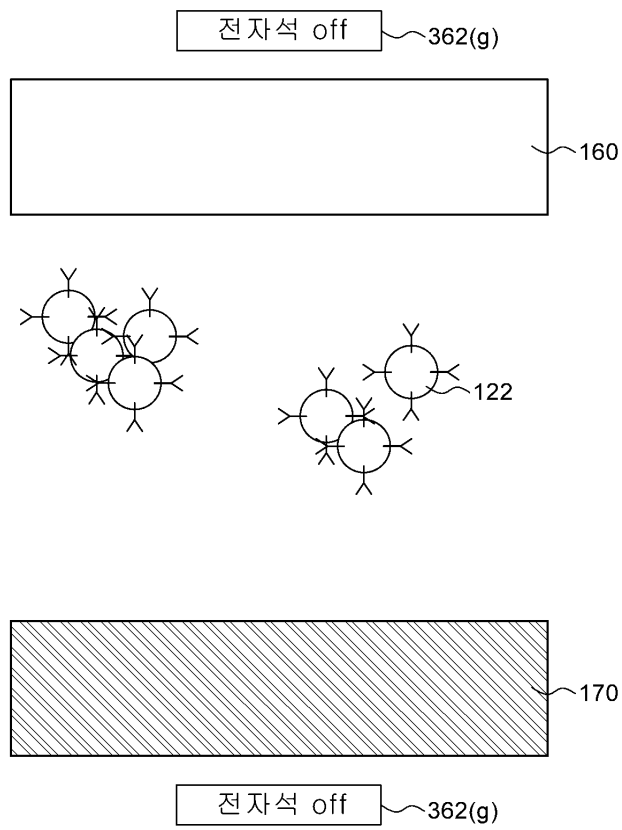
도면3d



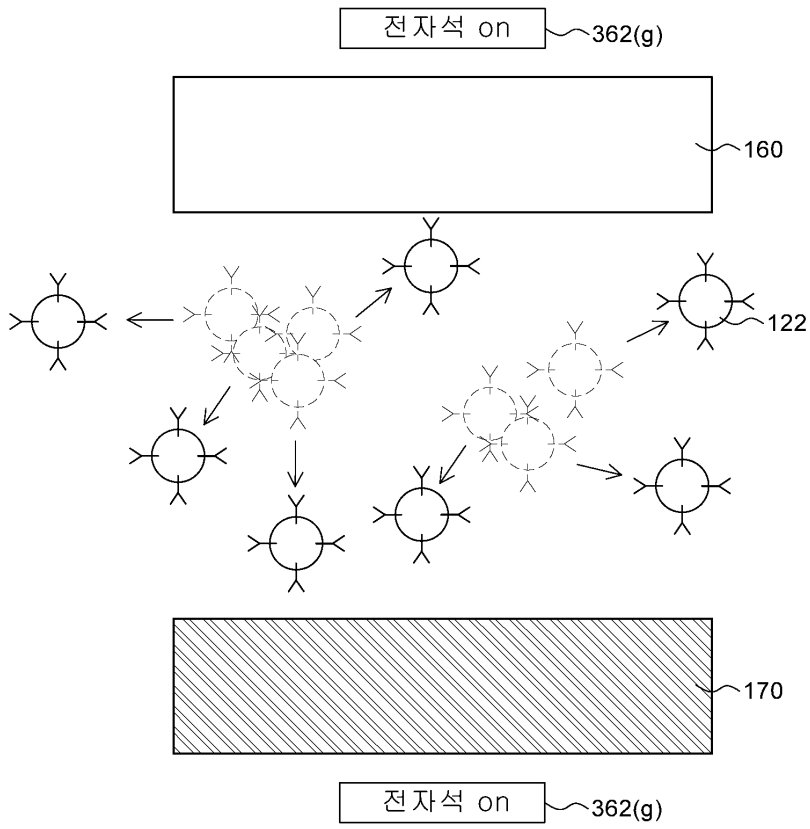
도면3e



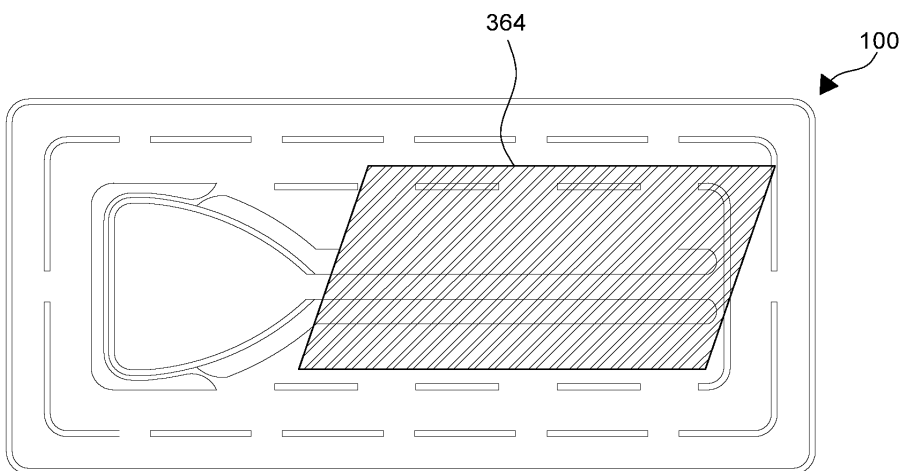
도면3f



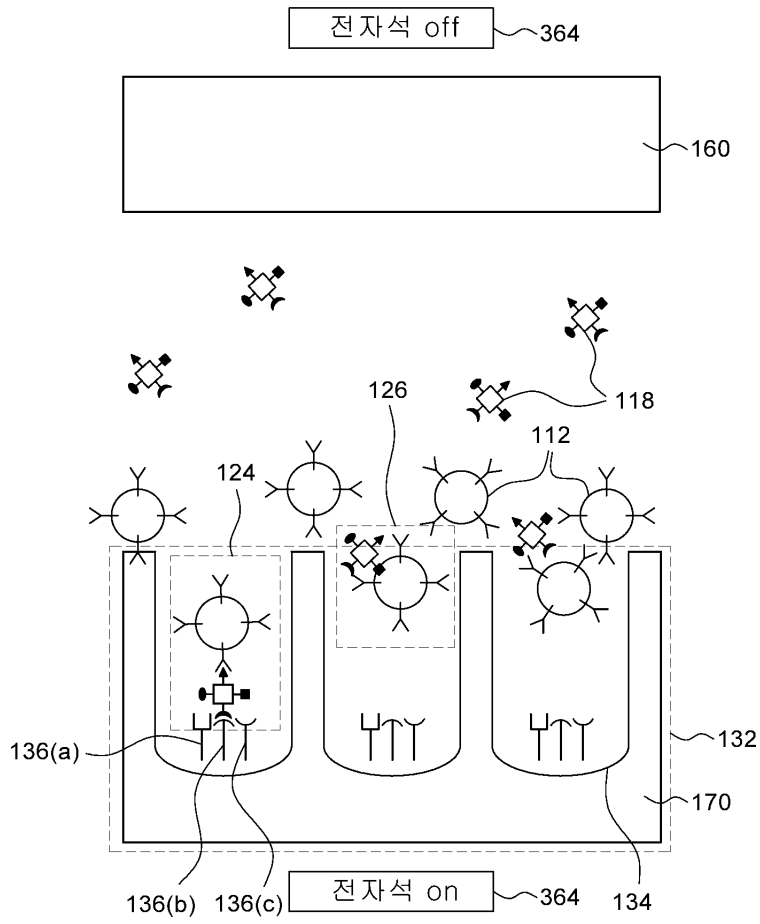
도면3g



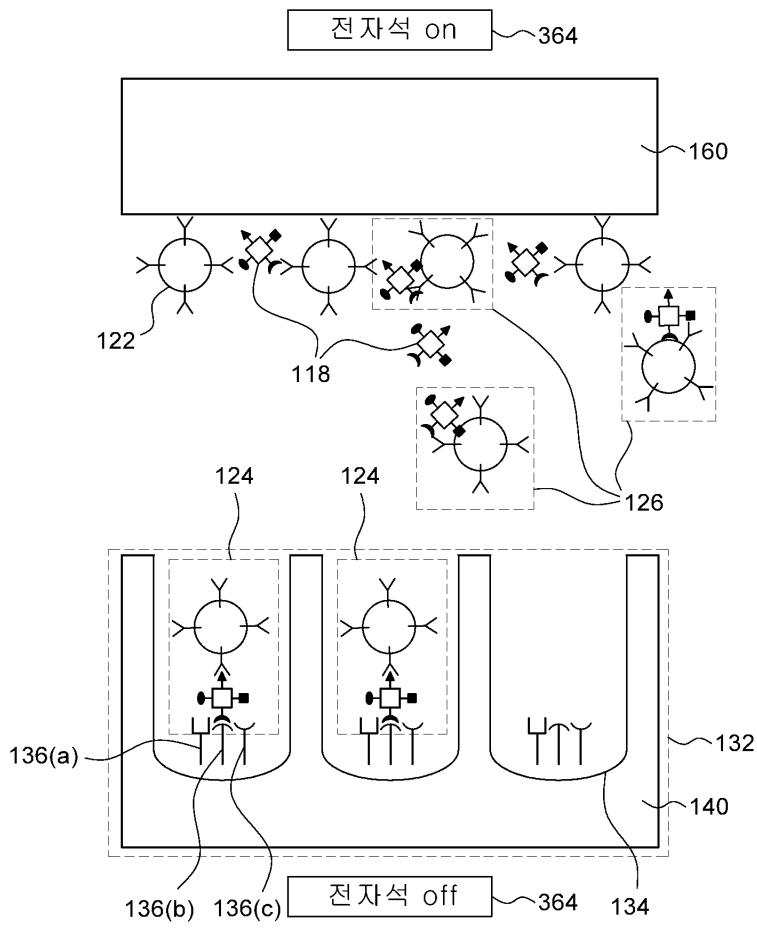
도면3h



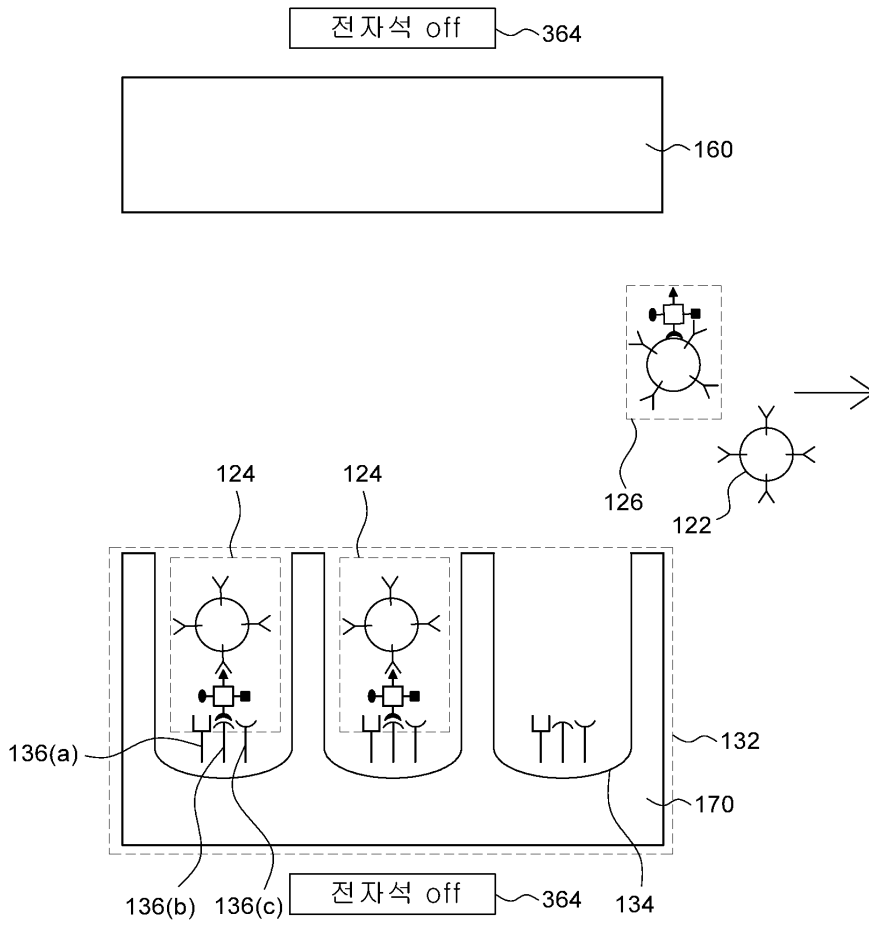
도면3i



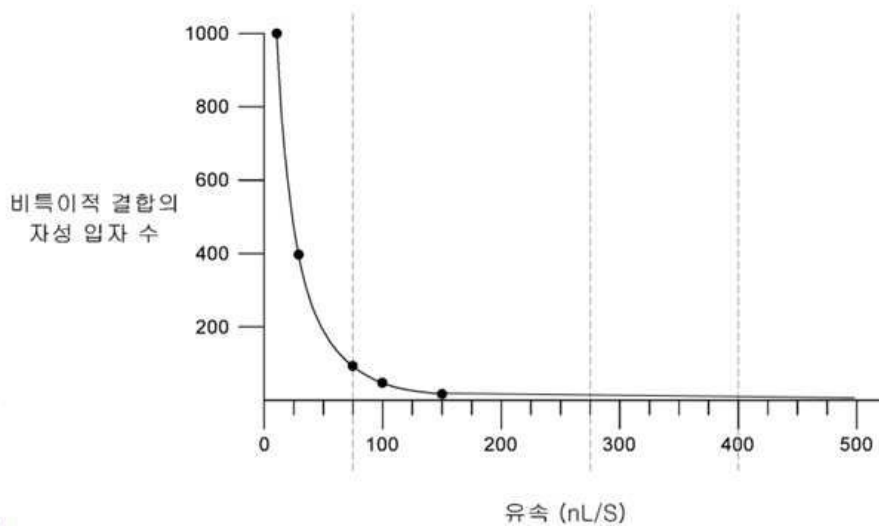
도면3j



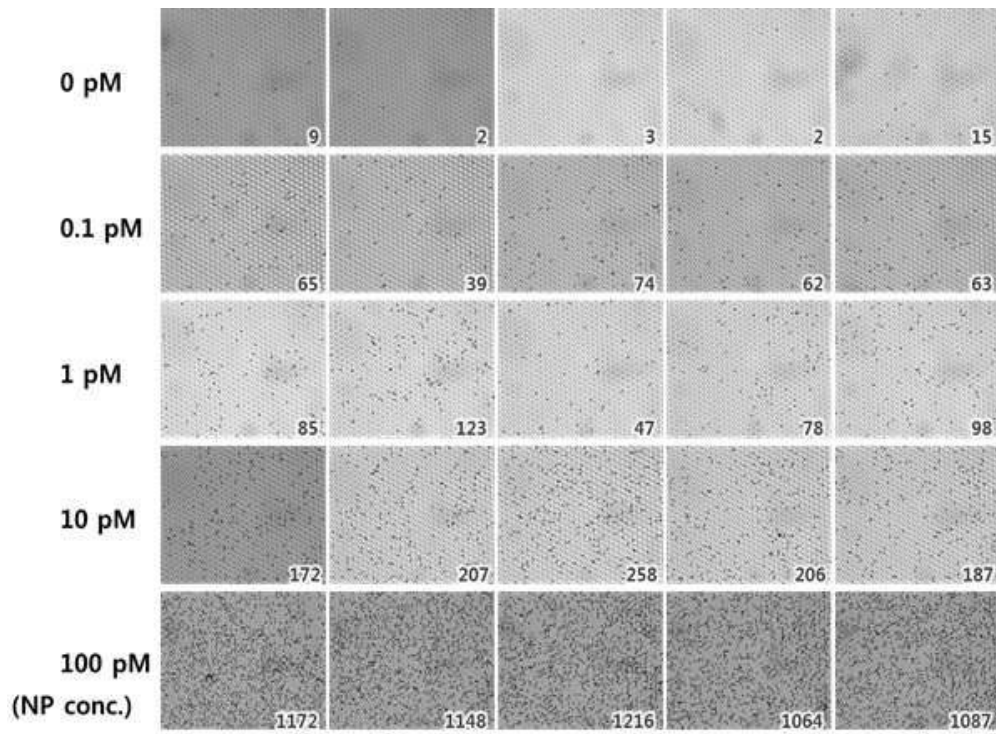
도면3k



도면4



도면5a



도면5b

