



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년03월18일
(11) 등록번호 10-1244285
(24) 등록일자 2013년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B81B 1/00 (2006.01) GO1N 33/48 (2006.01)
GO1N 35/08 (2006.01) B81B 7/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0139102
(22) 출원일자 2011년12월21일
심사청구일자 2011년12월21일
(56) 선행기술조사문헌
US7887753 B2
논문(2011.9)
US6268219 B1
JP2005337415 A

(73) 특허권자
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (공동, 충남대학교)
(72) 발명자
이창수
대전광역시 서구 둔산3동 청솔아파트 6동 1106호
진시형
충청남도 아산시 배방읍 갈매리 배방자이1차아파트 105동 1104호
정현호
충청남도 보령시 명천동 주공2차아파트 206동 1006호
(74) 대리인
특허법인세원

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 정세환

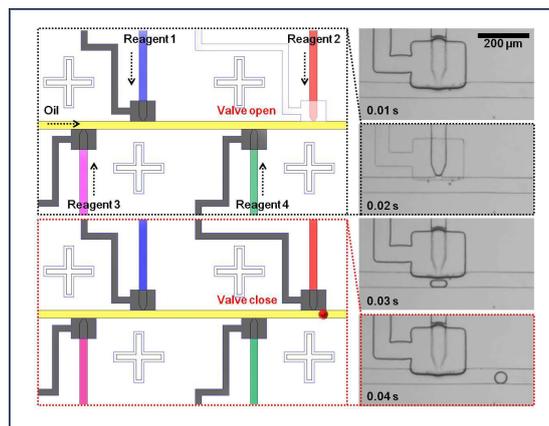
(54) 발명의 명칭 액적 발생용 마이크로 유체칩, 액적 반응용 마이크로 유체칩 및 다중 액적반응 분석장치

(57) 요약

본 발명은 하나의 주채널에 복수의 액적 발생용 채널이 집적되어 복수의 액적을 동시에 형성하는 액적 발생용 마이크로 유체칩, 하나의 주채널에 복수의 액적 반응용 채널이 집적되어, 액적의 트랩, 저장 및 병합을 각 단위 채널 내에서 동시에 수행할 수 있는 액적 반응용 마이크로 유체칩 및 이들이 통합된 다중 액적반응 분석장치를 제공한다.

본 발명의 액적 발생용 마이크로 유체칩, 액적 반응용 마이크로 유체칩 및 이를 결합한 다중 액적반응 분석장치는 다중의 발생 및 반응용 단위 소자들을 고도로 집적한 것으로서, 이를 사용하여 마이크로 액적 기반의 여러 반응들을 한번의 조작으로 실험, 분석하는 것이 가능하게 되었다.

대표도 - 도7



특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

하나의 주채널; 상기 주채널에서 병렬로 분지된 복수의 단위 반응채널들로 이루어진 반응채널 어레이; 상기 단위 반응채널의 일측에 구비되어, 상기 단위 반응채널과는 분리막으로 유로가 분리된 복수의 단위 조작채널로서, 상기 단위 조작채널들 각각은 하나의 유체흐름으로 복수의 단위 반응채널들 내의 유체흐름을 동시에 제어할 수 있도록 배치된 조작채널 어레이;를 구비한 유체칩으로서,

상기 단위 반응채널 각각에 3개의 단위 조작채널이 구비되어, 주채널로부터 첫 번째 조작채널은 액적 트랩용 밸브로 사용되고, 주채널로부터 두 번째 및 세 번째 조작채널은 액적에 과동을 가하는 밸브로 사용되는 것을 특징으로 하는 액적 반응용 마이크로 유체칩.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제3항에 있어서, 두 번째 및 세 번째 조작채널은 서로 연통되어 하나의 유체흐름으로 조작되는 것을 특징으로 하는 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩.

청구항 7

제3항에 있어서, 상기 반응채널의 일부에 유체의 흐름 방향으로 하나 이상의 격벽을 세워 유체의 흐름을 따라 병렬적으로 둘 이상의 유로로 분리되어, 이들 중, 폭이 좁은 유로는 모세관 유로를 형성하고, 폭이 넓은 유로는 반응챔버를 형성하는 것을 특징으로 하는 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩.

청구항 8

제3항에 있어서, 상기 단위 반응채널의 후단이 다시 주채널과 연통되는 것을 특징으로 하는 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩.

청구항 9

하나의 주채널; 상기 주채널에서 병렬로 분지된 복수의 액적 발생용 단위 측면채널들로 구성된 측면채널 어레이; 및 상기 단위 측면채널들 각각에 구비된 복수의 마이크로 밸브채널들로 구성된 밸브채널 어레이;가 구비된 액적 발생용 마이크로 유체칩과,

상기 액적 발생용 마이크로 유체칩의 주채널 후단과 제3항의 액적 반응용 마이크로 유체칩의 주채널 전단이 연결되어 통합된 다중 액적반응 분석장치.

명세서

기술분야

본 발명은 액적발생용 마이크로 유체칩, 액적 반응용 마이크로 유체칩 및 다중 액적반응 분석장치에 관한 것으로

[0001]

로, 보다 상세하게는, 하나의 주채널에 복수의 액적 발생용 채널이 집적되어 복수의 액적을 동시에 형성하는 액적 발생용 마이크로 유체칩, 하나의 주채널에 복수의 액적 반응용 채널이 집적되어, 액적의 트랩, 저장 및 병합을 각 단위 채널 내에서 동시에 수행할 수 있는 액적 반응용 마이크로 유체칩 및 이들이 통합되어 마이크로 액적 기반의 여러 반응들을 한 번의 조작으로 실험, 분석하는 것이 가능한 다중 액적반응 분석장치에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 마이크로 유체기술(Microfluidic)을 이용한 마이크로 액적(Microdroplet) 형성은 다양한 기초연구 및 산업적 응용 분야를 가지고 있다(비특허문헌 1 참조). 기존의 벌크 조건에서의 마이크로 액적 및 입자 제조의 방법은 다분산성의 문제점을 가지고 있었으며, 이는 응용분야를 확대하는데 기술적 제한점으로 작용하고 있었다. 따라서, 이를 해결하기 위해 마이크로 유체 기술을 이용한 단분산성 마이크로 액적 및 입자의 제조기술이 주목을 받게 되었다.
- [0003] 초기에는 단분산성/다기능성 마이크로 입자 제조에 국한되었지만, 최근에는 마이크로-액적 기반의 다양한 생화학적 반응이 가능하게 되어 응용분야가 더욱 넓어지게 되었다. 이러한 마이크로 액적 기반의 반응기는 피코-나노 리터 부피 내에서 수행되어 고감도/고효율의 반응을 수행 할 수 있으며, 단일 개체(DNA, RNA, 단백질, 효소, 세포 등)에 대한 분석이 가능하여 새로운 연구의 장을 개척할 수 있다(비특허문헌 2 및 3 참조). 이러한 마이크로-액적을 미세-유체기술을 이용하여 제작하는 방법은 계면활성제와 서로 섞이지 않는 두 유체의 유속을 조작하여 제작하는 방법으로 마이크로 채널의 구조에 따라 플로우 포커싱(Flow focusing) 법(비특허문헌 4 참조)과 T-정선(T-junction) (비특허문헌 5 참조)법이 있다. 두 유체의 계면장력 및 물리적 특성을 고려하여 오일상이 물상을 전단력에 의해 끊어 주어 오일 내에 물상의 액적이 연속적으로 빠르게 생성된다. 이 방법들은 기능성 단분산성 액적 및 입자를 효과적으로 생성할 수 있는 장점이 있는 반면, 액적을 형성하기 위해 각 유체의 유속들 간에 균형(balance)을 맞추는 과정에서 시료의 손실이 발생하며, 다양한 조성에 대한 액적의 생성 및 유체 조절이 어려워 응용분야의 확대에 제한점을 가지고 있다. 한편, 이렇게 생성한 액적들을 각기 다른 조합으로 병합하면(merging) 액적 기반의 마이크로 반응기를 구현할 수 있다.
- [0004] 현재까지 제시된 방법들을 간략히 살펴보자면, 장치 내의 채널 구조를 변화시킴으로써 서로 다른 액적들의 속도를 다르게 하여 충돌을 유발하여 병합을 유도하는 방법(비특허문헌 6) 참조)이 있고, 채널 내에 흘러가는 두 액적에 레이저, 열, 전기장 등 외부의 자극을 주어 충돌, 또는 액적을 불안정하게 유도하여 병합시키는 방법(비특허문헌 7, 8 및 9 참조)이 있다. 하지만, 레이저와 전기장 등의 외부의 자극을 주어 액적들을 병합시키는 경우엔, 동시에 여러 액적들을 병합시키기는 좋으나 추가적인 고가의 장비가 필요하여 조작을 복잡하게 하는 불편함이 있다는 단점이 계속되고 있다.
- [0005] 종래 기술의 분석에 대한 문제점을 개선할 수 있는 어레이(Array) 시스템이 고안 되었다. 어레이 시스템은 서로 다른 반응을 한번에 비교 분석하기 용이하기 때문에 약물전달 시스템, 세포응답 실험, DNA 마이크로-어레이(micro-array)와 같은 과학적 연구에 사용된다. 크게 정적-어레이(Static array, 비특허문헌 10 및 11 참조)와 동적-어레이(Dynamic array, 비특허문헌 12 및 13 참조)로 구분할 수 있다. 정적-어레이는 생체분자나 화학물질들을 고정화된 고체 지지체에 움직이지 못하게 고정시키는 방법이며, 동적-어레이는 움직일 수 있는 지지체(mobile substrate, eg. micro-bead, micro-plate)에 생체분자나 화학물질을 고정시켜 사용하거나, 마이크로-액적을 사용하여 원하는 샘플을 원하는 지역에 이동시켜 배열을 하게 된다. 이 방법이 정적-어레이 법에 비해 갖는 장점은 첫째로, 마이크로-지지체를 어떻게 스크리닝(Screening)하는가에 따라 융통성 있게 배열을 조작할 수 있다. 둘째로, 액적이나 입자, 세포 등이 교체 가능하기 때문에 장치를 재활용 할 수 있고 더 나아가 장치운영 비용을 절감시킨다. 셋째로, 기존의 평판 표면에서의 반응보다 마이크로-지지체가 더 넓은 표면 면적을 제공함으로써 더 빠른 반응을 가능하게 한다.
- [0006] 어레이 시스템은 고속대량스크리닝(high-throughput screening, HTS)을 위한 기본 기술이며 미세유체기술을 이용하여 액적을 어레이 형태로 배열하여 다양한 효소반응 및 화학반응을 고효율로 분석할 수 있다. 액적을 생성하고 융합시키므로 더욱 다양한 조합의 반응들을 관측할 수 있는데, 액적들을 일정하게 어레이를 함으로서 그 효과를 극대화할 수 있다. 액적 어레이 방법은 미세유체의 흐름 특성을 이용하여 액적을 원하는 위치로 이동 및 저장시키며, 액적이 저장되는 공간을 구조적으로 변화를 주어 단일의 액적이 각각의 저장 공간에 고정되도록 설계가 가능하다. 이를 위해서는 유체의 특성 및 물/오일 상의 계면장력과 트래핑 되는 공간의 크기가 주요하게 영향을 미친다.
- [0007] 현재까지의 기술은 마이크로-액적 및 어레이 시스템 기반의 초소형화 HTS시스템이 개발되어 종래의 기술보다 저

비용/고효율의 분석 시스템을 구축할 수 있었다. 하지만, 단순한 소형화는 단일의 물질에 대한 분석만이 가능하였으며, 다중분석을 위한 소형화 시스템의 구축을 위한 기술적인 한계점이 드러났다.

[0008] 따라서, 액적 기반의 다중분석을 위한 효과적인 마이크로 유체기술 어레이 시스템 개발이 요구된다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) H. Song, D. L. Chen and R. F. Ismagilov, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, 45, 7336.

(비특허문헌 0002) H. A. Stone, A. D. Stroock and A. Ajdari, *Engineering flows in small devices: Microfluidics toward a lab-on-a-chip*, *Annual Review of Fluid Mechanics*, 2004, 36, 381-411.

(비특허문헌 0003) T. M. Squires and S. R. Quake, *Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale*, *Reviews of Modern Physics*, 2005, 77, 977-1026.

(비특허문헌 0004) S. L. Anna, N. Bontoux and H. A. Stone, *Formation of dispersions using focusing in microchannels*, *Applied Physics Letters*, 2003, 82, 364366.

(비특허문헌 0005) P. Garstecki, M. J. Fuerstman, H. A. Stone and G. M. Whitesides, *Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction - scaling and mechanism of break-up*, *Lab on a Chip*, 2006, 6, 437-446.

(비특허문헌 0006) B. J. Jin, Y. W. Kim, Y. Lee and J.Y. Yoo, *Droplet merging in a straight microchannel using droplet size or viscosity difference*, *J. Micromech. Microeng.*, 2010.

(비특허문헌 0007) I. R. Perch-Nielsen, P. J. Rodrigo, C. A. Alonzo, and J. Gl, *Autonomous and 3D real-time multi-beam manipulation in a microfluidic environment*, *Optics Express*, 2006, 14(25), 12199-12205.

(비특허문헌 0008) J. M. K, Th. Henkel, A. Grodrian, Th. Kirner, M. Roth, K. Martin and J. Metze, *Digital reaction technology by micro segmented flow - components, concepts and applications*, *Chemical Engineering Journal*, ,2004, 101, 201-216.

(비특허문헌 0009) K. Ahn, J. Agresti, H. Chong, M. Marquez and D. A. Weitz, *Electrocoalescence of drops synchronized by size-dependent flow in microfluidic channels* *Appl. Phys. Lett.* 88 264105 (2006).

(비특허문헌 0010) W. H. Robinson¹, C. DiGennaro¹, W. Hueber¹, B. B. Haab, M. Kamachi¹, E. J. Dean¹, S. Fournel¹, D. Fong¹, M. C. Genovesi¹, H. E. Neuman de Vegvar¹, K. Skriner, D. L. Hirschberg, R. I. Morris, S. Muller, G. J. Pruijn, W. J. van Venrooij, J. S. Smolen, P. O. Brown, L. Steinman and P. J. Utz, *Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses*, *Nature Medicine*, 2002, 8, 295-301.

(비특허문헌 0011) S. P. Fodor, J. L. Read, M. C. Pirrung, L. Stryer, A. T. Lu and D. Solas, *Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis*, *Science*, 1991 , 251, 767-773.

(비특허문헌 0012) J. R. Rettig and A. Folch, *Large-Scale Single-Cell Trapping And Imaging Using Microwell Arrays*, *Anal. Chem.*, 2005, 77, 5628-5634.

(비특허문헌 0013) W.H. Tan and S. Takeuchi, *A trap-and-release integrated microfluidic system for dynamic microarray applications*, *PNAS*, 2007, 104, 1146-1151.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 하나의 주채널에 복수의 액적 발생용 채널이 집적되어 복수의 액적을 동시에 형성하는 액적 발생용 마이크로 유체칩을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은 하나의 주채널에 복수의 액적 반응용 채널이 집적되어, 액적의 트랩, 저장 및 병합을 각 단위 채널 내에서 동시에 수행할 수 있는 액적 반응용 마이크로 유체칩을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 상기 액적 발생용 마이크로 유체칩과 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩이 통합된 다중 액적반응 분석장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 액적 발생용 마이크로 유체칩은 하나의 주채널; 상기 주채널에서 병렬로 분지된 복수의 액적 발생용 단위 측면채널들로 구성된 측면채널 어레이; 및 상기 단위 측면채널들 각각에 구비된 복수의 마이크로 밸브채널들을 구비한 것이다.

[0014] 상기 단위 측면채널과 밸브채널의 유체흐름은 팽창과 수축이 가능한 분리막으로 분리되어 있는 것이 바람직하다.

[0015] 본 발명의 액적 반응용 마이크로 유체칩은 하나의 주채널; 및 상기 주채널에서 병렬로 분지된 복수의 단위 반응 채널들로 이루어진 반응채널 어레이를 구비한 것이다.

[0016] 상기 단위 반응채널의 일측에 구비되어, 상기 단위 반응채널과는 분리막으로 유로가 분리된 복수의 단위 조작채널로서, 상기 단위 조작채널들 각각은 하나의 유체흐름으로 복수의 단위 반응채널들 내의 유체흐름을 동시에 제어할 수 있도록 배치된 조작채널 어레이를 추가로 구비할 수 있다.

[0017] 상기 단위 반응채널에 각각에 3개의 단위 조작채널이 구비되어, 주채널로부터 첫 번째 조작채널은 액적 트랩용 밸브로 사용되고, 주채널로부터 두 번째 및 세 번째 조작채널은 액적에 파동을 가하는 밸브로 사용되는 것일 수 있다.

[0018] 상기 두 번째 및 세 번째 조작채널은 서로 연통되어 하나의 유체흐름으로 조작될 수 있다.

[0019] 상기 반응채널의 일부에 유체의 흐름 방향으로 하나 이상의 격벽을 세워 유체의 흐름을 따라 병렬적으로 둘 이상의 유로로 분리되어, 이들 중, 폭이 좁은 유로는 모세관 유로를 형성하고, 폭이 넓은 유로는 반응챔버를 형성할 수 있다.

[0020] 상기 단위 반응채널의 후단은 다시 주채널과 연통되도록 구성될 수 있다.

[0021] 본 발명의 다중 액적반응 분석장치는 상기 액적 생성용 마이크로 유체칩의 주채널 후단과, 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩의 주채널 전단이 연결되어 통합된 것이다.

발명의 효과

[0022] 본 발명의 액적 발생용 마이크로 유체칩, 액적 반응용 마이크로 유체칩 및 이를 결합한 다중 액적반응 분석장치는 다중의 발생 및 반응용 단위 소자들을 고도로 집적한 것으로서, 이를 사용하여 마이크로 액적 기반의 여러 반응들을 한 번의 조작으로 실험, 분석하는 것이 가능하게 되었다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도1a는 본 발명의 일 실시형태에 따르는 액적 발생용 마이크로 유체칩에 대한 모식적 분해사시도이고,

도1b는 상기 액적 발생용 마이크로 유체칩에 대한 상면 투시도이고,

도1c는 단위 마이크로 밸브채널(131)의 작동과정을 설명하는 모식도이다.

도2a는 본 발명의 일 실시형태에 따르는 액적 반응용 마이크로 유체칩에 대한 모식적 분해사시도이고,

도2b는 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩에 대한 상면 투시도이고,

도2c는 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩의 조작채널의 동작 과정을 설명하는 모식적 단면도이고,

도2d는 도2b 중, 하나의 단위 반응채널에 대한 확대도이다.

도3은 본 발명의 액적 반응용 마이크로 유체칩의 동작 과정을 설명하는 모식도이다.

도4는 본 발명의 마이크로 유체칩의 제작방법을 설명하는 모식도이다.

도5a는 본 발명의 실시예에서 제작된 액적 발생용 마이크로 유체칩과 액적 반응용 마이크로 유체칩이 연결된 다중 액적반응 분석장치의 채널구성 모식도이고,

도5b는 도5a의 구성을 유체층과 조작층으로 분리하여 도시한 도면이며,

도5c는 상기에서 제작된 액적 발생용 마이크로 유체 칩에 대한 규격을 표시한 도면이고,

도5d는 상기에서 제작된 액적 반응용 마이크로 유체 칩에 대한 규격을 표시한 도면이다.

도6은 본 발명에서 제작된 다중 액적반응 분석장치를 작동하기 위한 시스템 전체 개략도이다.

도7은 본 발명의 액적 발생용 마이크로 유체칩을 이용하여 액적이 생성되는 과정을 촬영하여 시간순으로 배열한 현미경 사진이다.

도8은 본 발명의 액적 반응용 마이크로 유체칩의 각 단위 반응채널에 마이크로 액적이 다중 배치되는 과정을 촬영하여 시간순으로 배열한 현미경 사진이다.

도9는 액적을 병합시키는 원리를 설명하는 모식도와, 액적이 병합되는 순간을 관찰한 현미경 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 이하 도면을 참조하여 본 발명의 마이크로 유체칩을 보다 상세하게 설명한다.
- [0025] 1. 액적 발생용 마이크로 유체칩
- [0026] 도1a는 본 발명의 일 실시 형태에 따른 다른 다른 액적 발생용 마이크로 유체칩에 대한 모식적 분해사시도이고, 도1b는 본 발명에 상기 액적 발생용 마이크로 유체칩에 대한 상면 투시도이다. 도1a 및 도1b를 참조하면, 본 발명의 액적 발생용 마이크로 유체칩(100)은
- [0027] 주채널(110);
- [0028] 상기 주채널(110)에서 병렬로 분지된 복수의 단위 측면채널들(121, 122, 123, 124)로 이루어진 측면채널 어레이(120); 및
- [0029] 상기 단위 측면채널들(121, 122, 123, 124) 각각에 구비된 복수의 단위 마이크로 밸브채널들(131, 132, 133, 134)로 구성된 밸브채널 어레이(130);를 포함한다.
- [0030] 1-1. 주채널(110)
- [0031] 상기 주채널(110)에는 연속상을 구성하는 용매 또는 용액이 공급된다. 상기 연속상은 후술되는 액적을 구성하는 용매 또는 용액과 비상용성인 용매 또는 용액일 수 있다. 주채널(110)의 형상은 관상으로서, 도1a 및 1b에 예시된 것과 같이 연속상의 흐름방향에 직각인 단면의 내부가 직사각형일 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니며, 마이크로 액적을 포함하는 유체의 흐름이 가능한 형상이면 특별하게 제한되지 않는다.
- [0032] 1-2. 측면채널 어레이(120)
- [0033] 한편, 상기 측면채널 어레이(120)는 상기 주채널(110)에서 병렬로 분지된 복수의 액적 발생용 단위 측면채널들(121, 122, 123, 124)로 구성된다. 주채널(110)과 단위 측면채널들이 접하는 각도는 도1에 예시된 것은 "T" 자형으로 직교되는 것이나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니며, 필요에 따라서는 사선으로 배치될 수 있다.
- [0034] 상기 측면채널 어레이(120)로는 상기 주채널(110)로 유입되는 경우 연속상과의 비상용성으로 인하여 분산상으로 전환됨으로써 액적으로 전환되는 용매 또는 용액이 공급된다. 이때, 상기 측면채널 어레이(120)를 구성하는 단위 측면채널들(121, 122, 123, 124)로 공급되고, 액적으로 전환되는 각각의 용매 또는 용액은 동일한 것일 수도 있고 다른 것일 수도 있다. 또한, 도1의 경우 상기 단위 측면채널 어레이(120)가 4개의 단위 측면채널들(121, 122, 123, 124)로 구성된 예가 도시된 것이나 상기 단위 측면채널의 갯수는 이에 한정되지 아니하고 필요에 따라 늘일 수도 또는 줄일 수도 있다. 단위 측면채널의 개수를 늘릴수록 더 다양한 샘플을 흘려 더욱 다양한 조성의 액적들을 형성시킬 수 있다.
- [0035] 단위 도1a 및 도1b에 도시된 바에 따르면 측면채널의 형태/크기는 주채널의 경우와 동일하나 반드시 이에 한정

될 필요는 없다. 다만, 단위 측면채널이 주채널과 만나는 정선(junction) 부위에서 액적의 형성을 용이하게 하기 위하여 도시된 바와 다르게, 그 크기가 단위채널의 다른 부분과 동일하지 않게 변형될 수 있다. 예를 들어 후술하는 도6c에 예시되거나 또는 도8의 현미경 사진에서 관찰될 수 있는 바와 같이 단위 측면채널이 주채널과 만나는 정선 부분에서 좁은 유로를 형성하는 형태로 변형될 수 있다.

[0036] 한편, 측면채널의 형상은 그 형상이 직사각형인 경우 단축의 길이가 10~50 μ m로서, 다만, 도1a에서 상하방향을 종방향, 그와 직각으로 교차하는 방향을 횡방향으로 할 때 종횡비가 1:2를 초과하는 것이 바람직하다. 상기 종횡비가 1:2에 이르지 못하면 밸브의 작동으로 인한 분리막이 수직으로 상승하는데 한계가 있어 측면채널을 완벽하게 막기 어려워진다.

[0037] 1-3. 마이크로 밸브채널 어레이(130)

[0038] 상기 단위 측면채널들(121, 122, 123, 124) 각각에는 복수의 단위 마이크로 밸브채널들(131, 132, 133, 134)이 구비되어 이들은 마이크로 밸브채널 어레이(130)을 구성한다. 도1a 및 도1b에 도시된 것은 마이크로 밸브채널들이 단위 측면채널들의 갯수와 동일하게 하여 1:1로 대응시키도록 제작된 것이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0039] 도1a 및 도1b에 예시된 본 발명의 일 실시 형태에서는 상기 밸브채널들이 단위 측면채널들과 상기 분리막을 사이에 두고 접하는 위치가 모두, 주채널과 상기 단위채널들이 분기되는 정선 부위에 형성된 것이나 그 접하는 위치가 반드시 이에 한정된 것은 아니어서 단위 측면채널의 어느 위치에서라도 상기 밸브채널들이 단위 측면채널들과 접할 수 있다. 뿐만 아니라 각각의 단위 측면채널들에 있어서, 그 접하는 위치가 다르게 구성될 수도 있다.

[0040] 상기 단위 마이크로 밸브채널과 단위 측면채널 사이는 팽창과 수축이 가능한 분리막(140)으로 분리되어, 상기 분리막으로 인하여 유체층, 즉, 주채널(110) 및 측면채널(120)을 흐르는 유체와 조작층, 즉 밸브채널 어레이(130)를 흐르는 유체의 흐름이 분리된다.

[0041] 도1a는 각 채널의 구성을 설명하기 위한 모식적 분해도로서, 실제 제작에 있어서, 상기 분리막(140)은 조작층과 함께 제작되거나 또는 유체층과 함께 제작될 수 있다. 나아가 소재에 있어서도 각층을 형성하는 소재와 분리막을 형성하는 소재가 동일하거나 또는 다른 소재일 수 있다.

[0042] 1-4. 마이크로 밸브채널의 작동

[0043] 도1c는 단위 마이크로 밸브채널(131)의 작동과정을 설명하는 모식도이다. 상기 모식도를 참조하여 설명하면, 분리막(140)은 팽창과 수축이 가능한 소재, 예를 들어, PDMS(polydimethylsiloxane)와 같은 소재이다. 밸브채널(131)에 물과 같은 유체가 채워진다. 단위 밸브채널(131)의 유체에 입력이 가하여지지 않은 상태에(도1c의 a) c 참조)서는 분리막(140)이 정상상태를 유지하여 인접한 측면채널을 흐르는 유체, 즉, 액적으로 전환될 액체의 흐름에 영향을 미치지 않는다. 단위 밸브채널(131)의 유체에 압력이 가하여지면 그 압력으로 분리막이 부풀어 오르게 하고 이것이 측면채널을 닫고 여는, 다이어프램 밸브(diaphragm valve)로서 작동을 한다 (도1c의 b), c) 참조). 상기 밸브채널이 닫히면 주채널과 측면채널의 정선(junction)부분에서 측면채널에 공급되는 용매 또는 용액의 흐름을 끊어 액적을 형성시키게 된다.

[0044] 상기 단위 마이크로 밸브채널들의 작동은 동시에 또는 개별적으로 작동하는 것이 가능하다. 이에 따라 마이크로 밸브채널과 측면채널을 조합하여 작동시키는 경우 원하는 조성의 액적을 생성/조절하는 것이 가능하여 선택적으로 원하는 샘플을 액적으로 자유자재로 형성시킬 수 있다. 또한 단위 측면채널과 단위 밸브채널의 갯수를 늘림으로써, 액적을 형성하는 수용액 샘플의 종류를 무한정 늘릴 수 있어 조성이 다른 복수의 액적을 하나의 장치 내에서 동시에 형성할 수 있다.

[0045] 2. 액적 반응용 마이크로 유체칩

[0046] 도2a는 본 발명의 일 실시형태에 따르는 다른 액적 반응용 마이크로 유체칩에 대한 모식적 분해사시도이고, 도2b는 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩에 대한 상면 투시도이며, 도2c는 도2b의 일부에 대한 확대도이다. 도2a, 도2b 및 도2c를 참조하면, 본 발명의 일 실시 형태에 따르는 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)은,

- [0047] 하나의 주채널(210); 및
- [0048] 상기 주채널(210)에서 병렬로 분지된 복수의 단위 반응채널들(221, 222, 223, 224)로 이루어진 반응채널 어레이(220);가 구비되어 있다.
- [0049] 2-1. 주채널(210)
- [0050] 본 발명의 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)은 하나의 주채널(210)을 갖는다. 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)의 주채널(210)은 액적 발생용 마이크로 유체칩(100)의 주채널(110)의 후단과 연통되어 있고, 그에 따라 상기 주채널(210)로는 연속상과, 액적상태로 존재하는 분산상의 혼합유체가 흐른다. 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)유체의 주채널(210)의 크기와 형상은 액적 발생용 마이크로 유체칩(100)의 주채널(110)과 동일하거나 또는 다를 수 있다. 바람직하게는 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)유체의 주채널(210)의 크기는 액적 발생용 마이크로 유체칩(100)의 주채널(110)에 비하여 1/2 내지 1배의 유로크기를 갖는다. 상기 채널들의 형상이 깊이가 동일한 직사각형인 경우 폭의 비가 상기의 범위를 갖도록 설계될 수 있다. 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)의 주채널(210)의 크기가 작아질수록 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)에서 마이크로 액적들을 마이크로 웰(221-1)에 트랩시키기가 용이하다. 다만, 그 크기가 액적 발생용 마이크로 유체칩(100)의 주채널(110)에 비하여 1/2 미만인 경우에는 트랩된 마이크로 액적들이 모세관 유로(221-5)를 통하여 반응챔버(221-2) 쪽으로로 빠져나갈 가능성이 높아진다.
- [0051] 2-2. 반응채널 어레이(220)
- [0052] 상기 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)에는, 상기 주채널(210)에서 병렬로 분지된 복수의 단위 반응채널들(221, 222, 223, 224...)로 이루어진 반응채널 어레이(220);가 구비되어 있다. 이때, 상기 반응채널 어레이(220)는, 주채널(210)을 따라 흐르는 혼합유체 중에서 분산상으로 존재하는 액적을 유체의 흐름을 따라 순서대로 각 단위 반응채널당 하나씩 트랩, 저장, 병합하는 장소이다. 상기 단위 반응채널은 주채널(210)을 따라 순서대로 병렬적으로 분지된 최소한 2개 이상으로 구성되며, 필요에 따라 늘일 수 있다. 도2a 및 도2b에 예시된 것은 본 발명의 실시예에 따라 제조된 것으로서, 단위 반응채널들이 20개 이상 병렬적으로 배치된 것 중 일부를 표시한 것이나 그 숫자는 필요에 따라 더 늘릴 수 있음은 물론이다.
- [0053] 단위 반응채널의 단면 형상은 직사각형, 타원형 원형 등 모두 가능하며 특별히 제한되지는 않는다. 다만, 후술하는 트랩밸브의 분리막 팽창시 반응 채널 내부의 공간이 협소해져 모세관 유로의 입구를 형성하게 되는데, 경우에 따라 분리막의 팽창으로 인해 반응채널을 완전히 막아 모세관 유로의 입구를 형성시키지 못할 수 있다는 점을 고려하면, 반응채널의 모서리가 존재하는 단면 사각형 형태가 바람직하다.
- [0054] 2-3. 조작채널 어레이(230)
- [0055] 상술한 단위 반응채널들 각각에는 상기 단위 반응채널의 일측에 구비되어, 상기 단위 반응채널과는 분리막(240)으로 유로가 분리된 복수의 단위 조작채널들(232, 232, 233, 234)로서, 상기 단위 조작채널들 각각은 하나의 유체흐름으로 복수의 단위 반응채널 내의 유체흐름을 동시에 제어할 수 있도록 배열된 조작채널 어레이(230)가 추가로 구비되어 있다.
- [0056] 도2a는 각 채널의 구성을 설명하기 위한 모식적 분해도로서, 실제 제작에 있어서, 상기 분리막(240)은 조작층, 즉, 조작채널 어레이와 함께 제작되거나 또는 유체층, 즉, 주채널 및 반응채널 어레이들과 함께 제작될 수 있다. 나아가 소재에 있어서도 각층을 형성하는 소재와 분리막을 형성하는 소재가 동일하거나 또는 다른 소재일 수 있다.
- [0057] 상기 단위 조작채널들은 그들의 내부를 흐르는 유체의 흐름 방향이 상기 단위 반응채널들의 내부를 흐르는 유체의 흐름 방향과 교차되도록 배치된다. 다중 배치의 구조상 상기 채널들의 교차각은 직각을 이루는 것이 바람직하나 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 단위 조작채널들은 그들의 내부를 흐르는 유체의 압력변화에 따라 분리막을 수축/팽창시키고, 그에 따라 단위 반응채널들 내부의 공간을 수축/팽창시켜 모세관 유로를 형성시키는 방법으로 각 채널에 걸리는 유체흐름에 대한 저항을 조절하거나; 또는 상술한 반응채널 내에 존재하는 액적에 물리적 힘을 가함으로써 액적의 병합, 액적에 용해된 물질들의 반응을 유도하는 기능을 한다.

- [0058] 상기 단위 조작채널의 작용을 도2c를 참조하여 설명한다. 도2c는 단위 조작채널의 작동 과정을 설명하는 모식적 단면도이다. 도2c를 참조하면, 단위 조작채널의 유로(231)는 팽창 및 수축이 가능한 분리막(240)을 사이에 두고 반응채널의 유로(221, 222, 223...)와 분리되어 있다. 도시된 것은 상기 조작채널과 측면채널의 유로가 직교하는 형태이나 그 교차각이 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 조작채널 내부로는 주채널 및/또는 액적 발생용 마이크로 유체칩의 측면채널 내를 흐르는 유체와는 다른 유체가 흐르면서 상기 조작채널이 작동한다.
- [0059] 도2c의 a)는 조작채널이 작동하지 않은 상태로서, 상기 조작채널 내부를 흐르는 물 등의 유체에 압력이 가해지지 않는 경우에는 반응채널의 유로가 개방되어 연속상 및/또는 분산상으로 존재하는 액적이 상기 반응채널의 유로를 따라 흐르는 것이 가능하다.
- [0060] 도2c의 b)는 조작채널을 흐르는 유체에 압력이 가해진 경우이다. 이때에는 조작채널과 반응채널 사이의 분리막이 팽창하게 되고, 그에 따라 상기 반응채널의 공간 중 일부가 차단된다. 그 결과 상기 반응채널에 일시적으로 모세관 유로 입구(251)가 형성된다. 이에 따라 액적을 제외한 연속상 만을 반응채널 쪽으로 유도하는 것이 가능하게 된다.
- [0061] 도2c의 c)는 조작채널을 흐르는 유체에 반응채널의 유로를 완전히 폐쇄하기에 충분할 정도로 압력이 가해진 경우이다. 이 경우에는 반응채널 쪽의 유로는 닫히게 되어 연속상과 분산상이 주채널 쪽으로만 흐르게 된다.
- [0062] 한편, 상기 단위 조작채널은 복수개로 구비되어, 반응채널 내의 액적의 트랩, 병합을 조작한다. 예를 들어, 도 2a, 도2b 및 도2d에 도시된 바와 같이, 단위 반응채널에 각각에 3개의 단위 조작채널이 교차하도록 조작채널 어레이를 배치하여, 주채널로부터 가까운 순서로 첫 번째 조작채널은 액적 트랩용 밸브(트랩밸브)로 사용하고, 두 번째 및 세 번째 조작채널은 액적에 파동을 가하는 밸브(파동밸브)로 사용할 수 있다. 이하에서는 둘 이상의 복수의 조작채널이 배치된 경우, 주채널과 반응채널의 정선부분으로부터 주채널로부터 첫 번째 위치하는 조작채널 사이의 반응채널 내 공간(221-1)으로서, 액적을 트랩하는 공간을 `마이크로 웰`이라 하고, 상기 첫 번째 조작채널 이하의 반응채널 내 공간(221-2)으로서, 액적을 저장, 병합하는 기능을 하는 공간을 `반응챔버`라 한다.
- [0063] 이와 같이 상기 조작채널 어레이를 구성하는 단위 조작채널의 수는 목적에 따라 적절하게 조절될 수 있다.
- [0064] 한편, 상기 단위 조작채널은 하나의 유체흐름으로 반응채널 어레이를 구성하는 복수의 단위 반응채널들 내의 유체흐름을 조작하도록 배치되는 것이 바람직하다. 이렇게 배치함으로써, 반응채널 어레이를 구성하는 복수의 또는 모든 단위 반응채널 내에서의 반응, 즉, 액적의 트랩, 저장 및 병합을 동시에 수행할 수 있게 된다.
- [0065] 상기 반응채널의 후단은 채널의 공간 중 일부가 적절한 액적 통과방지 수단으로 폐쇄되어, 반응채널 내에 분산상 상태로 저장된 액적은 통과하지 못하고, 연속상만 통과하도록 구성된다. 도2a, 도2a 및 도2d에 도시된 바와 같이 상기 액적통과 방지 수단으로는 반응채널의 후단에 일정한 간격으로 세운 격벽(221-3)을 사용하고 있으나, 그 수단이 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0066] 도2c의 일부 확대도에 도시된 바와 같이 상기 반응채널의 일부는, 채널 내에 유체의 흐름 방향(이하 `길이방향`)으로 하나 이상의 유로 분리용 수단(221-4), 예를 들어, 또 다른 격벽을 세워 유체의 흐름을 따라 병렬적으로 폭이 다른 둘 이상의 유로로 분리될 수 있다. 이 경우 폭이 좁은 유로(221-5)는 모세관 유로를 형성하고, 폭이 넓은 유로가 반응챔버를 형성하게 된다. 이 경우 폭이 넓은 유로가 형성하는 반응챔버는 상술한 바와 같이 액적을 보관, 병합하는 기능을 한다. 한편, 폭이 좁은 유로가 형성하는 모세관 유로는 액적을 제외한 연속상의 흐름을 통과하게 하여 주채널 보다 반응채널 쪽으로의 저항을 낮추어 액적이 마이크로 웰에 트랩되게 하는 주된 역할을 한다.
- [0067] 도2a, 도2b 및 도2d에 도시된 바는, 마이크로 웰의 후단으로부터 반응챔버 내에 길이방향으로 2개의 격벽을 세워, 중앙의 폭이 넓은 유로는 하나의 반응챔버를 형성하고, 두 개의 폭이 좁은 유로는 모세관 유로를 형성하는 것이나, 다른 형태로 반응챔버와 모세관 유로를 형성하는 것도 가능하다. 또한, 도시된 바와 같이 상기 격벽의 일부를 개방하여 혼합유체 중에서 액적을 제외한 연속상이 원활하게 통과하도록 설계하는 것도 가능하다.
- [0068] 상기 격벽에 의하여 형성된 모세관 유로(221-5)는 직경이 20 μ m 이하인 것이 바람직하다. 여기서 직경이라 함은 상기 유로가 원형일 경우를 대상으로 한 것이고, 상기 모세관 유로가 직각이나 이와 유사한 형태인 경우는 장축 또는 단축이 상술한 범위 내인 것을 말한다. 상기 모세관 유로의 형상이 관형이나 또는 그 유사 형태는 그 폭, 즉, 내경이 위의 범위에 드는 것이면 족하다. 상기 모세관 유로의 직경이 20 μ m를 초과하는 경우에는 반응채널 방향으로의 저항을 줄이는 효과가 있으나, 액적이 모세관 유로를 통하여 빠져나갈 수 있다.

- [0069] 본 발명의 액적 반응용 마이크로 유체칩에 있어서, 주채널과 단위 반응채널들의 배치는, 도2a, 도2b 및 도2d 도
시된 것처럼 상기 단위 반응채널의 후단이 다시 주채널과 연통되도록 구성되는 것이 바람직하다. 즉, 주채널은
연속으로 위치한 단위 반응채널들의 일부를 지난 끝에서 'ㄱ' 형으로 꺾고, 이를 반복하여 주채널을 지그재그형
으로 배치한 다음, 단위 반응채널들의 입구와 출구가 동시에 주채널에 연통되도록 구성한다. 이렇게 배치함으로
써 모세관 유로와 주채널 사이에 걸리는 저항으로 유량을 조절하는 것이 가능하게 되었을 뿐만이 아니라, 좁은
공간에 많은 수의 단위 반응채널을 배치시킬 수 있다는 추가적인 잇점도 있다.
- [0070] 상기 단위 반응채널의 길이에 관하여는 특별한 제한은 없으나 전체 길이가 바람직하게는 1mm 이하, 보다 바람직
하게는 500 μ m 이하이다. 반응채널이 길수록 반응채널의 면적이 넓어져 더 많은 액적을 반응챔버 내에 넣는 것이
가능하나, 이 경우 장치의 크기가 커지기 때문에 여러 가지 반응을 한번에 모니터링하기 어려워진다는 단점이
있다.
- [0071] 2-4. 액적 반응용 마이크로 유체칩의 작동
- [0072] 본 발명의 액적 반응용 마이크로 유체칩의 작동과정을 도3을 참조하여 설명한다. 도3은, 도2에서와 같이 마이크로
로 3개의 단위 조작채널로 형성된 조작채널 어레이를 구비한 액적 반응용 마이크로 유체칩의 작동과정을 설명
하는 모식도이다. 이하에서는 3개의 단위 조작채널을 해당 조작채널이 행하는 기능의 관점에서, 주채널에서 가
까운 순서로 첫 번째의 조작채널을 `트랩밸브`라 하고, 두 번째 및 세 번째의 조작채널을 `과동밸브`라 칭한다.
- [0073] 1) 액적의 트랩
- [0074] 본 발명에서 액적이 반응채널에 포획되는 것을 `트랩` 이라고 부르고, 그 다음 액적이 주채널의 연속상의 흐름
을 따라 그 다음 반응채널 방향으로 이동하는 것을 `바이패스` 라 부른다. 이때의 반응채널 쪽의 유량을 Q1, 주
채널쪽으로 바이패스 현상이 일어나는 쪽의 유량을 Q2라고 정의하여 트랩 현상과 바이패스 현상을 설명한다. 트
랩밸브를, 도3의 a)와 같이 모세관 유로를 형성할 만큼 열어주되, Q1이 Q2보다 큰 수준으로 밸브를 조작하는 경
우, 유체의 흐름은 반응채널 쪽 유량 Q1의 영향을 지배적으로 받는다. 그 결과 액적은 반응채널 쪽으로 이동하
여, 반응채널이 시작하는 위치부터 트랩밸브까지의 공간, 즉, 마이크로 웰에 트랩된다. 마이크로 웰에 트랩된
액적은 모세관 유로를 막아 Q1의 흐름을 억제한다. 이때 트랩밸브 조작은, 액적이 모세관-유로보다 부피가
크고, 액적의 모양을 변화시키는 라플라스 압력보다 낮은 외부 압력 조건에서 조작된다. 하나의 마이크로 웰에
액적이 트랩이 되면 그 액적이 모세관 유로를 일부 폐쇄하게 되므로 마이크로 웰 쪽의 유량 Q1은 Q2보다 작아지
게 되고, 그 이후 액적들로 하여금 주채널 쪽으로 바이패스 되게 한다. 액적들이 바이패스 해서 이동을 하다가
다시 Q1이 Q2보다 큰 경우 다시 트랩현상을 보이고, 마이크로 웰에 하나의 액적이 트랩 되면, 이후의 액적들은
다시 바이패스 하는 절차가 반복된다 (도3의 a).
- [0075] 2) 액적의 저장
- [0076] 이렇게 액적들을 순차적으로 한 마이크로 웰 당 한 개씩 트랩한 다음에는 상기 트랩밸브를 각각의 반응챔버로
이동시킨다. 액적이 트랩된 후 모세관 유로의 입구의 폭을 조정하는 트랩밸브를 완전히 열어주면 각각의 액적들
이 반응챔버들 안으로 Q1의 흐름을 따라 이동하게 된다 (도3의 b).
- [0077] 액적들이 챔버공간 내로 이동하게 되면 다시 트랩밸브를 닫고 빈 마이크로-웰을 형성하게 된다. 이 과정을 저장
단계라 부르며, 액적들을 반응챔버 내로 이동시킴으로써 빈 마이크로 웰을 형성하고, 다시 액적들을 받아들일
준비를 한다(도3의 c). 액적의 트랩과 저장단계를 반복함으로써 2차, 3차, n차 배치, 즉, 다중 트랩이
가능하다. 반응챔버는 다중으로 트랩된 액적들을 모아두는 공간으로서 역할을 하고, 또한, 원하는 수만큼 모아
진 액적들을 반응시키는 공간으로 사용된다. 반응 생성물의 관측 역시 이 챔버들 내에서 이루어지게 된다.
- [0078] 3) 액적들의 병합
- [0079] 챔버 내에 저장시킨 액적들을 반응시키기 위해서는 각 액적들을 병합시켜야 한다. 하지만 챔버들 내의 공간이
넓어 액적들이 조금 떨어져 위치할 수가 있어 자연적으로는 인접한 액적들이 병합되지 않는다. 따라서 본 발명
의 실시예에 따른 마이크로 유체칩에는 도 2 및 도3에서와 같이 두 개의 단위 과동밸브(과동을 주기 위한 목적

의 조작채널)가 추가로 구비되어 있다. 상기 두 개의 단위 파동밸브(조작채널)은 하나의 유로로 연통되어, 하나의 유체흐름으로서 두 개의 파동밸브 내 유체 압력을 동시에 조절할 수 있도록 구성되어 있다. 상기 파동밸브를 온-오프 시킴으로써 분산상의 액적에 파동을 주어, 이것이 액적을 진동시키는 역할을 한다. 또한 상기 파동밸브를 작동할 때, 액적이 부풀어 오르는 밸브의 영향으로 서로 밀려 병합되기도 한다. 이 파동밸브는 전체 어레이 챔버들 아래층에 하나로 연결되어, 각 어레이 챔버 내 액적들을 동시에 병합시켜 반응하게 한다. 즉, 반응이 동시에 진행됨으로써 시간에 따른 반응의 정도를 한 번의 실험으로 분석이 가능하다.

[0080] 3. 다중 액적반응 분석장치

[0081] 본 발명의 다중 액적반응 분석장치는 상술한 액적 발생용 마이크로 유체칩(100)의 주채널(110) 중 유체출구와 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)의 주채널(210) 중 유체입구가 연통되어 완성된다. 이에 의하여 하나의 장치 내에서 복수의 액적을 동시에 생성시키고, 또한 이렇게 생성된 액적을 액적 반응용 마이크로 유체칩(200)의 반응채널 어레이를 구성하는 각 단위 반응채널로 분배, 저장할 수 있게 되었다. 각 반응채널에 어레이 저장된 복수의 액적들은, 상기 반응채널 어레이에 구비된 조작채널(파동밸브)을 동시에 작동시켜, 각 챔버들 내에 저장된 복수의 액적들을 동시에 병합되고 반응하게 된다.

[0082] 이하, 실시예를 통해 더욱 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0083] 1. 미세 유체칩 및 다중 액적반응 분석장치의 제작

[0084] 리소그래피(lithography) 방법으로 본 발명의 액적 발생용 마이크로 유체칩과 액적 반응용 마이크로 유체칩이 연결된 다중 액적반응 분석장치를 동시에 제작하였다. 리소그래피에 관하여는 엉거 등의 참고문헌(M.A. Unger, H.P. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, S.R. Quake, Monolithic Microfabricated Valves and Pumps by Multilayer Soft Lithography, Science, 2000, 288, 113-116.)에 개시된 바를 참조할 수 있다.

[0085] 도4는 본 발명의 마이크로 유체칩의 제작방법을 설명하는 모식도이다. 도4를 참조하여 설명하면 마이크로 유체칩의 채널 패턴은 오토캐드(AutoCAD2008, Autodesk)를 이용하여 유체층(fluidic layer; 액적 발생용 마이크로 유체칩의 주채널과 측면채널 어레이, 액적 반응용 마이크로 유체칩의 반응채널, 모세관 유로)과, 조작층(control layer; 액적 발생용 마이크로 유체칩의 밸브채널 어레이, 액적 반응용 마이크로 유체칩의 반응채널 어레이)을 각각 디자인하여 네가티브형 필름 마스크를 제작하였다. 실리콘 웨이퍼 위에 네가티브형 감광제(SU-8, Microchem Co.)를 고르게 도포한 후, 스핀 코팅하여 20 μ m 높이를 감광제를 올려주었다. 필름 마스크를 통해 UV를 조사하여 채널과 반대 형상을 갖는 마스터 몰드를 제작하였다. 이후, PDMS(Sylgard 184, Dow corning)를 제작된 유체-층의 마스터에 부어준 후 65 $^{\circ}$ C에서 1시간 부분 경화하여 PDMS 몰드를 제작하였다. 조작-층의 PDMS 몰드는 각각의 마스터에 PDMS를 붓고 스핀코팅하여 65 $^{\circ}$ C에서 40분간 부분 경화를 하여 PDMS 몰드를 제작하였다. 이렇게 만들어진 밸브채널과, 조작채널 몰드 위에 유체-층 몰드를 올려 65 $^{\circ}$ C에서 4시간 완전 경화를 한다. 이렇게 만들어진 PDMS 몰드에 유리 기판을 산소 플라즈마 처리를 통해 붙여 미세유체 칩을 제작하였다. 도4에서, 조작층(control layer)을 생성할 때 PDMS 프리 폴리머를 실리콘 마스터 위에 붓고 스핀코팅을 한다. 이때, 스핀코팅의 효과로 30 μ m의 두께로 필름이 형성된다. 채널의 높이는 20 μ m로서 채널을 제외한 천장 부분의 두께는 10m로 제작하였다. 조작층 채널 위에 유체층(fluidic layer) 채널이 오버랩되게 놓임으로서 유체층의 채널과 조작층의 채널 사이에는 막이 형성되며, 이 막은 조작층 채널 바로 위쪽 10 μ m의 두께를 가지고 있는 부분으로 형성된다.

[0086] 도5a는 상기 제작된 본 발명의 액적 발생용 마이크로 유체칩과 액적 반응용 마이크로 유체칩이 연결된 다중 액적반응 분석장치의 채널구성 모식도이고, 도5b는 도5a의 구성중 일부에 대한 확대도로서 각 채널을 유체층(우측: 액적 발생용 마이크로 유체칩의 주채널과 측면채널 어레이, 액적 반응용 마이크로 유체칩의 주채널과 반응채널)과, 조작층(좌측: 액적 발생용 마이크로 유체칩의 밸브채널 어레이, 액적 반응용 마이크로 유체칩의 조작채널 어레이)로 분리하여 확대한 모식도이다.

[0087] 또한, 도5c는 상기에서 제작된 액적 발생용 마이크로 유체 칩에 대한 규격을 표시한 도면이고, 도5d는 액적 반

응용 마이크로 유체 칩에 대한 규격을 표시한 도면이다.

- [0088] 액적 발생용 마이크로 유체칩의 경우 유체층을 구성하는 주채널, 측면채널의 유로 폭을 모두 60 μ m로 제작하였고, 다만, 측면채널의 경우 주채널과 만나는 정선부분에서 측면채널측의 유로폭을 15 μ m로 좁게 제작하였다.
- [0089] 액적 반응용 마이크로 유체칩의 반응채널은 주채널 한 층당 20개의 단위 반응채널을 배치한 다음 마지막 반응채널을 지난 위치에서 주채널의 진행방향을 'ㄱ'형태로 꺾은 다음 각 단위 반응채널의 후단과 연통시키는 방법으로 한줄의 반응채널 어레이를 구성하고, 최초 반응채널의 후단을 지난 주채널을 'ㄷ' 형태로 꺾어 최초 한줄에서와 동일한 방법으로 다시 반응채널 어레이를 구성하는 방식으로 10층을 구성하여 20 x 10 = 200개의 단위 반응채널로 구성된 반응채널 어레이를 배치하였다. 주채널(210)의 유로 폭은 30 μ m, 단위 반응채널 사이의 간격은 260 μ m, 20개의 단위 반응채널이 병렬로 분지된 한줄의 전체 폭은 5.48mm이다. 단위 반응채널의 길이는 420 μ m 이었으며, 장치 내 모든 깊이는 20 μ m로 제작하였다.
- [0090] 기타 상세한 형상 및 치수는 도5c 및 5d에 도시된 바와 같다.
- [0091] 2. 미세 유체칩 및 다중 액적반응 분석장치의 작동
- [0092] 도6은 본 발명에서 제작된 다중 액적반응 분석장치를 작동하기 위한 시스템 전체 개략도이다.
- [0093] 상기 제작된 다중 액적반응 분석장치는 랩뷰 소프트웨어 (Lab view 8.5, National instruments)를 이용하여 자체 프로그래밍하여 컴퓨터로 매뉴얼 혹은 오토매틱으로 조작을 하였다. 이때 각 밸브를 여닫는 것은 자체적으로 조립한 솔레노이드-밸브를 이용하였다. 상기 솔레노이드-밸브는 튜브(Tygon tube, ID 0.020in, OD 0.060in, Saint-gobain PPL Corp.)와 시린지 니들(Niddle, 21G, Becton dickinson)을 연결하여 미세-유체 칩과 연결된다. 솔레노이드-밸브는 또한 질소 가스와 연결이 되어 밸브를 작동시킨다. 질소 가스는 일반 질소를 사용하고, 레귤레이터(GHN-3, CHN-4, Chiyoda)를 사용하여 압력을 조정하였다.
- [0094] 구체적인 작동 과정을 설명한다. 먼저, 질소 가스통에 질소 압력을 조정할 수 있는 레귤레이터가 위치한다. 레귤레이터와 솔레노이드 밸브와 미세유체칩이 서로 연결이 되어 있어, 솔레노이드 밸브를 "on"으로 조작하는 경우 질소가스가 솔레노이드 밸브를 통해서 마이크로 유체칩으로 향하게 되며, 솔레노이드 밸브를 "off"로 조작하는 경우 솔레노이드 밸브가 막힘으로서 질소가스가 차단되어 마이크로 유체칩에 가해졌던 압력이 풀리게 된다. 마이크로 밸브의 경우 솔레노이드 밸브가 "on"으로 조작된 상태에서는 압력이 가해져 유체층의 채널을 막게되고, 연속상, 분산상 (유체를 밀어주는 용도)의 경우 솔레노이드 밸브를 "on"으로 조작하면 압력이 가해져 유체가 흐르게 된다. 상기 솔레노이드 밸브의 "on/off" 조작은 컴퓨터의 랩뷰 프로그램을 이용하여 수행하였다.
- [0095] 마이크로 밸브채널의 조작을 위해서 다른 하나의 방법은 시린지-펌프(Harvard PHD200, harvard apparatus inc.)를 이용하는 것이다. 트랩밸브의 경우, 주사기에 물을 채우고 시린지 펌프를 이용하여 마이크로 칩에 주사할 수 있다. 이때 주입한 물의 부피로 막이 부풀 정도를 알 수 있다.
- [0096] 3. 액적 발생용 마이크로 유체칩을 이용한 마이크로-액적 생성
- [0097] 마이크로 액적을 생성하는 부분은 도5c에서와 같이, 연속상이 흐르는 주채널에 수직으로 수용액 샘플이 흐르는 4개의 측면채널로 4개의 T-정선(junction)의 형태로 제작된 부분이다. 각각의 측면채널에 흐르는 수용액 샘플들은 동일하거나 또는 서로 다른 것일 수 있으며 측면채널과 주 채널이 맞닿는 입구의 아래층에 마이크로 밸브채널을 두어 수용액 샘플의 흐름을 기계적으로 끊어줌으로써 액적을 생성하게 된다. 액적들의 생성순서는 마이크로 밸브를 여닫는 순서와 연관이 있으며, 앞서 설명된 사용한 프로그램으로 조작하였다. 이때 연속상과 수용액 샘플을 밀어주는 힘으로는 질소 압력을 사용하였고, 각각 0.025MPa, 0.025MPa를 사용하였다. 연속 상으로는 0.2%(w/w) span80을 함유하는 미네랄 오일(Mineral oil)을 사용하였고, 수용액 샘플로는 각기 다른 색을 띠는 1%(w/w)식용색소를 함유하는 증류수를 사용하였다.
- [0098] 도7은 본 발명의 액적 발생용 마이크로 유체칩을 이용하여 액적이 생성되는 과정을 촬영하여 시간순으로 배열한 사진이다. 마이크로 유체칩은 광학현미경(Nikon eclipse TE2000-u, Nikon)을 사용하여 관측되며, 흑백 CCD카메라(Cool snap CF, Photometrics)와 이미지 프로그램 (Image pro plus, Media cybernetics)을 이용하여 이미지를 캡처하여 사진을 얻었다.

[0099] 도7을 참조하면, 밸브채널을 흐르는 유체에 압력이 가해지는 순간과 동시에 밸브채널이 닫혀, 측면채널의 유로가 막힌 후 0.01초가 지나면 액적의 발생이 시작되고 0.03초가 지나면 측면채널의 끝단부로부터 측면채널을 통과하는 용매가 액적상태로 전환되어 주채널 내에 존재하는 연속상에 분산된 상태로 연속상의 흐름을 따라 이동하는 것을 확인할 수 있다.

[0100] 4. 액적 반응용 마이크로 유체칩을 이용한 마이크로 액적의 다중 배치

[0101] 1) 마이크로 액적의 다중 배치

[0102] 생성된 마이크로 액적들을 어레이 시키기 위한 부분은 도2a, 도2b, 도2d 및 도5에서와 같이 주채널과; 마이크로 웰, 모세관유로, 반응챔버 챔버를 포함하는 단위 반응채널들이 복수로 배치되어 형성된 반응채널 어레이로 구성되어 있다. 액적들이 배치되는 과정을 이해하기 위해서는 주채널과 마이크로 웰, 모세관 유로의 저항으로부터 발생한 압력강하에 따른 유체역학적 힘을 알아야 한다. 이 유체역학적 힘을 계산하기 위해서 다음의 Darcy-weisbach식이 사용된다 (참고문헌: W.H. Tan and S. Takeuchi, A trap-and-release integrated microfluidic system for dynamic microarray applications, PNAS, 2007, 104, 1146-1151).

$$\Delta P = \frac{fL\rho V^2}{2D} = \frac{C(\alpha)}{32} \cdot \frac{\mu L Q P^2}{A^3}$$

$$C(\alpha) = f \cdot Re = 96(1 - 1.3553\alpha + 1.947\alpha^2 - 1.7012\alpha^3 + 0.9534\alpha^4 - 0.2537\alpha^5)$$

[0103] 상기 식에서, f는 Darcy fraction 인자이고; L은 채널의 길이이며; ρ는 유체의 밀도이고; V는 평균 유속 (= Q/A)이며; D는 수력학적지름 (= 4A/P)이며; Q는 부피유속이고; A는 단면적이며; P는 채널의 둘레이고; Re는 레이놀드수 (= ρVD/μ)이며; μ는 유체점도이고; α는 중형비이다.

[0105] 상기 식을 주채널에서의 압력강하와, 마이크로 웰과 모세관 유로에서의 압력강하 식으로 나타내어 식을 간단히 정리하면 다음과 같다.

$$\frac{Q_1}{Q_2} = \left(\frac{C_2(\alpha_2)}{C_1(\alpha_1)} \right) \cdot \left(\frac{L_2}{L_1} \right) \cdot \left(\frac{P_2}{P_1} \right)^2 \cdot \left(\frac{A_1}{A_2} \right)^3 > 1$$

[0107] 이때, Q1이 Q2보다 크게 되면 마이크로 액적이 마이크로 웰에 트랩이 되고, 마이크로 액적이 마이크로 웰에 배치되어 플러그로서 작용을 할 때 Q2가 Q1 보다 크게 되어 바이패스 하게 된다. 이 과정이 중복되어 장치 내 모든 마이크로 웰에 마이크로액적이 트랩되는 현상을 다중 배치(multiple array)라고 부른다.

[0108] 2) 액적의 저장

[0109] 상기 1)에서 마이크로-액적들이 일차적으로 배치되면, 이 마이크로-액적들을 챔버 어레이로 이동시키게 된다. 도9는 본 발명의 액적 반응용 마이크로 유체칩의 각 단위 반응채널에 마이크로 액적이 다중 배치되는 과정을 촬영하여 시간순으로 배열한 현미경 사진이다. 마이크로 웰과 모세관-유로의 입구를 구성하던 트랩밸브(제1 조작 채널)를 열어주게 되면 배치된 마이크로 액적들이 챔버 어레이로 이동하게 된다. 이후, 트랩밸브를 다시 닫아주게 되면 빈 마이크로 웰이 형성되는데, 이 빈 마이크로 웰에 다시 마이크로 액적들을 어레이 시킬 수 있어 2차, 3차의 다중 배치가 가능하다.

[0110] 5. 챔버 어레이 내에서의 액적들의 병합

[0111] 다중 배치를 통해 챔버 어레이 내에 여러 개의 마이크로 액적들을 원하는 수만 큼 넣을 수 있다. 도9는 액적을 병합시키는 원리를 설명하는 모식도(a)와, 액적이 병합되는 순간을 관찰한 현미경 사진(b)이다.

[0112] 도9를 참조하여 챔버 어레이 내에서의 액적들의 병합과정을 설명하면, 먼저, 마이크로 액적들을 병합시키기 위해 과동밸브(제2 및 제3 조작채널)를 사용한다. 상기 과동밸브를 닫게 되면 바닥의 얇은 PDMS 막이 부풀어오르게 되고 연속상을 밀어내게 된다. 이후, 이 과동밸브를 열게 되면 PDMS막이 초기 상태로 되돌아 가게 되고 밀어

난 연속상이 다시 돌아오게 된다. 이 현상을 이용하여 연속상에 과동을 줄 수 있고, 마이크로-액적들을 진동하게 하여 하나의 큰 마이크로-액적으로 병합시킴으로써 반응을 유도한다. 과동밸브는 챔버 어레이를 구성하는 모든 챔버 에 동시에 작용하게 되므로, 모든 반응을 동시에 할 수 있게 한다.

[0113] 이상에서 본 발명은 기재된 실시예에 대해서만 상세히 기술되었지만, 본 발명의 기술사상 범위 내에서 다양한 변형 및 수정이 가능함은 당업자에게 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속함은 당연한 것이다.

부호의 설명

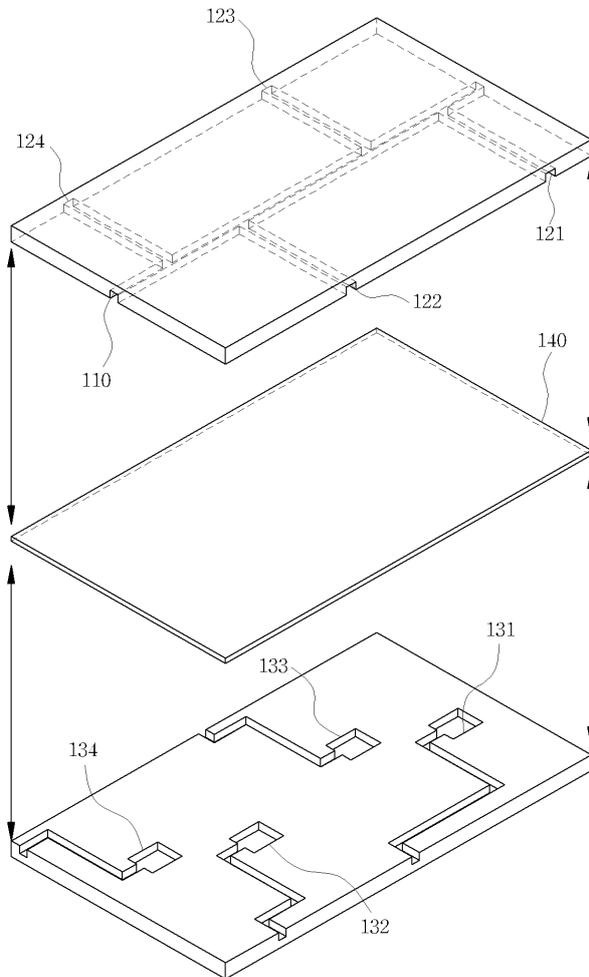
- [0114] 100.. 액적 발생용 마이크로 유체칩
- 110, 210.. 주채널
- 120.. 측면채널 어레이
- 121, 122, 123, 124.. 단위 측면채널들
- 130.. 밸브채널 어레이
- 140, 240.. 분리막
- 131, 132, 133, 134.. 단위 마이크로 밸브채널들
- 200.. 액적 반응용 마이크로 유체칩
- 221, 222, 223, 224.. 단위 반응채널들
- 221-1.. 마이크로웰
- 221-2.. 반응챔버
- 221-3, 221-4.. 격벽
- 221-5.. 모세관유로
- 220.. 반응채널 어레이
- 230.. 조작채널 어레이
- 231, 232, 233, 234.. 단위 조작채널들
- 251.. 모세관 유로 입구

도면

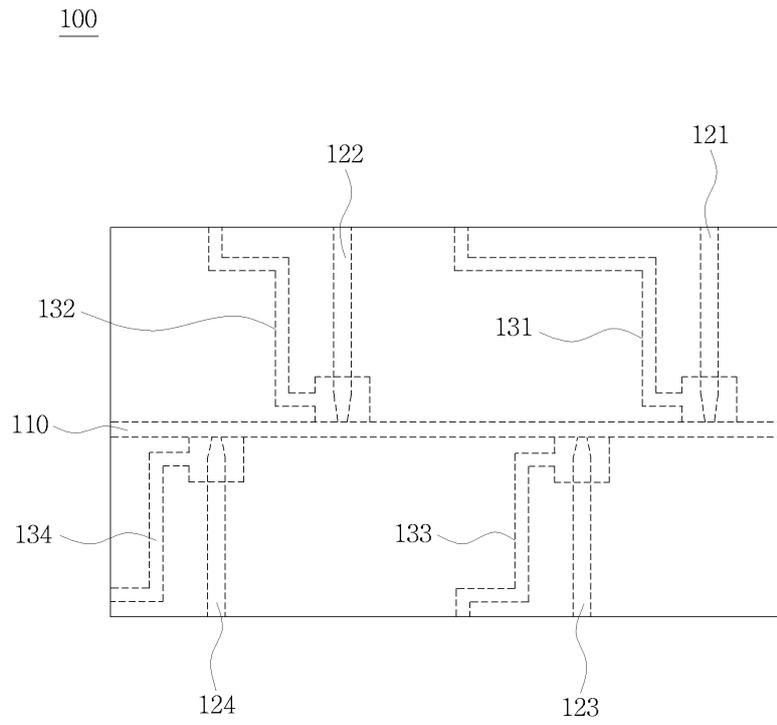
도면1a

120 { 121
122
123
124 } 130 { 131
132
133
134 }

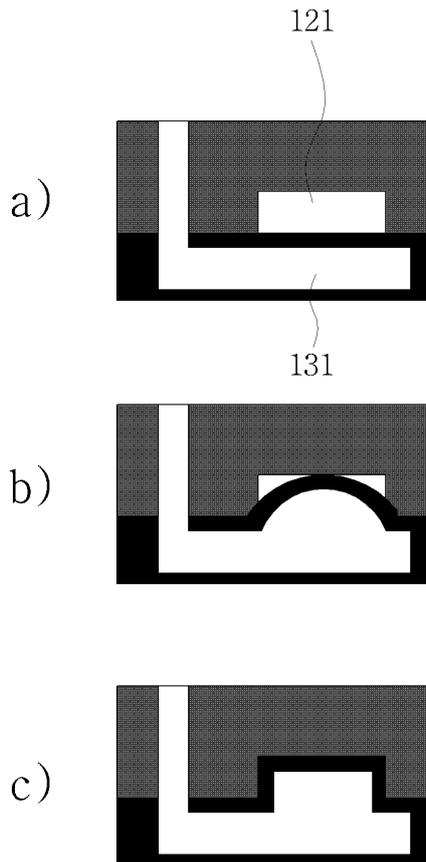
100



도면1b

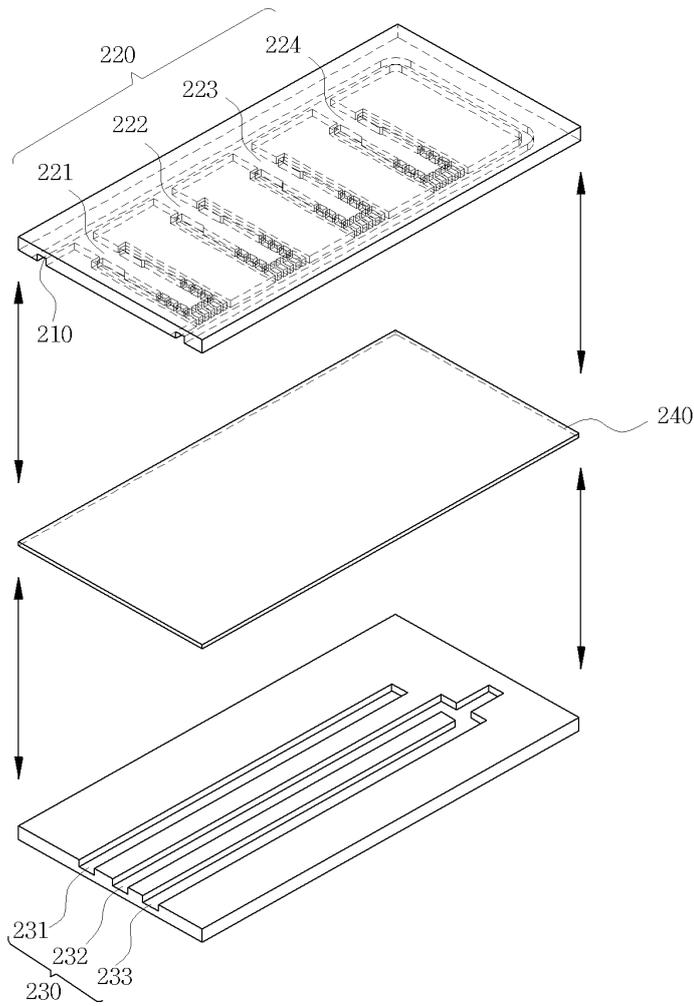


도면1c

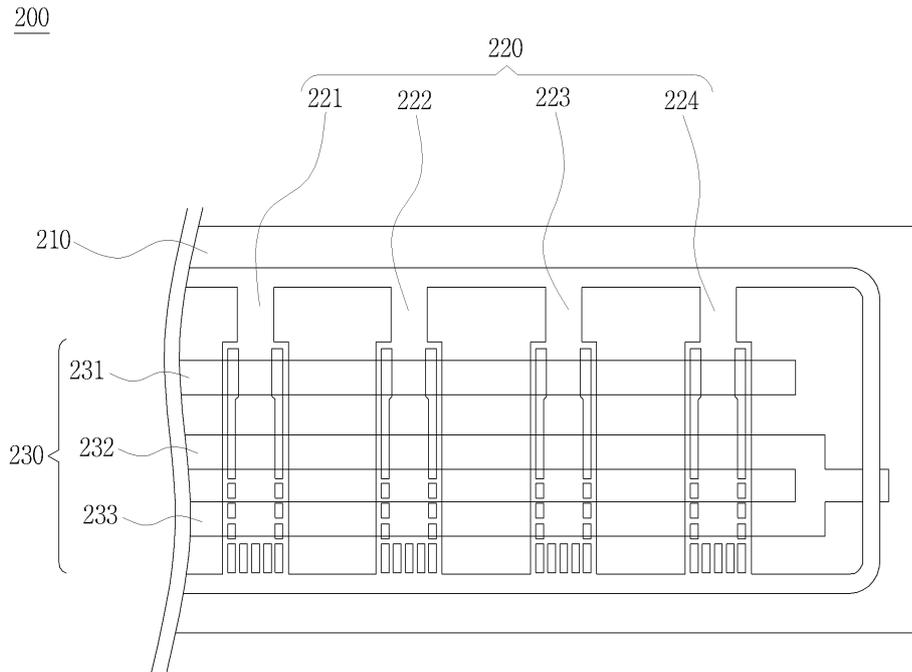


도면2a

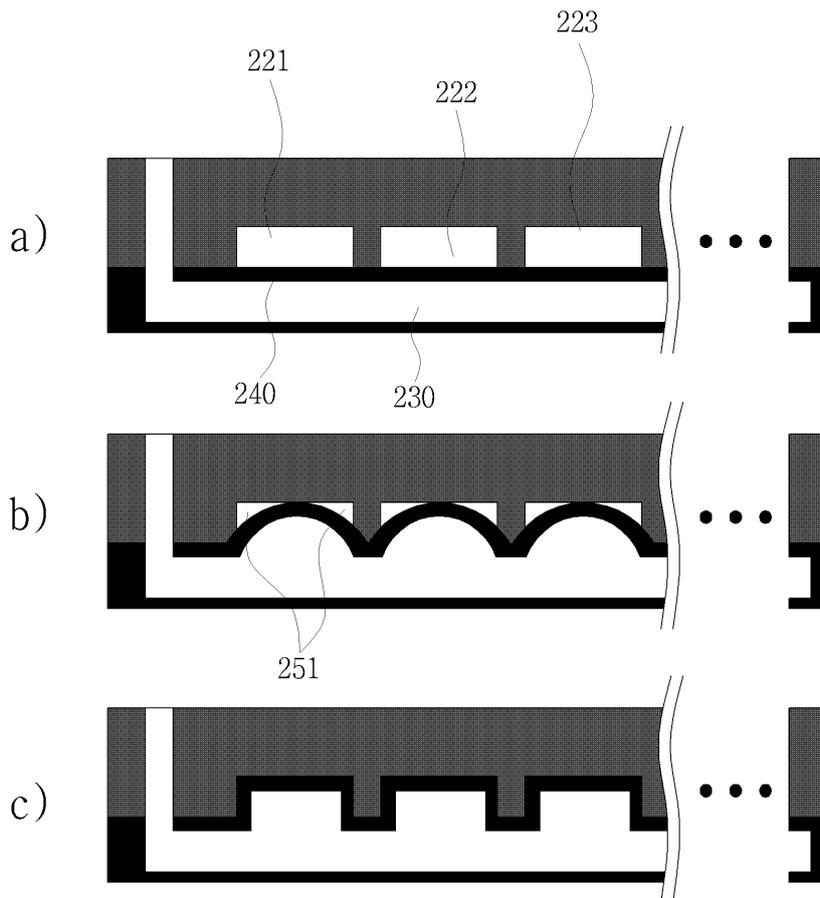
200



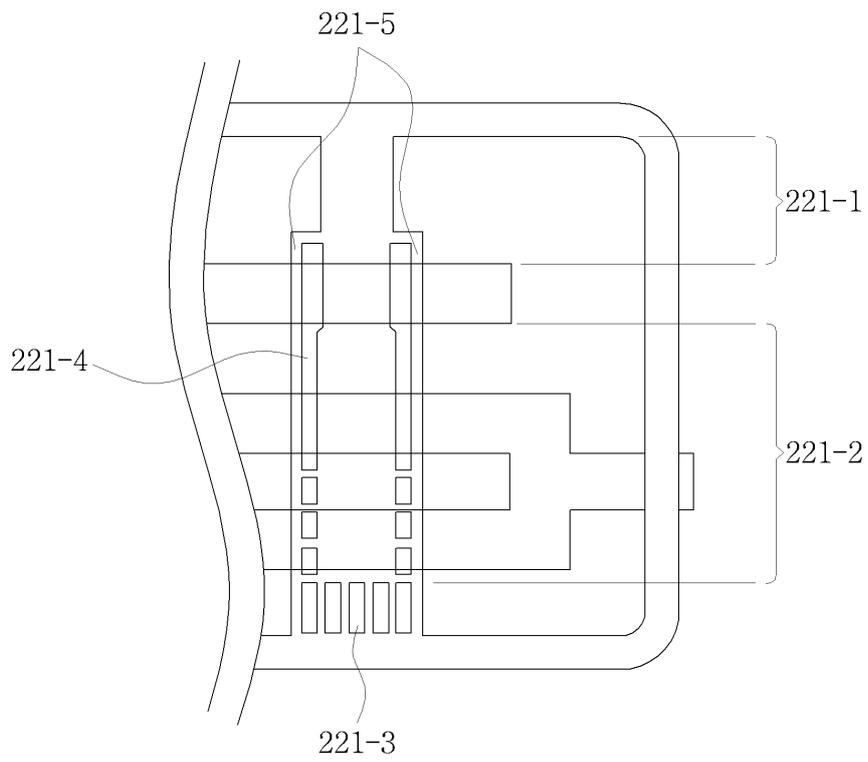
도면2b



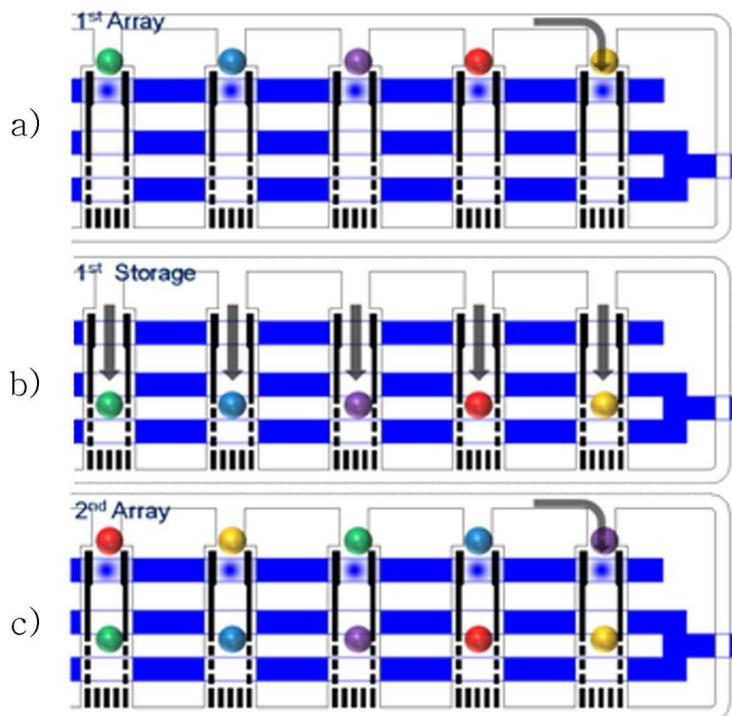
도면2c



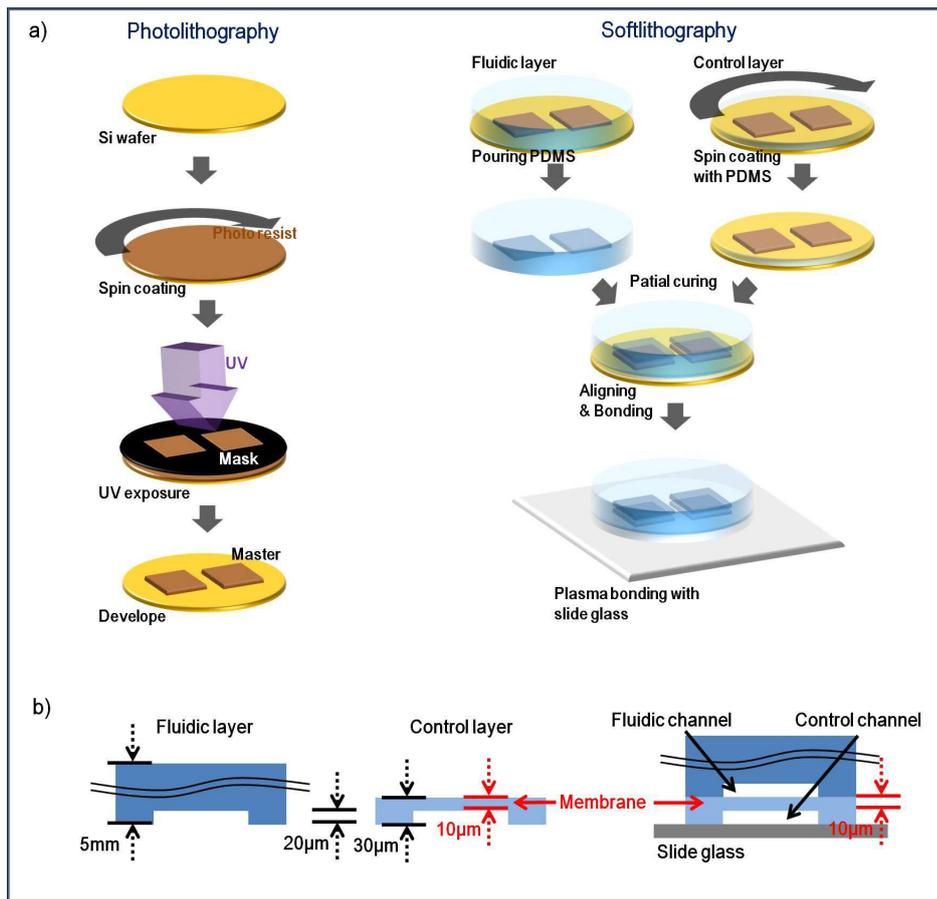
도면2d



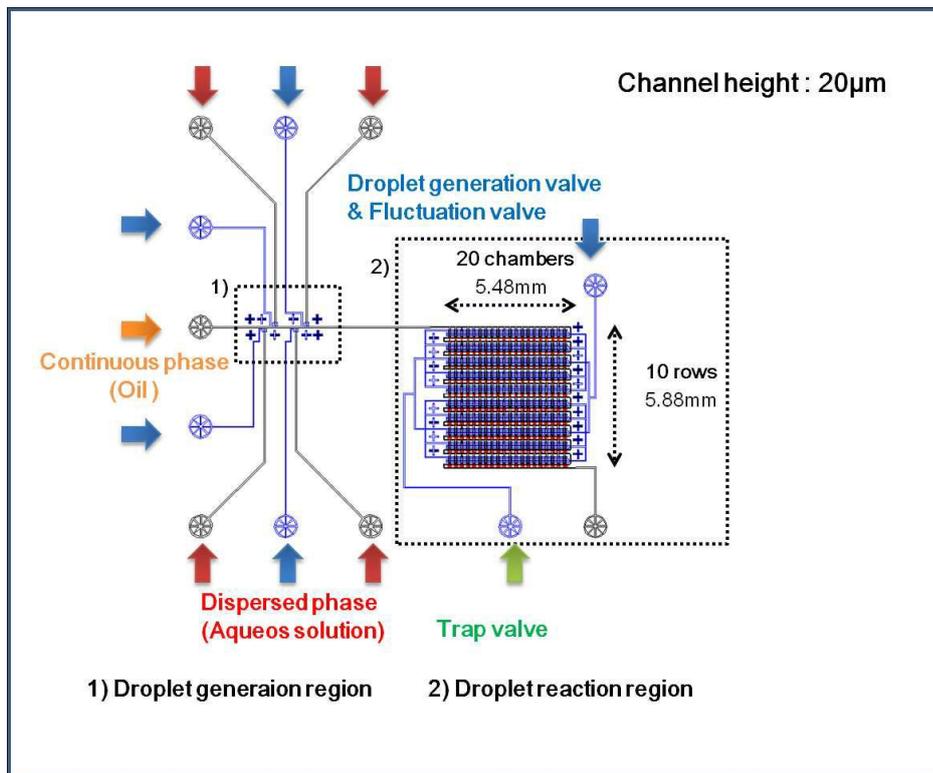
도면3



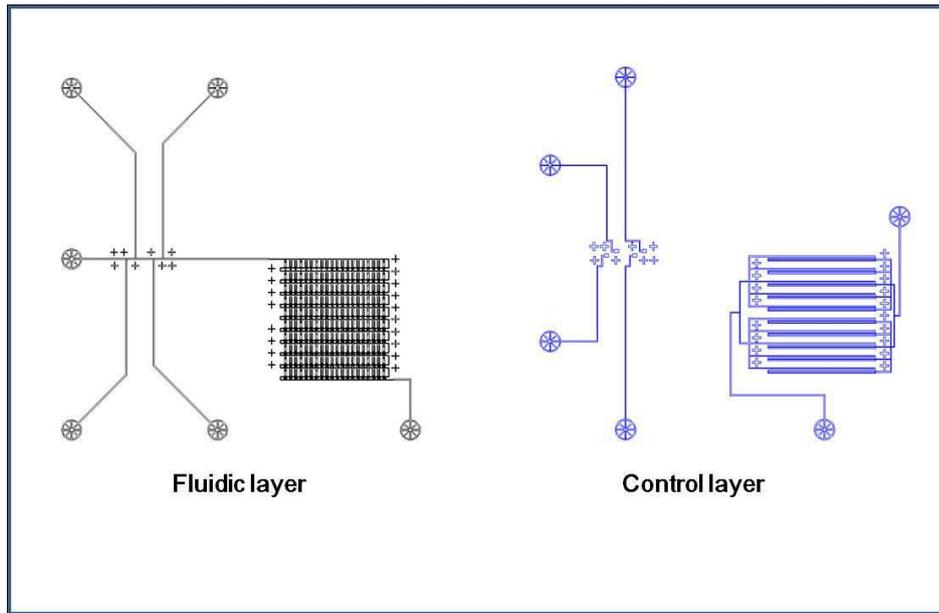
도면4



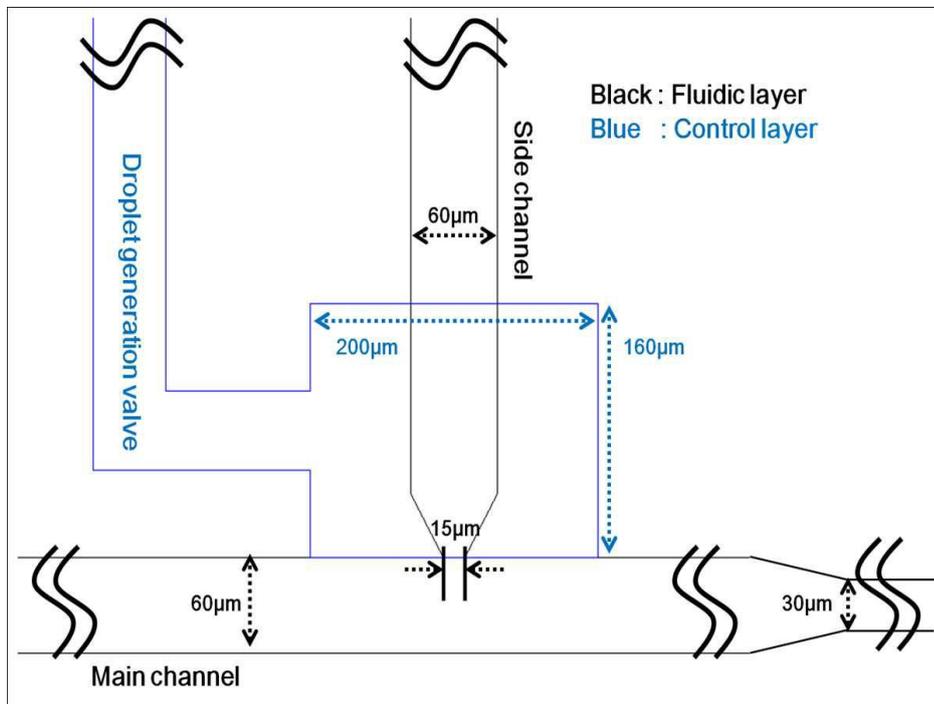
도면5a



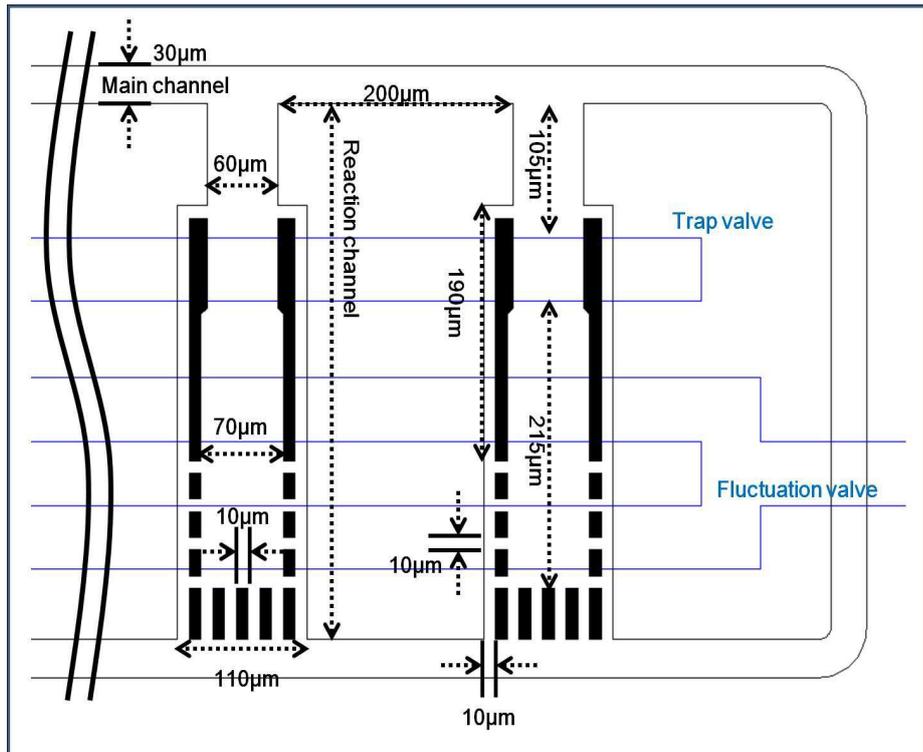
도면5b



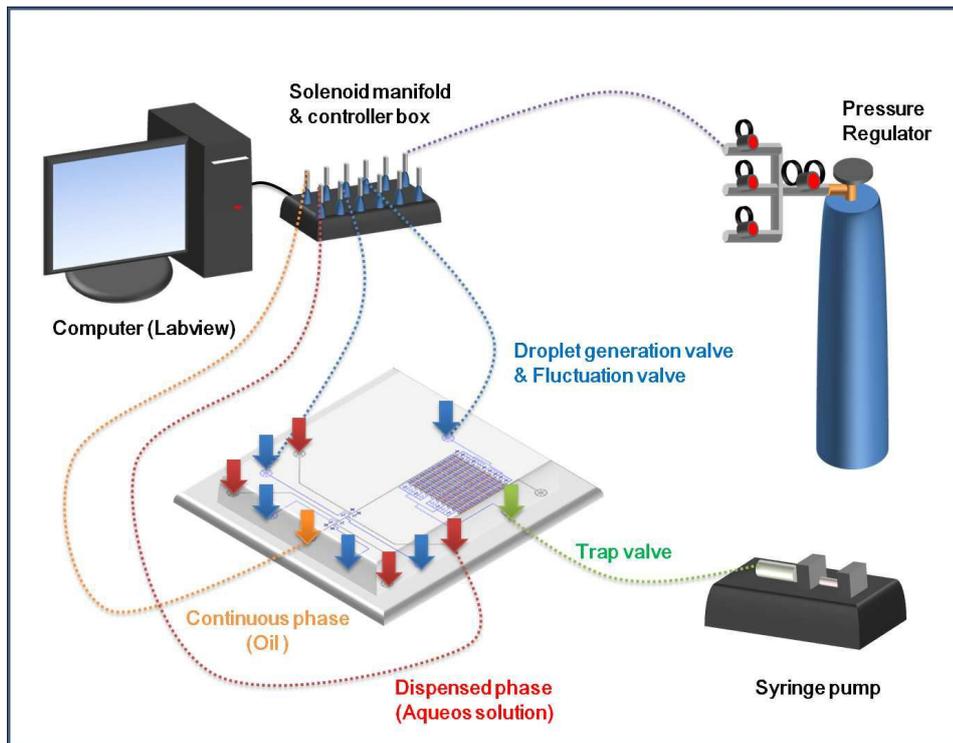
도면5c



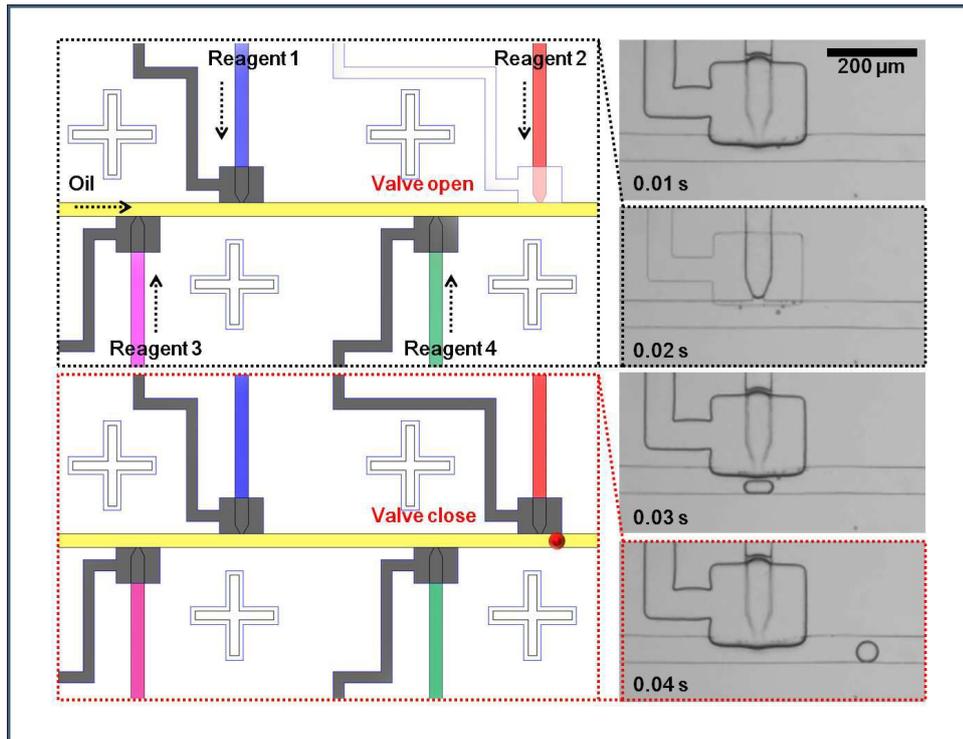
도면5d



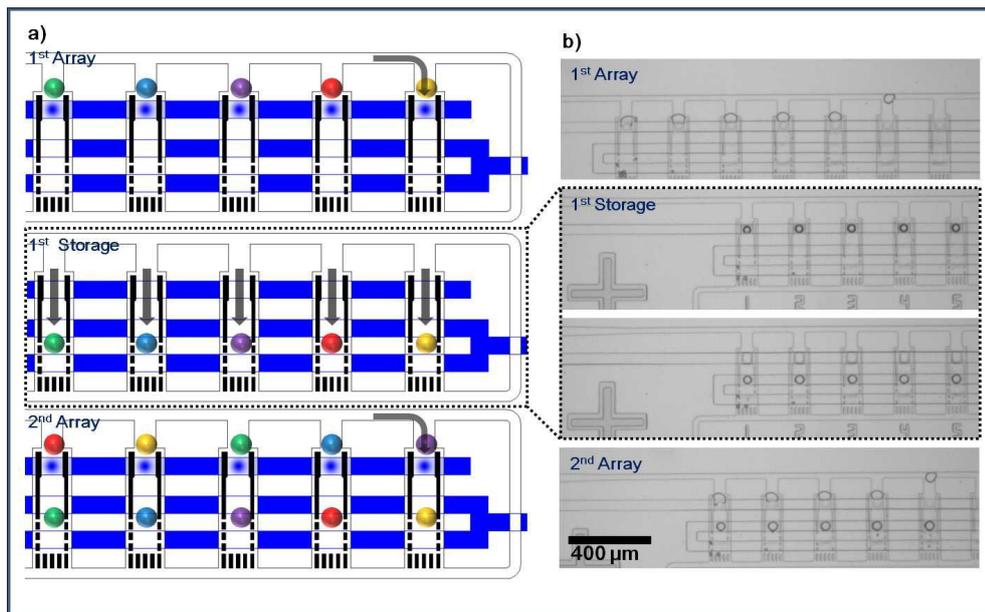
도면6



도면7



도면8



도면9

