(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년02월04일
(11) 등록번호 10-1229481
(24) 등록일자 2013년01월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 27/02 (2006.01) *G01N 35/10* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0053310
(22) 출원일자 2012년05월18일
심사청구일자 2012년05월18일
(56) 선행기술조사문헌
KR101071116 B1
KR1020090049831 A

(73) 특허권자
한국기계연구원
대전광역시 유성구 가정북로 156 (장동)
(72) 발명자
김정엽
대전 유성구 전민동 엑스포아파트 410동 1108호
장성환
대전 유성구 관평동 대덕테크노밸리아파트 910동 702호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
팬코리아특허법인

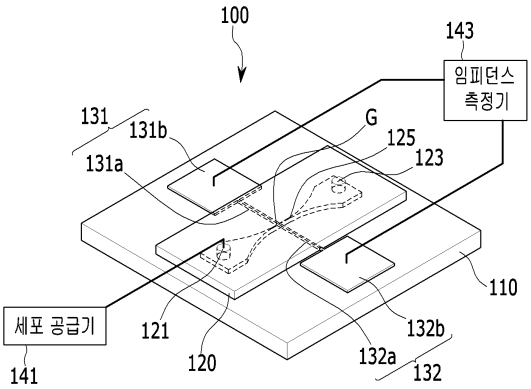
전체 청구항 수 : 총 13 항 심사관 : 노대현

(54) 발명의 명칭 **필터형 전극을 갖는 세포의 임피던스 측정장치 및 그 장치의 제조방법**

(57) 요 약

본 기재의 필터형 전극을 갖는 세포의 임피던스 측정장치는, 기판과, 상기 기판 상에 형성되고, 유입구와 유출구를 가지며 상기 유입구와 유출구 사이를 연결하도록 형성되어 세포가 흘러갈 수 있는 미세유체채널을 구비한 채널형성층과, 상기 기판 상에서 상기 채널형성층과 동일한 층을 점유하며, 상기 미세유체채널에 대응하도록 형성되어 상기 세포가 흘러갈 수 있는 전극 간격을 두고 서로 이격된 제1 전극과 제2 전극을 포함하는 필터형 전극을 포함하는 필터형 전극칩을 포함한다. 상기 필터형 전극에 형성되는 상기 전극 간격은 상기 미세유체채널의 경로 방향을 따라 갈수록 좁아지거나 일정한 간격을 갖도록 형성될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

현승민

대전 유성구 지족동 반석마을아파트 106동 1503호

유영은

서울 강남구 역삼2동 래미안그레이튼아파트 204동 905호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	NM7230
부처명	교육과학기술부
연구사업명	교과부-국가연구개발사업(II)
연구과제명	CTC 진단을 위한 사출성형 응용 소자 제조공정 및 분석 시스템 기술개발 (1/5)
주관기관	한국기계연구원
연구기간	2011.07.01~2012.06.30

특허청구의 범위

청구항 1

기판;

상기 기판 상에 형성되고, 유입구와 유출구를 가지며 상기 유입구와 유출구 사이를 연결하도록 형성되어 세포가 흘러갈 수 있는 미세유체채널을 구비한 채널형성층; 및

상기 기판 상에서 상기 채널형성층과 동일한 층을 점유하며, 상기 미세유체채널에 대응하여 연결되어 유체채널 역할을 하도록 하여 상기 세포가 전극 사이를 흘러갈 수 있는 전극 간격을 두고 서로 이격된 제1 전극과 제2 전극을 포함하는 필터형 전극;

을 포함하고,

상기 필터형 전극에 임피던스 측정기가 연결되며,

상기 필터형 전극에 형성되는 상기 전극 간격은 상기 미세유체채널의 경로방향을 따라 갈수록 좁아지는 것을 특징으로 하는 필터형 전극칩을 포함하는 세포의 임피던스 측정장치.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 전극 간격은 직선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아지는 것을 특징으로 하는 세포의 임피던스 측정장치.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 전극 간격은 곡선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아지는 것을 특징으로 하는 세포의 임피던스 측정장치.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 전극 간격은 계단식으로 점점 좁아지도록 형성되는 것을 특징으로 하는 세포의 임피던스 측정장치.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 제1 전극과 제2 전극은 상기 미세유체채널의 경로방향에 대하여 수직한 방향으로 각각 연장되어 단부에 전극패드를 구비한 것을 특징으로 하는 세포의 임피던스 측정장치.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 유입구와 유출구를 연결하는 상기 미세유체채널로부터 분기되는 흡입채널을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 세포의 임피던스 측정장치.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 전극 간격은 상기 미세유체채널과 상기 흡입채널이 만나는 지점에 형성되는 것을 특징으로 하는 세포의 임피던스 측정장치.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

상기 전극 간격은 상기 흡입채널에 대응하도록 형성되는 것을 특징으로 하는 세포의 임피던스 측정장치.

청구항 12

삭제

청구항 13

제 1 항, 제 3 항 내지 제 5 항, 제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 세포의 임퍼던스 측정장치를 제조하는 방법에 있어서,

상기 미세유체채널의 패턴과 상기 필터형 전극의 패턴을 갖는 마스터 패턴을 제작하는 단계;

상기 마스터 패턴 상에 고분자 물질을 도포하고 경화하여 상기 채널형성층을 제작하는 단계;

상기 기판 상에 전기도금용 몰드 제작을 위한 포토레지스트를 패터닝하는 단계;

상기 포토레지스트 패터닝된 기판 상에 전기도금하여 상기 필터형 전극을 형성하는 단계;

상기 채널형성층과 상기 필터형 전극이 형성된 기판의 표면을 개질하는 단계; 및

상기 채널형성층과 상기 전극층이 형성된 기판을 합착하는 단계

를 포함하는 세포의 임피던스 측정장치 제조방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 채널형성층을 제작하는 단계는, 상기 마스터 패턴 상에 PDMS (Polydimethylsiloxane)을 도포하고 경화시키는 것을 특징으로 하는 세포의 임피던스 측정장치 제조방법.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

상기 기판 상에 시드(seed)를 형성하고 상기 필터형 전극의 전극 간격에 대응하는 부분의 시드를 제거하는 시드 패터닝 단계

를 더 포함하는 세포의 임피던스 측정장치 제조방법.

청구항 16

제 13 항에 있어서,

상기 포토레지스트를 제거한 후 상기 필터형 전극의 표면에 금(Au)을 코팅하여 전극표면층을 형성하는 단계

를 더 포함하는 세포의 임피던스 측정장치 제조방법.

청구항 17

제 1 항, 제 3 항 내지 제 5 항, 제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 세포의 임퍼던스 측정장치를 제

조하는 방법에 있어서,

상기 기판 상에 전기도금용 몰드 제작을 위한 제1 포토레지스트를 패터닝하는 단계;

상기 제1 포토레지스트 패터닝된 기판 상에 전기도금하여 상기 필터형 전극을 형성하는 단계;

상기 전극층이 형성된 기판 상에 상기 미세유체채널 형성을 위한 제2 포토레지스트를 도포하고 상기 미세유체채널의 패턴을 따라 패터닝하는 단계;

상기 제2 포토레지스트를 상기 전극층의 두께와 같아지도록 연마하여 채널형성층을 형성하는 단계; 및

상기 전극층과 채널형성층이 형성된 기판 상에 덮개층을 합착하는 단계

를 포함하는 세포의 임피던스 측정장치 제조방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 세포의 특성을 분석할 수 있는 전기-기계적 특성 측정장치에 관한 것으로, 보다 상세하게는 세포의 마이크로 전기 임피던스 분석(micro-electrical impedance spectroscopy)을 하는 필터형 전극을 갖는 세포의 임피던스 측정장치 및 그 장치의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 세포는 크게 세포막(plasma membrane), 핵(nucleus), 세포질(cytoplasm)로 나뉘며 세포의 종류 및 상태에 따라서 세포의 각 부분이 기계적인 변형성(deformability)과 전기적인 유전율(permittivity)에 있어서 차이를 보이게 된다. 변형성은 탄성(elasticity)과 점성(viscosity)에 관계하며 물질이 손상되지 않고 변경하는 정도를 나타낸다. 그리고 유전율은 외부의 전기장에 물질이 반응하는 정도를 나타낸다. 세포의 경우 이러한 변형성과 유전률에 관계하는 물리량을 측정하게 되면 정상세포와 암세포 간의 차이, 암세포의 전이 단계 판별과 같은 세포의 생리학적 특성을 얻을 수 있다.

[0003] 그리고 일반적으로 암세포를 연구하기 위해서는 정상세포와 암세포를 분리하고 분리된 암세포의 분석을 통하여 암세포임을 확인하고 이를 배양하는 것이 필요하다. 정상세포와 암세포의 분리에 있어서 암세포에 특정 항체를 붙여서 구분하는 표지방식과 세포의 크기와 변형성을 이용하는 기계적 필터 구조를 사용하여 분리하는 비표지방식이 있다. 그리고 세포 분석의 경우 미세유체채널에 세포를 흘려주어 전극 사이로 세포가 지나가도록 한 후 세포의 전기 임피던스를 측정하여 세포의 특성을 검출하는 방법이 한 예로 사용된다. 그리고 배양에 있어서는 세포에 이산화탄소농도, PH, 온도의 조건을 적정수준으로 유지되게 하여 배양이 잘되는 환경을 만들어주도록 하는 연구가 되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 상기한 바와 같은 기술적 배경을 바탕으로, 본 발명은 전극 자체에 세포의 변형성을 인가하는 구조를 포함하여 구조가 간단하고 전기 임피던스를 쉽게 분석할 수 있는 필터형 전극을 갖는 세포의 임피던스 측정장치와 그 장치의 제조방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명의 일 실시예에 따른 필터형 전극을 갖는 세포의 임피던스 측정장치는, 기판과, 상기 기판 상에 형성되고, 유입구와 유출구를 가지며 상기 유입구와 유출구 사이를 연결하도록 형성되어 세포가 흘러갈 수 있는 미세유체채널을 구비한 채널형성층과, 상기 기판 상에서 상기 채널형성층과 동일한 층을 점유하며, 상기 미세유체채널에 대응하도록 형성되어 상기 세포가 흘러갈 수 있는 전극 간격을 두고 서로 이격된 제1 전극과 제2 전극을 포함하는 필터형 전극을 포함하는 필터형 전극칩을 포함한다. 상기 필터형 전극은 이격된 전극 간격 사이로 세포가 지나갈 수 있는 필터구조를 가지며, 상기 필터형 전극에는 임피던스 측정기가 연결된다. 따라서 상기 필터형 전극은 전기신호를 전달하는 전극 고유의 역할 이외에 미세유체채널의 역할 및 세포에 변형을 인가하는 역할을 한다. 상기 필터형 전극에 형성되는 상기 전극 간격은 상기 미세유체채널의 경로방향을 따라 일정한 간격을

가질 수 있으며, 상기 미세유체채널의 경로방향을 따라 갈수록 좁아질 수 있다.

[0006] 상기 전극 간격은 직선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아지거나, 곡선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아질 수 있다. 상기 전극 간격은 계단식으로 점점 좁아지도록 형성될 수도 있다.

[0007] 상기 미세유체채널은 상기 유입구와 상기 유출구 사이에서 잘록한 평면형상을 갖도록 형성될 수 있다.

[0008] 상기 제1 전극과 제2 전극은 상기 미세유체채널의 경로방향에 대하여 수직한 방향으로 각각 연장되어 단부에 전극패드를 구비할 수 있다.

[0009] 상기 세포의 임피던스 측정장치는, 상기 유입구와 유출구를 연결하는 상기 미세유체채널로부터 분기되는 흡입채널을 더 포함할 수 있다.

[0010] 상기 전극 간격은 상기 미세유체채널과 상기 흡입채널이 만나는 지점에 형성되거나, 상기 흡입채널에 대응하도록 형성될 수 있다.

[0011] 상기 흡입채널의 끝단부에 흡입구가 형성되고, 상기 유입구와 유출구는 상기 전극 간격을 사이에 두고 상기 흡입구와 서로 반대쪽에 위치하도록 형성된다.

[0012] 상기한 세포의 임퍼던스 측정장치를 제조하는, 본 발명의 한 실시예에 따른 제조방법은, 상기 미세유체채널의 패턴과 상기 필터형 전극의 패턴을 갖는 마스터 패턴을 제작하는 단계, 상기 마스터 패턴 상에 고분자 물질을 도포하고 경화하여 상기 채널형성층을 제작하는 단계, 상기 기판 상에 전기도금용 몰드 제작을 위한 포토레지스트를 패터닝하는 단계, 상기 포토레지스트 패터닝된 기판 상에 전기도금하여 상기 필터형 전극을 형성하는 단계, 상기 채널형성층과 상기 필터형 전극이 형성된 기판의 표면을 개질하는 단계, 및 상기 채널형성층과 상기 전극층이 형성된 기판을 합착하는 단계를 포함한다.

[0013] 상기 채널형성층을 제작하는 단계는, 상기 마스터 패턴 상에 PDMS (Polydimethylsiloxane)을 도포하고 경화시킬 수 있다.

[0014] 또한, 상기 기판 상에 시드(seed)를 형성하고 상기 필터형 전극의 전극 간격에 대응하는 부분의 시드를 제거하는 시드 패터닝 단계를 더 포함할 수 있다.

[0015] 또한, 상기 포토레지스트를 제거한 후 상기 필터형 전극의 표면에 금(Au)을 코팅하여 전극표면층을 형성하는 단계를 더 포함할 수도 있다.

[0016] 상기한 세포의 임퍼던스 측정장치를 제조하는, 본 발명의 한 실시예에 따른 제조방법은, 상기 기판 상에 전기도금용 몰드 제작을 위한 제1 포토레지스트를 패터닝하는 단계, 상기 제1 포토레지스트 패터닝된 기판 상에 전기도금하여 상기 필터형 전극을 형성하는 단계, 상기 전극층이 형성된 기판 상에 상기 미세유체채널 형성을 위한 제2 포토레지스트를 도포하고 상기 미세유체채널의 패턴을 따라 패터닝하는 단계, 상기 제2 포토레지스트를 상기 전극층의 두께와 같아지도록 연마하여 채널형성층을 형성하는 단계, 및 상기 전극층과 채널형성층이 형성된 기판 상에 덮개층을 합착하는 단계를 포함한다.

[0017] 또한, 상기 기판 상에 시드(seed)를 형성하고 상기 필터형 전극의 전극 간격에 대응하는 부분의 시드를 제거하는 시드 패터닝 단계를 더 포함할 수 있다.

[0018] 또한, 상기 제1 포토레지스트를 제거한 후 상기 필터형 전극의 표면에 금(Au)을 코팅하여 전극표면층을 형성하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0019] 상기 채널형성층을 형성하는 단계는, 상기 제2 포토레지스트를 CMP (Chemical Mechanical Polishing) 공정으로 연마할 수 있다.

[0020] 상기 덮개층은 PDMS (Polydimethylsiloxane)로 형성될 수 있다.

발명의 효과

[0021] 상기한 바와 같은 본 발명의 필터형 전극을 이용한 세포의 임피던스 측정장치는 세포가 필터형 전극 사이의 간격을 지나갈 때 세포에 변형이 인가될 수 있으며 전극 사이의 간격이 점점 좁아지는 전극구조를 가지게 되면 세포에 인가되는 변형이 점점 더 증가되도록 할 수 있다. 따라서 전극 하나만으로 세포의 변형성에 따른 전기적 특성을 측정할 수 있는 효과가 있다.

[0022] 또한 세포가 직접적으로 전극과 접촉을 하게 되어 불필요한 임피던스가 발생하지 않아 세포의 전기 임피던스 신

호가 좋다.

[0023] 나아가 본 발명의 측정장치는 전극 자체에 세포의 변형성을 인가하는 구조가 포함되어 그 구조가 간단하기 때문에 장치의 제작이 용이하다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치를 도시한 구성도이다.

도 2는 본 발명의 제1 실시예에 따른 필터형 전극칩을 도시한 분해사시도이다.

도 3은 본 발명의 제1 실시예에 따른 필터형 전극칩의 금속필터전극 부분을 확대하여 도시한 평면도이다.

도 4는 본 발명의 제1 실시예에 따른 필터형 전극칩의 금속필터전극 부분의 변형예들을 도시한 평면도이다.

도 5는 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩을 도시한 구성도이다.

도 6은 본 발명의 제3 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩을 도시한 구성도이다.

도 7은 본 발명의 제4 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩을 제조하는 방법을 도시한 공정도이다.

도 8은 본 발명의 제5 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩을 제조하는 방법을 도시한 공정도이다.

도 9는 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치를 제작하여 필터형 전극칩의 금속필터전극 부분을 확대하여 나타낸 사진이다.

도 10은 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치를 이용하여 단일 셀 트랩(single cell trap) 과정을 순차적으로 측정한 실험결과 이미지이다.

도 11은 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치를 이용하여 주파수에 따른 세포의 임피던스를 측정하여 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 이하, 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 동일 또는 유사한 구성요소에 대해서는 동일한 참조부호를 붙였다.

[0026] 도 1은 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치를 도시한 구성도이고, 도 2는 본 발명의 제1 실시예에 따른 필터형 전극칩을 도시한 분해사시도이다.

[0027] 본 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치(100)는 기판(110) 상에 채널형성층(120)과 필터형 전극(130)이 형성된 필터형 전극칩을 포함하고, 상기 필터형 전극칩에 세포공급기(141)와 임피던스 측정기(143)가 연결되어 세포를 공급하면서 세포의 임피던스를 측정할 수 있다. 상기 세포공급기(141)로 시린지 펌프가 구비될 수 있으며, 상기 필터형 전극칩에 공급된 세포의 변형을 관찰하기 위하여 현미경(미도시)이 구비될 수 있다.

[0028] 기판(110)은 유리 기판으로 이루어질 수 있고, 채널형성층(120)은 유입구(121)와 유출구(123)를 가지며 상기 유입구(121)와 유출구(123) 사이를 연결하도록 형성되는 미세유체채널(125)을 구비한다. 상기 기판(110)은 유리 소재 이외에 실리콘(Si), 산화실리콘(SiO2), PMMA (Poly Methyl Metharcylate), PDMS (Polydimethylsiloxane), PI (Polyimide)와 같은 소재를 사용할 수 있다. 상기 미세유체채널(125)을 통해 세포가 흘러갈 수 있다. 필터형 전극(130)은 상기 기판(110) 상에서 채널형성층(120)과 동일한 층을 점유하도록 형성되고, 상기 세포가 전극 사이를 흘러갈 수 있도록 서로 이격된 제1 전극(131)과 제2 전극(132)을 구비한다. 필터형 전극(130)은 상기 미세유체채널(125)에 대응하도록 같은 두께를 가지면서 연결되어 미세유체채널 역할을 동시에 수행한다. 상기 제1 전극(131)과 제2 전극(132)은 각각 제1 전극배선(131a)과 제1 전극패드(131b) 및 제2 전극배선(132a)과 제2 전극패드(132b)로 이루어지며, 상기 제1 전극배선(131a)과 제2 전극배선(132a) 사이에 전극 간격(G)을 두고 이격된다. 상기 제1 전극배선(131a)과 제2 전극배선(132a)은 상기 미세유체채널(125)의 경로방향에 대하여 수직한 방향으로 양쪽으로 각각 연장되며 그 단부에 제1 전극패드(131b)와 제2 전극패드(132b)를 구비한다. 전극패드

(131b, 132b)에는 임피던스 측정기(143) 등이 전기적으로 연결된다.

[0029] 도 2를 참조하면, 본 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩에서는, 기판(110) 상에 필터형 전극(130)이 형성되고 그 위를 덮도록 채널형성층(120)이 형성된다. 채널형성층(120)의 기판(110) 대향면에는 미세유체채널(125)을 형성하기 위한 홈과 필터형 전극(130)의 제1 전극배선(131a)과 제2 전극배선(132a)을 수용하기 위한 홈이 형성된다. 따라서 필터형 전극(130)은 상기 채널형성층(120)과 동일한 층에 위치하게 될 수 있다. 유입구(121)와 유출구(123)는 상기 미세유체채널(125)의 양쪽에 관통홀을 형성하여 위치하며, 상기 미세유체채널(125)은 상기 유입구(121)와 유출구(123) 사이에서 잘록한 평면형상을 가지도록 형성된다.

[0030] 도 3은 본 발명의 제1 실시예에 따른 필터형 전극칩의 금속필터전극 부분을 확대하여 도시한 평면도이다.

[0031] 도 3을 참조하면, 제1 전극(131)과 제2 전극(132) 사이에 형성되는 전극 간격(G)은 채널형성층(120)에 형성되는 미세유체채널(125)과 대응하도록 형성되어 상기 미세유체채널(125)을 통해 흘러가는 세포(C)가 상기 전극 간격(G)을 통해 흘러가게 된다.

[0032] 본 실시예에서, 필터형 전극(130)에 의해 형성되는 전극 간격(G)은 상기 미세유체채널(125)의 경로방향을 따라 갈수록 좁아지도록 형성된다. 즉, 상기 전극 간격(G)은 직선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아진다. 따라서 상기 미세유체채널(125)을 통해 이동하던 세포(C)는 상기 전극 간격(G)을 지나면서 점차로 변형된다.

[0033] 도 4는 본 발명의 제1 실시예에 따른 필터형 전극칩의 금속필터전극 부분의 변형예들을 도시한 평면도이다.

[0034] 도 4의 (a)는 제1 전극배선(131'a)과 제2 전극배선(132'a) 사이의 전극 간격(G')이 곡선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아진다. 도 4의 (b)는 제1 전극배선(131" a)과 제2 전극배선(132" a) 사이의 전극 간격(G")이 계단식으로 점점 좁아지도록 형성된다. 상기 전극 간격(G")의 길이에 따라 2단 또는 3단 이상의 단계적으로 좁아질 수 있다. 도 4의 (c)는 제1 전극배선(131"'a)과 제2 전극배선(132"'b) 사이의 전극 간격(G"')이 일정한 간격을 갖도록 형성된다.

[0035] 도 5 는 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩을 도시한 구성도이다.

[0036] 도 5를 참조하면, 본 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩은 유입구(221)와 유출구(223)를 연결하는 미세유체채널(225)로부터 분기되는 흡입채널(226)을 더 포함한다. 필터형 전극은 제1 전극(231)과 제2 전극(232)을 포함하고, 상기 제1 전극(231)과 제2 전극(232)은 전극 간격(G)을 두고 이격되어 형성된다. 본 실시예에서 전극 간격(G)은 미세유체채널(225)과 흡입채널(226)이 만나는 지점에 위치하며, 상기 제1 실시예 및 그 변형예에서와 유사하게 상기 전극 간격(G)은 상기 흡입채널(226)의 경로방향을 따라 갈수록 좁아지도록 형성된다. 즉, 직선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아지거나, 곡선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아지거나, 계단식으로 점점 좁아지도록 형성될 수 있다.

[0037] 상기 흡입채널(226)의 끝단부에는 흡입구(228)가 형성되고, 상기 유입구(221)와 유출구(223)는 상기 전극 간격(G)을 사이에 두고 상기 흡입구(228)와 서로 반대쪽에 위치하도록 형성된다.

[0038] 이렇게 하면 다수의 세포가 상기 유입구(221)와 유출구(223) 사이를 지나갈 때 원하는 세포만 선별적으로 전극 간격(G)에 위치하게 하여 세포의 임피던스를 측정 할 수 있게 된다. 도 5의 제2 실시예에서는 유입구(221)와 유출구(223)에 형성되는 미세유체채널이 제1, 2 전극면을 공유하며 이럴 경우 칩의 제작 및 조립에 있어서 채널형성층(220)과 제1 전극(231) 및 제2 전극(232)의 정렬이 덜 되더라도 칩이 기능을 할 수 있는 유리한 측면이 있다.

[0039] 도 6은 본 발명의 제3 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩을 도시한 구성도이다.

[0040] 도 6을 참조하면, 본 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩은 유입구(321)와 유출구(323)를 연결하는 미세유체채널(325)로부터 분기되는 흡입채널(326)을 더 포함한다. 필터형 전극은 제1 전극(331)과 제2 전극(332)을 포함하고, 상기 제1 전극(331)과 제2 전극(332)은 전극 간격(G)을 두고 이격되어 형성된다. 본 실시예에서 전극 간격(G)은 흡입채널(326)에 대응하도록 형성된다. 따라서 흡입채널(326)을 통해 흡입되는 세포는 상기 전극 간격(G)을 지나게 된다. 상기 제1 실시예 및 그 변형예에서와 유사하게 상기 전극 간격(G)은 상기 흡입채널(326)의 경로방향을 따라 갈수록 좁아지도록 형성된다. 즉, 직선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아지거나, 곡선형으로 테이퍼지게 형성되어 점진적으로 좁아지거나, 계단식으로 점점 좁아지도록 형성될 수 있다.

[0041] 상기 흡입채널(326)의 단부에는 흡입구(328)가 형성되고, 상기 유입구(321)와 유출구(323)는 상기 전극 간격

(G)을 사이에 두고 상기 흡입구(328)와 서로 반대쪽에 위치하도록 형성된다.

[0042] 이 경우 상기 제2 실시예와 비슷하지만 유입구(321)와 유출구(323)에 형성되는 미세유체채널이 제1, 2 전극에 독립되어 있어 불필요한 임피던스가 미세유체채널에 의해 발생될 우려가 없다. 본 실시예에서도 상기 제2 실시예에서와 같이 다수의 세포가 상기 유입구(321)와 유출구(323) 사이를 지나갈 때 원하는 세포만 선별적으로 전극 간격(G)에 위치하게 하여 세포의 임피던스를 측정 할 수 있게 된다.

[0043] 도 7은 본 발명의 제4 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩을 제조하는 방법을 도시한 공정도이다. 상기 도 1 내지 도 3에 도시한 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩은 도 7에 도시한 순서에 따라 제작될 수 있다. 도 7에 나타낸 단면은 도 3의 A-A'따라 잘라서 본 단면이다.

[0044] 먼저, 채널형성층의 제작을 위하여 미세유체채널의 패턴과 필터형 전극의 패턴을 갖는 마스터 패턴(M)을 제작한다(a1).

[0045] 일반적으로 채널형성층의 마스터 패턴(M)은 고종횡비(high aspect ratio) 구조물 제작을 할 수 있는 포토레지스트의 한 종류인 SU-8을 사용하여 스핀 코팅하여 도포한 이후 노광장비를 이용하여 필요한 부분만 노광시켜 마스터 패턴(M)을 형성한다. 또한 마스터 패턴(M)과 복제된 채널형성층간의 분리를 쉽게 하기 위하여 마스터 패턴 표면에 SAM(self assembled monolayer)또는 CF_4와 같은 점착방지막(anti-adhesion layer)을 형성시켜준다.

[0046] 다음으로, 상기 마스터 패턴(M) 상에 고분자 물질을 도포하고 경화하여 상기 채널형성층(120)을 제작한다(a2). 상기 고분자 물질은 PDMS (Polydimethylsiloxane)일 수 있으며, 상기 고분자 물질을 경화한 후 상기 마스터 패턴(M)을 분리하여 별도의 제작과정을 거쳐 제작되는 전극이 형성된 기판(110)과 합착하게 된다.

[0047] 아래에는 별도의 제작 과정을 거쳐 제작되는 전극이 형성된 기판(110)의 제작방법을 설명한다.

[0048] 먼저, 기판(110) 상에 시드(seed)(SD)를 형성하고 상기 필터형 전극(130)의 전극 간격에 대응하는 부분의 시드를 제거하는 시드 패터닝을 한다(b1).

[0049] 상기 시드는 스퍼터(sputter)를 이용하여 Cr/Au층 또는 Ti/Al층을 형성시켜주며 시드 패터닝시 포토레지스트를 사용하여 필요한 부분만 에칭액으로 제거시킨 후 사용한 포토레지스트를 제거한다. 상기 시드를 형성하고 패터닝하는 단계는 생략될 수 있다.

[0050] 다음으로, 상기 시드(SD)가 패터닝된 기판(110) 상에 전기도금용 몰드의 형성을 위한 포토레지스트(PR)를 패터닝한다(b2).

[0051] 다음으로, 상기 포토레지스트(PR)가 패터닝된 기판(110) 상에 전기도금(electroplating)하여 상기 필터형 전극(130)을 형성한다(b3).

[0052] 전기도금 되는 재료는 전기 전도성이 낮은 니켈(Ni), 니켈코발드(Ni-Co), 금(Au), 은(Ag), 팔라듐(Pd)과 같은 금속소재가 모두 이용될 수 있다.

[0053] 다음으로, 상기 포토레지스트(PR)와 시드(SD)를 제거한 후 상기 필터형 전극의 표면에 금(Au)을 코팅하여 전극 표면층을 형성한다(b4).

[0054] 상기 필터형 전극의 소재는 높은 전기 전도도를 가지고 생체 친화적이어야 하므로 이러한 조건을 만족시키는 금(Au)을 상기 전극 표면에 추가적으로 코팅할 수 있다. 상기 금을 코팅하는 전극표면층 형성단계는 생략될 수 있다.

[0055] 마지막으로, 상기 채널형성층(120)과 상기 전극층이 형성된 기판(110)을 합착하여 필터형 전극칩을 완성한다.

[0056] 채널형성층(120)의 재질은 PDMS이고 전극층이 형성된 기판(110)의 재질은 유리이다. 이러한 PDMS소재가 포함된 이종재의 접합을 위해서는 양쪽소재의 표면을 산소 플라즈마 처리(표면 개질)를 하여 표면에 하이드록실기(hydroxyl group, -OH)가 형성되도록 한다. 이렇게 되면 Si-O-Si와 같은 강한 결합을 얻을 수 있어 접합강도가 우수한 합착을 할 수 있다.

[0057] 도 8은 본 발명의 제5 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치의 필터형 전극칩을 제조하는 방법을 도시한 공정도이다.

[0058] 먼저, 기판(110) 상에 시드(seed)(SD)를 형성하고 필터형 전극의 전극 간격에 대응하는 부분의 시드를 제거하는 시드 패터닝을 한다(a). 이와 같은 시드 형성 및 패터닝 단계는 생략될 수 있다.

[0059] 다음으로, 상기 시드(SD)가 패터닝된 기판(110) 상에 전기도금용 몰드 제작을 위하여 전극의 형상을 따라 제1 포토레지스트(PR1)를 패터닝한다(b).

[0060] 다음으로, 상기 제1 포토레지스트(PR1)가 패터닝된 기판(110) 상에 전기도금하여 필터형 전극(130)을 형성한다(c).

[0061] 다음으로, 상기 제1 포토레지스트(PR1)를 제거한 후 상기 필터형 전극의 표면에 금(Au)을 코팅하여 전극표면층을 형성한다(d). 이와 같은 전극표면층 형성단계는 생략될 수 있다.

[0062] 다음으로, 상기 전극층이 형성된 기판(110) 상에 채널형성층을 위한 제2 포토레지스트(PR2)를 도포하고 미세유체채널의 패턴을 따라 채널을 패터닝한다(e).

[0063] 다음으로, 상기 제2 포토레지스트(PR2)를 상기 전극층의 두께와 같아지도록 연마하여 채널형성층(120'a)을 형성한다(f). 이 때, CMP (Chemical Mechanical Polishing) 공정을 통해서 상기 제2 포토레지스트(PR2)를 연마할 수 있다.

[0064] 마지막으로, 상기 전극층과 채널형성층(120')이 형성된 기판(110) 상에 덮개층(120'b)을 합착한다(g). 상기 덮개층은 PDMS (Polydimethylsiloxane)로 이루어질 수 있다. 채널형성층(120')과 덮개층(120'b)의 표면은 합착을 위하여 산소 플라즈마를 이용하여 표면 개질할 수 있다.

[0065] 도 9는 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치를 제작하여 필터형 전극칩의 금속필터전극 부분을 확대하여 나타낸 사진이다.

[0066] 금속필터전극 부분의 전극 간격이 유입부에서는 14㎛, 유출부에서는 5㎛로 형성되어 있는 것을 볼 수 있다.

[0067] 도 10은 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치를 이용하여 단일 셀 트랩(single cell trap) 과정을 순차적으로 측정한 실험결과 이미지이다.

[0068] 즉, 세포가 전극 간격(G)을 지나갈 때, 변형되는 모습을 순차적으로 캡쳐한 사진 결과로서 세포가 전극 간격(G)을 지나갈 때 변형의 정도가 증가함을 볼 수 있다.

[0069] 도 11은 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포의 임피던스 측정장치를 이용하여 주파수에 따른 세포의 임피던스를 측정하여 나타낸 그래프이다.

[0070] 세포가 특정 위치에 있을 때 주파수의 크기에 따른 임피던스의 변화를 측정하였다. 결과를 보면 세포의 위치 및 주파수의 크기에 따라 임피던스의 변화가 있었다. 전극간격이 점점 좁아지고 있기 때문에 세포의 위치 정보로부터 세포 변형의 정도를 파악할 수 있다. 본 결과에서는 세포에 변형이 가해짐에 따라 임피던스가 커지다가 변형이 심해져서 세포가 터지면 다시 임피던스가 작아지는 결과를 얻을 수 있었다. 이와 같이 도 11에서는 본 발명을 실시하여 제작한 필터형 전극칩을 통하여 세포의 임피던스 변화를 측정할 수 있으며 이를 통하여 생리학적인 정보를 얻을 수 있음을 확인하였다.

[0071] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 설명하였지만, 본 발명은 이에 한정되는 것이 아니고 특허청구범위와 발명의 상세한 설명 및 첨부한 도면의 범위 안에서 여러 가지로 변형하여 실시하는 것이 가능하고 이 또한 본 발명의 범위에 속하는 것은 당연하다.

부호의 설명

[0072] 100 : 세포의 임피던스 측정장치 110 : 기판

120, 220, 320 : 채널형성층 121, 221, 321 : 유입구

123, 223, 323 : 유출구 125, 225, 325 : 미세유체채널

130 : 필터형 전극 131, 231, 331 : 제1 전극

131a : 제1 전극배선 131b : 제1 전극패드

132, 232, 332 : 제2 전극 132a : 제2 전극배선

132b : 제2 전극패드 141 : 세포 공급기

143 : 임피던스 측정기 226, 326 : 흡입채널

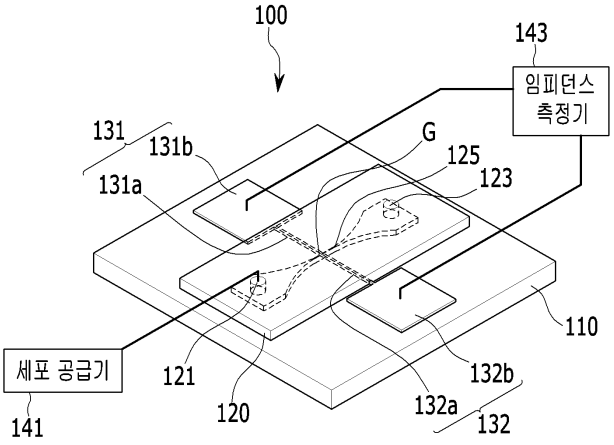
228, 328 : 흡입구

G : 전극 간격

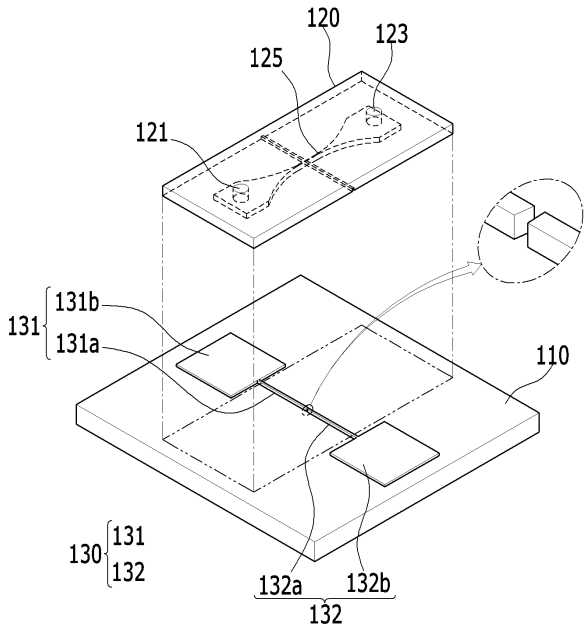
C : 세포

도면

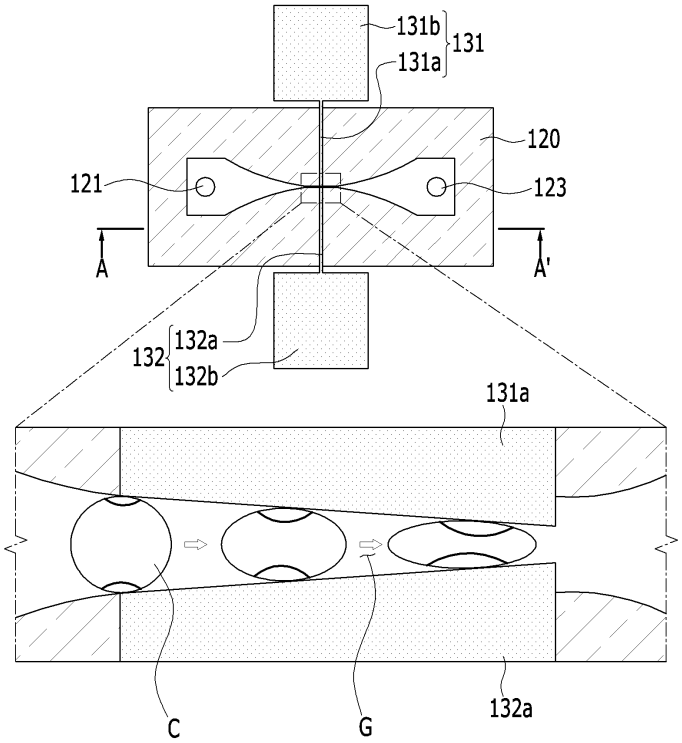
도면1



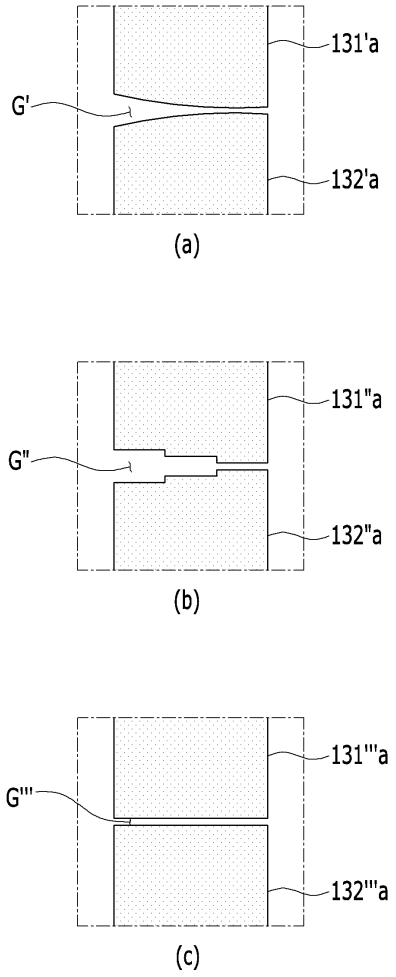
도면2



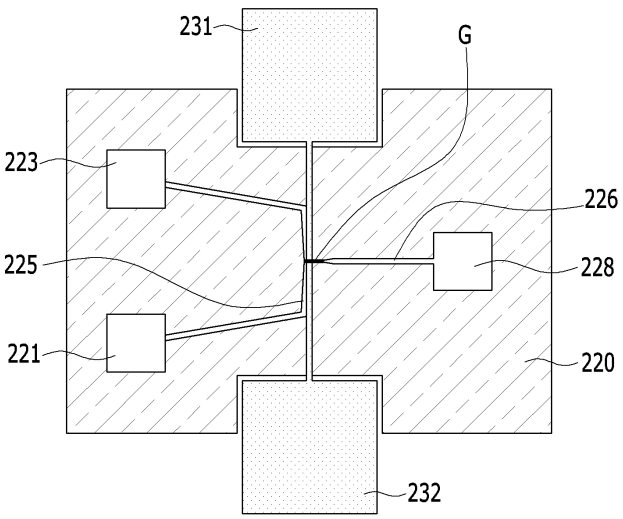
도면3



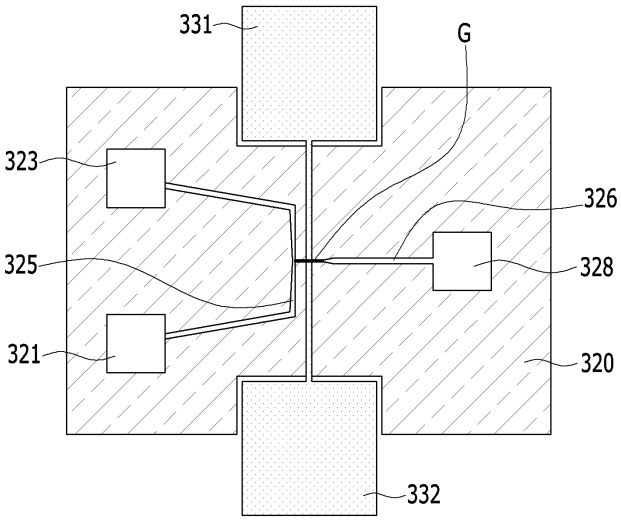
도면4


131'a
G'
132'a
(a)
131"a
G"
132"a
(b)
131'''a
G'''
132'''a
(c)

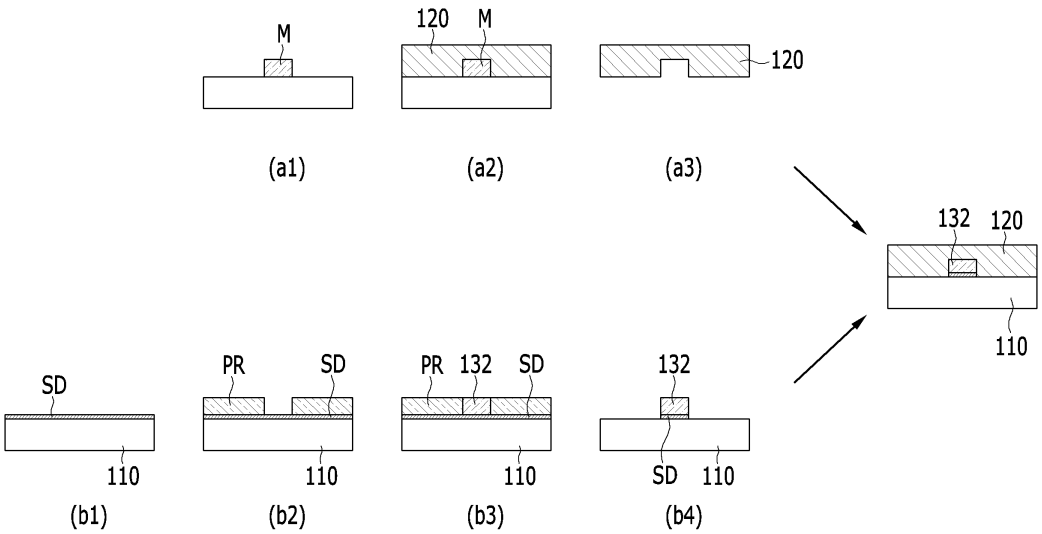
도면5


231
G
223
226
225
228
221
220
232

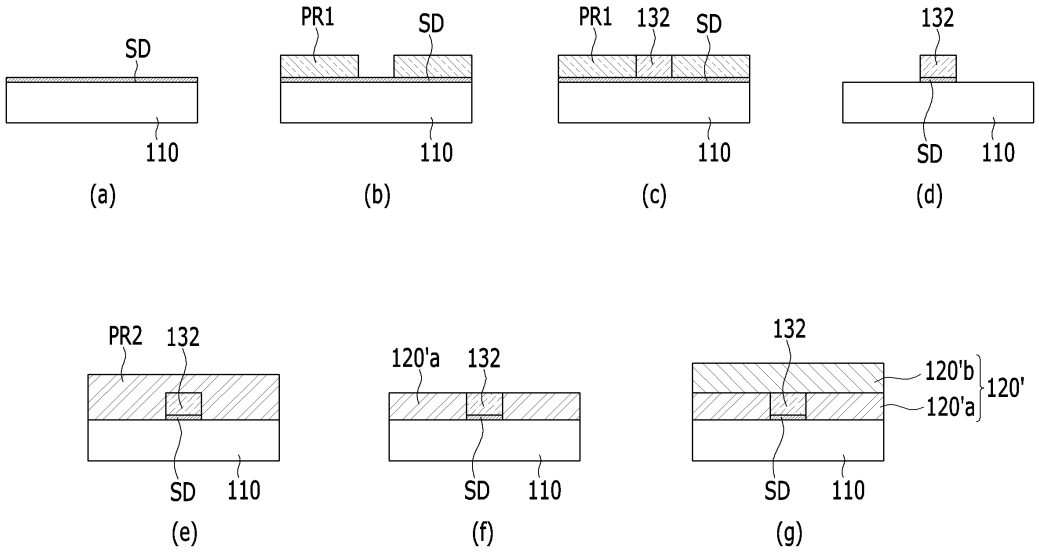
도면6


331
G
323
326
325
328
321
320
332

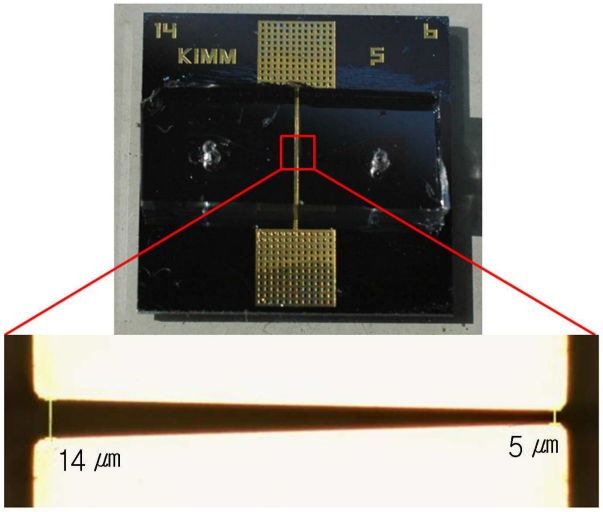
도면7


M
120
M
120
(a1)
(a2)
(a3)
132
120
110
SD
PR
SD
PR
132
SD
132
110
110
110
SD
110
(b1)
(b2)
(b3)
(b4)

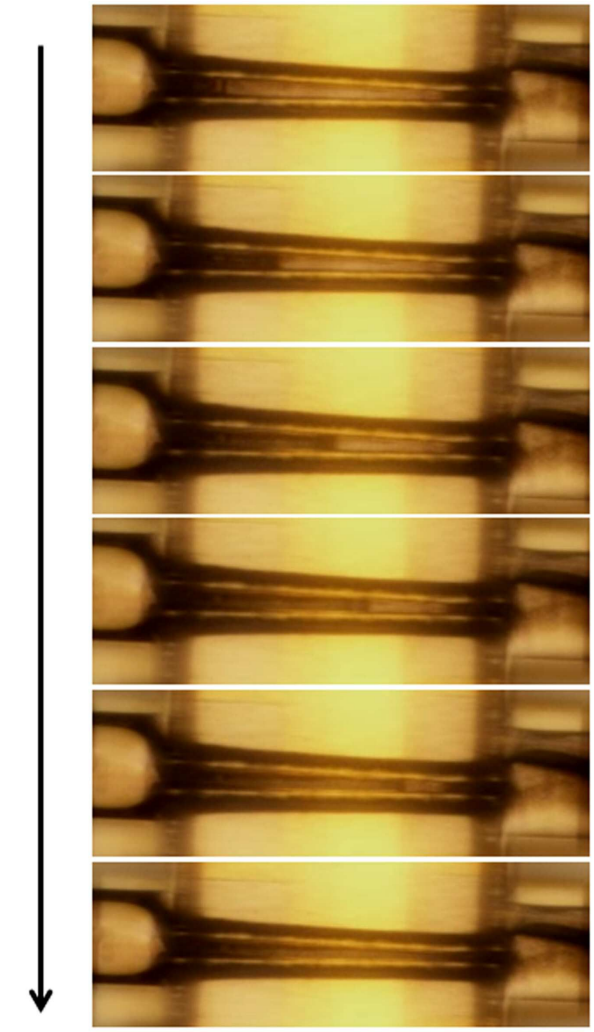
도면8


SD
110
(a)
PR1
SD
110
(b)
PR1
132
SD
110
(c)
132
SD
110
(d)
PR2
132
SD
110
(e)
120'a
132
SD
110
(f)
132
120'b
120'a
120'
SD
110
(g)

도면9

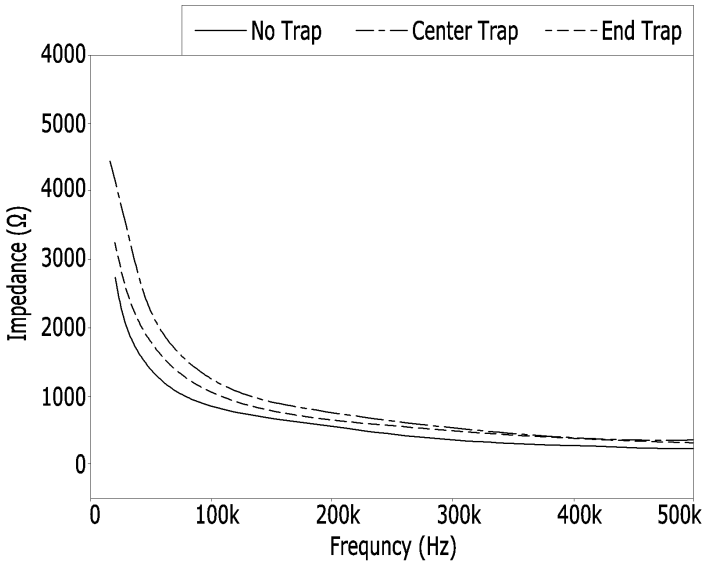

KIMM
14 ㎛
5 ㎛

도면10



<Sequence of single cell trap>

도면11



<Measured impedance>