



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년05월24일
(11) 등록번호 10-1147849
(24) 등록일자 2012년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/15 (2006.01) C12Q 1/02 (2006.01)
C12M 1/34 (2006.01) C12M 1/42 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0072875
(22) 출원일자 2011년07월22일
심사청구일자 2011년07월22일
(56) 선행기술조사문헌
JP2004305095 A*
KR1020090058440 A*
JP2006275798 A
KR100552696 B1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
전남대학교산학협력단
광주 북구 용봉동 300
(72) 발명자
이동원
광주광역시 북구 용봉로 77, 기계공학과 1B-102
(용봉동, 전남대학교)
김상희
광주광역시 북구 용봉로 77, 기계공학과 1A-421
(용봉동, 전남대학교)
박중성
광주광역시 북구 운암동 벽산아파트 108-1602
(74) 대리인
이은철

전체 청구항 수 : 총 7 항

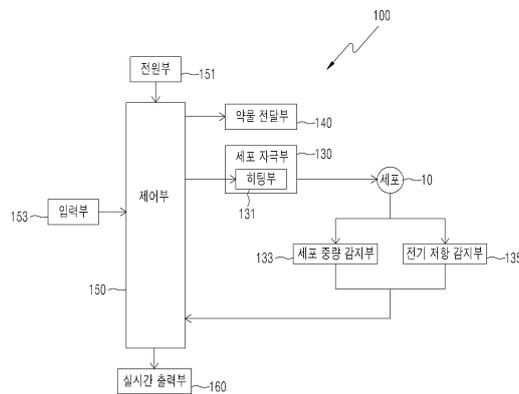
심사관 : 노영철

(54) 발명의 명칭 **약물 검사 장치**

(57) 요약

본 발명은 신약개발에 적용될 수 있는 약물 검사 장치에 관한 것으로서, 세포가 수용되어 배양되는 세포 배양 공간이 형성된 베이스부; 상기 베이스부의 세포 배양 공간에 바이메탈(bimetal) 구조로 구비되고, 인가되는 전기를 열로 변환시키는 히팅부가 구비된 외팔보 형태의 세포 자극부; 상기 세포 자극부에 구비되어 세포의 중량 변화를 감지하는 세포 중량 감지부; 및, 상기 세포 중량 감지부와 함께 상기 세포 자극부에 구비되어 세포의 임피던스(impedance) 변화를 감지하는 전기 저항 감지부;를 포함하는 것을 특징으로 한다. 이에 의하여, 피진 단 약물에 대한 세포의 활성 변화를 스크리닝한 스크리닝 데이터를 정량적이고 정성적으로 정확하게 출력할 수 있는 약물 검사 장치를 제공할 수 있다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

세포가 수용되어 배양되는 세포 배양 공간이 형성된 베이스부;

상기 베이스부의 세포 배양 공간에 바이메탈(bimetal) 구조로 구비되고, 인가되는 전기를 열로 변환시키는 히팅부가 구비되어 진동 운동이 가능한 외팔보 형태의 세포 자극부;

상기 세포 자극부에 구비되어 세포의 중량 변화를 감지하는 세포 중량 감지부; 및

상기 세포 중량 감지부와 함께 상기 세포 자극부에 구비되어 세포의 임피던스(impedance) 변화를 감지하는 전기 저항 감지부;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 검사 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 베이스부의 세포 배양 공간으로 피진단 약물을 전달하도록 상기 베이스부에 구비된 약물 전달부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 검사 장치.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 약물 전달부는 인가되는 전기에 의해 압력이 발생하는 압전 폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 검사 장치.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포 중량 감지부는 휘트스톤 브리지(Wheatstone bridge) 회로로 구성된 압전 센서인 것을 특징으로 하는 약물 검사 장치.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포 자극부, 상기 세포 중량 감지부 및 상기 전기 저항 감지부에 전기적으로 연결된 제어부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 검사 장치.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포 중량 감지부 및 상기 전기 저항 감지부에 전기적으로 연결되어 상기 세포 중량 감지부 및 상기 전기 저항 감지부로부터 감지된 결과를 출력하는 실시간 출력부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 검사 장치.

청구항 7

제2항 또는 제3항에 있어서,

상기 히팅부 및 상기 약물 전달부에 전기가 공급되도록 구비된 전원부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 검사 장치.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 약물 검사 장치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 신약개발에 적용될 수 있는 약물 검사 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 신약개발은 일반적으로 의약품 탐색 및 연구에 평균 15년, 그리고 대략 8억 달러에 달하는 막대한 비용이 소모되는 기술 집약적인 장기 프로젝트 과정이다.

[0003] 일반적으로, 신약개발 과정은 작용점 도출, 유효물질 선정, 후보 물질의 확정, 전 임상, 임상화의 단계를 거쳐 신약개발의 허가까지 수행되면서, 긴 연구 기간이 소요된다.

[0004] 지놈 프로젝트(genome project)를 통해서 현재까지 밝혀진 유전자의 작용점은 대략 35,000 여개 정도가 되고, 그 중 연구에 사용되는 작용점은 대략 500 여개 정도가 된다. 하지만, 이 숫자는 점점 증가하고 있는 추세이다. 이러한 작용점에 적합하고 유효성이 있는 약물 후보들은 적게는 수만개에서 많게는 수백만개에 이를 정도이다. 이러한 후보군들의 약물들은 개발단계에서 모두 스크리닝(screening) 검사용으로 활용되며, 이에 따른 적절한 스크리닝 기법이 필요해진다.

[0005] 종래기술에 따른 약물 스크리닝 방법은 시험관에서 수행되는 방법과 종양이나 바이러스와 같은 세포를 대상으로 한 방법으로 크게 나누어질 수 있다.

[0006] 이 중, 세포를 대상으로 하는 종래의 약물 스크리닝 센서가 한국등록특허 제10-1016213호(2011.02.25 공고)에 개시되어 있다.

[0007] 종래기술에 의하면, 세포에 형광물질을 붙이거나 염색 후 세포의 활성 변화를 광학적(형광에 의한)으로 관찰하여 형광색의 농도를 확인한 후 결과를 도출하게 된다.

[0008] 그러나, 이러한 종래의 약물 스크리닝 센서에 의하면, 관찰자의 실험 스킬이나 실험 환경 등에 의존해야 하기 때문에 관찰자에 따라서 해석이 달라지는 등 검사 결과가 주관적으로 도출되어 부정확해질 수도 있다는 문제점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 정량적이고 정성적인 스크리닝 데이터를 정확하게 출력할 수 있는 약물 검사 장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적은, 본 발명에 따라, 세포가 수용되어 배양되는 세포 배양 공간이 형성된 베이스부; 상기 베이스부의 세포 배양 공간에 바이메탈(bimetal) 구조로 구비되고, 인가되는 전기를 열로 변환시키는 히팅부가 구비된 외팔보 형태의 세포 자극부; 상기 세포 자극부에 구비되어 세포의 중량 변화를 감지하는 세포 중량 감지부; 및, 상기 세포 중량 감지부와 함께 상기 세포 자극부에 구비되어 세포의 임피던스(impedance) 변화를 감지하는 전기 저항 감지부;를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 검사 장치에 의하여 달성된다.

[0011] 여기서, 상기 약물 검사 장치는 상기 베이스부의 세포 배양 공간으로 피진단 약물을 전달하도록 상기 베이스부에 구비된 약물 전달부를 더 포함하는 것이 바람직하다.

[0012] 상기 약물 전달부는 인가되는 전기에 의해 압력이 발생하는 압전 폴리머를 포함하는 것이 바람직하다.

[0013] 상기 세포 중량 감지부는 휘트스톤 브리지(Wheatstone bridge) 회로로 구성된 압전 센서인 것이 바람직하다.

[0014] 상기 약물 검사 장치는 상기 세포 자극부, 상기 세포 중량 감지부 및 상기 전기 저항 감지부에 전기적으로 연결된 제어부를 더 포함하는 것이 바람직하다.

[0015] 상기 약물 검사 장치는 상기 세포 중량 감지부 및 상기 전기 저항 감지부에 전기적으로 연결되어 상기 세포 중량 감지부 및 상기 전기 저항 감지부로부터 감지된 결과를 출력하는 실시간 출력부를 더 포함하는 것이 바람직하다.

[0016] 그리고, 상기 약물 검사 장치는 상기 히팅부 및 상기 약물 전달부에 전기가 공급되도록 구비된 전원부를 더 포함하는 것이 바람직하다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 따르면, 피진단 약물에 대한 세포의 활성 변화를 스크리닝한 스크리닝 데이터를 정량적이고 정성적으로 정확하게 출력할 수 있는 약물 검사 장치를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 본 발명에 따른 약물 검사 장치의 제어 블록도,
- 도 2는 도 1의 약물 검사 장치의 개략적인 사시도,
- 도 3은 도 1의 약물 전달부를 나타낸 사진,
- 도 4는 도 1의 베이스부 및 세포 자극부를 나타낸 사진,
- 도 5는 도 1의 약물 검사 장치의 사진,
- 도 6은 본 발명에 따른 약물 검사 장치의 제어 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 이하에서는 첨부된 도면을 참조하여 본 발명에 대해 상세히 설명한다.
- [0020] 본 발명에 따른 약물 검사 장치(100)는, 도 1 및 도 2에 도시된 바와 같이, 세포(10)가 수용되어 배양되는 세포 배양 공간(111)이 형성된 베이스부(110)와, 베이스부(110)의 세포 배양 공간(111)에 바이메탈(bimetal) 구조로 구비되고 인가되는 전기를 열로 변환시키는 히팅부(131)가 구비된 외팔보(cantilever) 형태의 세포 자극부(130)와, 세포 자극부(130)에 구비되어 세포(10)의 중량 변화를 감지하는 세포 중량 감지부(133)와, 세포 중량 감지부(133)와 함께 세포 자극부(130)에 구비되어 세포(10)의 임피던스(impedance) 변화를 감지하는 전기 저항 감지부(135)를 포함한다.
- [0021] 이에 따라, 본 발명에 따른 약물 검사 장치(100)에 의하여 피진단 약물에 대한 세포(10)의 활성 변화를 스크리닝(screening)한 스크리닝 데이터를 정량적이고 정성적으로 정확하게 출력할 수 있다.
- [0022] 피진단 약물과 같은 다수의 화합물을 스크리닝하는 과정은 기술적 해석이 용이하고, 재현성이 높으며, 정량화되어야 하는 것이 적합한데, 본 발명에 따른 약물 검사 장치(100)에 의하면 이러한 적합성을 모두 충족시킬 수 있다.
- [0023] 최근에는 표면 플라즈마 공명 기법을 이용해 유효물질을 최적화하여 스크리닝하기도 하지만, 이 방법은 광(光)이 두 매질의 경계면에서 전반사될 때에 계면에 있는 금속층 전자들에 의한 표면 플라즈몬의 진공이 계면 근처의 유전 상수에 의해 영향을 받아 유전층의 두께나 굴절률 변화에 민감하게 반응하는 현상을 이용한 것으로서, 시료의 전처리 및 사용 환경이 제한되는 등의 문제점을 가진다.
- [0024] 그러나, 본 발명에 따른 약물 검사 장치(100)에 의하면 이러한 종래의 표면 플라즈마 공명 기법의 단점도 해결할 수 있다.
- [0025] 베이스부(110)는, 도 2 내지 도 5에 도시된 바와 같이, 반도체 공정 또는 스크린 프린팅(screen printing) 공정 등을 통해 박형의 칩 형태로 마련되되, 둘레 영역에는 전극 베이(bay)(120)가 마련되어 암세포나 바이러스 또는 그 밖의 다양한 종류의 박테리아 등의 세포(10)나 단백질이 수용되어 배양되는 세포 배양 공간(111)이 전극 베이(120)에 의해 에워싸지도록 형성된다.
- [0026] 좀더 구체적으로, 베이스부(110)는 생체에 적합한 SU-8과 같은 감광제, PDMS(polydimethylsiloxane)와 같은 실리콘, 박형 필름(PET 필름 등의), 유리, 전기적 특성이 우수한 금속, 탄소나노튜브, 그래핀(graphene) 등을 이용하여 반도체 공정 또는 또는 스크린 프린팅 공정 등을 통해 마련될 수 있다.
- [0027] 도 4에 도시된 바와 같이, 전극 베이(120)에는 세포 중량 감지부(133)에 전기적으로 연결된 상부 중량 감지 전극(121) 및 하부 중량 감지 전극(123), 전기 저항 감지부(135)에 전기적으로 연결된 저항 감지 전극(125), 히팅부(131)에 전기적으로 연결된 히팅 전극(127)이 형성된다.
- [0028] 세포 자극부(130)는, 도 4에 도시된 바와 같이, 전극 베이(120)로부터 세포 배양 공간(111)을 향해 연장된 외

팔보의 형태로 마련되어 단백질 또는 세포(10)를 고정화시켜 원자현미경에서 시료 표면의 거칠기를 확인할 수 있을 정도로 높은 민감도를 가지며, 열팽창 계수가 상이한 이중 금속으로 된 바이메탈 구조로 마련되어 히팅부(131)에서 발생하는 열에 의해 진동되고, 세포 자극부(130) 내의 세포(10)는 상하 진동에 의해 운동 자극되거나 히팅부(131)에 의해 열 자극된다.

- [0029] 좀더 구체적으로, 세포 자극부(130)는 다양한 센서들이 집적될 수 있도록 반도체 공정 또는 스크린 프린팅 공정 등을 통해 제작된다.
- [0030] 이에 따라, 본 발명에 따른 약물 검사 장치(100)를 통하여 약물 스크리닝 데이터를 정량적으로 획득할 수 있고, 높은 민감도를 갖고 피진단 약물을 스크리닝할 수 있다.
- [0031] 히팅부(131)는, 도 4에 도시된 바와 같이, 바이메탈 구조의 세포 자극부(130)를 가열하여 상하 진동을 일으키기 위한 구동기로서, 외팔보 형태의 세포 자극부(130)에 집적화된 상태로 구비된 주울 히터(Joule heater)로 마련될 수 있다. 히팅부(131)로 인가되는 전류가 외팔보 형태의 세포 자극부(130)의 고유 진동수에 맞게 반복적으로 온/오프되게 인가되면 세포 자극부(130)는 상하로 휘어졌다 펴졌다가 반복되면서 대략 수십 mm/sec까지 상하 진동을 일으키게 된다.
- [0032] 즉, 히팅부(131)를 이용하여 세포 자극부(130)에 집적화된 세포(10) 또는 단백질의 운동 자극에 대한 활성 변화를 특정할 수 있다. 관절 세포의 경우 운동 자극의 유무에 따라서 생장의 변화가 달라지게 되며, 이러한 방법을 통해서 피진단 약물과 운동 자극 등에 의한 상관관계를 밝혀낼 수 있는 하나의 시스템이 구현될 수 있다.
- [0033] 이에 따라, 히팅부(131)에 의하여 세포 자극부(130)의 세포(10)에 외부 자극 또는 스트레스를 임의로 부여함으로써 세포(10)에는 생장의 변화가 발생할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 일실시예로서, 세포 중량 감지부(133)는 외팔보 형태의 세포 자극부(130) 내에 휘트스톤 브리지(Wheatstone bridge) 회로로 구성되어 집적된 압전 센서인 것이 바람직하다.
- [0035] 휘트스톤 브리지 회로로 구성된 세포 중량 감지부(133)는 SU-8 감광층을 절연층으로 상부 및 하부에 각각 마련되고, 외팔보 형태의 세포 자극부(130)가 구부러지면 그에 따른 저항의 변화를 측정하게 된다.
- [0036] 이에 따라, 전달되는 피진단 약물에 대해 세포(10)들이 반응하여 반응된 세포(10)가 세포 분열을 일으키며 성장 또는 사멸 등의 활성 변화를 일으킴에 따라 일어나는 세포(10)들의 무게 변화를 세포 중량 감지부(133)에 의해 감지할 수 있게 됨으로써 단백질이나 세포(10)의 활성 변화에 따른 미세한 질량의 변화를 높은 민감도(예컨대, 수 나노그램의 변화량까지도 감지할 수 있는)를 갖고 측정할 수 있다.
- [0037] 한편, 외팔보 형태의 세포 자극부(130) 표면에 부착된 단백질 또는 세포(10)는 고유의 전기 저항값을 가지고 있다. 살아 있는 세포(10) 또는 단백질에 외부 요인에 의한 영향이 발생되면 고유의 전기 저항값은 변하게 되며, 이러한 전기 저항값의 변화량은 세포 자극부(130)에 집적화된 상태로 구비된 임피던스 센서(impedance sensor)와 같은 전기 저항 감지부(135)에 의하여 측정될 수 있다.
- [0038] 전기 저항 감지부(135)는 외팔보 형태의 세포 자극부(130)에 세포(10)가 부착되었을 때에 세포(10)에 대한 임피던스 값을 측정하게 된다.
- [0039] 이에 따라, 전달되는 피진단 약물에 대해 세포(10)들이 반응하여 반응된 세포(10)가 세포 분열을 일으키며 성장 또는 사멸 등의 활성 변화를 일으킴에 따라 일어나는 세포(10)들의 전기적 특성의 변화를 실시간으로 모니터링할 수 있다.
- [0040] 상기 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)는 세포(10)의 성장에서 사멸까지의 과정 동안 유효한 신호값을 지속적으로 출력해낼 수 있으며, 수치화된 값을 그래프화하여 출력할 수도 있다.
- [0041] 이에 따라, 외팔보 형태의 세포 자극부(130) 내에 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)가 집적화된 상태로 구비되어 세포(10)들이 피진단 약물에 대해 반응하며 일어나는 활성 변화를 정량적이고 정성적인 실시간 데이터로 모니터링할 수 있고, 단일 세포 또는 군집으로 형성된 세포에 대해서도 정확한 스크리닝 데이터를 출력할 수 있다.
- [0042] 또한, 본 발명에 따른 약물 검사 장치(100)는, 도 3에 도시된 바와 같이, 베이스부(110)의 세포 배양 공간(111)으로 피진단 약물을 시간에 따라 정량적으로 전달하도록 베이스부(110)에 구비된 약물 전달부(140)를 더 포함하는 것이 바람직하다.

- [0043] 약물 전달부(140)는, 도 3에 도시된 바와 같이, 인가되는 전류의 세기에 비례하게 약물이 방출될 수 있도록 전기에 의해 압력이 발생하는 압전 폴리머(polymer)(141)를 포함한다.
- [0044] 압전 폴리머(141)는 금이나 백금을 통해서 전기적으로 연결되어 있으며, 인가되는 전기장에 따라서 1축으로 압전 폴리머(141)의 팽창 수축을 유도할 수 있다. 압전 폴리머(141)의 내부에는 피진단 약물이거나 후보 물질 등이 충전될 수 있다. 압전 폴리머(141)의 수축률에 따라서 내부에 충전된 약물이 방출되며, 이렇게 방출된 약물은 유체 대류 및 확산에 의해서 세포(10)에 영향을 줄 수 있도록 설계된다.
- [0045] 본 발명의 일실시예로서, 도 3에 도시된 바와 같이, 압전 폴리머(141)는 입력되는 전압에 의하여 스크리닝에 필요한 피진단 약물이 정량적으로 방출되어 세포(10)들과 반응될 수 있도록 베이스부(110)의 하부면에 브리징 형태로 한 쌍으로 구비된 것이 바람직하다.
- [0046] 이에 따라, 한 쌍의 압전 폴리머(141) 전극으로 입력되는 전계의 양에 따라서 피진단 약물을 정량적으로 토출시킬 수 있게 됨으로써 피진단 약물의 방출량이 조절될 수 있다. 방출된 피진단 약물은 세포 배양 공간(111) 내부의 시약의 농도차에 의해서 세포 배양 공간(111)의 전체 영역으로 확산되어 진다. 확산에 의해 세포(10)들은 피진단 약물에 대한 반응을 보이게 되고, 이러한 세포(10)들의 활성 변화는 세포 자극부(130)에 구비된 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)에 의해 정량적으로 검출되어 진다.
- [0047] 한편, 본 발명에 따른 약물 검사 장치(100)는, 도 1에 도시된 바와 같이, 세포 자극부(130)의 히팅부(131) 및 약물 전달부(140), 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)에 전기적으로 연결된 제어부(150)를 더 포함하는 것이 바람직하다.
- [0048] 제어부(150)는, 도 1에 도시된 바와 같이, 히팅부(131) 및 약물 전달부(140)에 전기가 공급되도록 구비된 전원부(151)와, 전원 온/오프의 입력값과 실험자의 설정 입력값 등을 제어부(150)로 입력할 수 있도록 구비된 입력부(153)를 포함한다.
- [0049] 이에 따라, 제어부(150)가 전극 베이스(120)에 구비된 히팅 전극(127), 상부 중량 감지 전극(121), 하부 중량 감지 전극(123) 및 저항 감지 전극(125)을 통해 히팅부(131), 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)에 전기적으로 연결되고 베이스부(110)의 하부면에 구비된 압전 폴리머(141) 전극을 통해 약물 전달부(140)에 전기적으로 연결됨으로써, 제어부(150)를 통해 세포 자극부(130)의 히팅부(131)와 약물 전달부(140)에 제어 신호가 입력되어 히팅부(131)의 전원이 켜져 세포 자극부(130)에 있는 세포(10)가 자극될 때에 피진단 약물이 세포(10)로 전달되도록 할 수 있고, 피진단 약물에 반응하는 세포(10)의 활성 변화를 세포 중량 감지부(133)와 전기 저항 감지부(135)가 감지하여 감지된 결과가 제어부(150)로 전달될 수 있다.
- [0050] 또한, 본 발명에 따른 약물 검사 장치(100)는, 도 1에 도시된 바와 같이, 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)에 전기적으로 연결되어 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)로부터 감지된 결과를 실시간으로 출력하는 실시간 출력부(160)를 더 포함하는 것이 바람직하다.
- [0051] 이에 따라, 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)에서 감지된 결과가 제어부(150)를 통해 실시간 출력부(160)로 전달되어 피진단 약물에 따라 반응하는 세포(10)의 활성 변화 데이터를 실시간으로 출력할 수 있다.
- [0052] 본 발명에 따른 약물 검사 장치(100)를 제작하는 과정을 도 2 내지 도 5를 참조하여 설명하면 다음과 같다.
- [0053] 우선, 외팔보 형태의 세포 자극부(130)를 마련하기 위하여 황산과 과산화수소를 2:1의 비율로 섞은 피라니아 클리닝 방법으로 실리콘 웨이퍼 표면의 유기물 및 미세 입자들을 제거한다.
- [0054] 다음에, 스퍼터(sputter)를 이용하여 완성된 소자를 분리할 수 있는 희생층을 실리콘 웨이퍼의 전면면에 형성시키되, 희생층의 두께는 대략 100nm 정도가 되도록 형성시킨다.
- [0055] 그리고, 세포 자극부(130)가 마련되도록 감광제 SU-8 2002를 사용하여 첫번째 레이어(layer)를 형성시킨다. 이를 위해, 스핀 코터(spin coater)를 이용해 SU-8 2002를 웨이퍼의 1/3 정도 로딩(loading)한 후 4,000 rpm의 속도로 코팅한다. 코팅된 레지스트를 65 ~ 95 °C의 핫 플레이트(hot plate)에 순차적으로 1~2분 정도 굽는다. 이렇게 구워진 웨이퍼와 레지스트를 첫번째 마스크를 이용하여 UV 노광 처리를 한다. 이때, 노광 시간은 대략 7초 정도인 것이 바람직하다. 노광 후, 일반적으로 네거티브 레지스트(negative resist)의 경우 PEB(Post Exposure Bake)를 수행하게 된다.
- [0056] SU-8 2002의 경우 PEB 조건은 65 ~ 95 °C의 핫 플레이트에 순차적으로 각각 1분 정도씩 베이킹(bake)를 수행하게 된다. 베이킹이 완료된 웨이퍼는 디벨로퍼(developer)를 이용하여 현상 처리를 수행한다. 이렇게 하여

현상된 SU-8의 두께는 대략 1.5 μm 정도가 된다.

- [0057] 현상이 완료된 SU-8 패턴의 내부에 있는 솔벤트(solvent)를 완전히 제거하기 위해서 110 $^{\circ}\text{C}$ 정도의 핫 플레이트에서 10분간 추가로 베이킹을 수행한다.
- [0058] 다음에, 전극을 형성하기 위한 공정으로 메탈(metal)을 형성하는 공정으로는 공정의 단순화를 위해 식각이 아닌 Lift-Off 공정을 사용한다.
- [0059] 좀더 구체적으로, 이미 형성된 세포 자극부(130)의 패턴 위에 얇은 코팅제인 AZ1512 레지스트를 이용하여 패턴을 형성한다. 공정 조건은 2,000 rpm에서 코팅하고, 95 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1분간 베이킹을 수행하는 것으로 한다. 이렇게 코팅된 웨이퍼는 UV노광기에 의해 7초 정도 노광된 후 현상액(AZ300MIF)에 의해 현상 처리된다. 그리고, 이렇게 현상된 실리콘 웨이퍼는 증발기(evaporator)에 의해 증착 처리되어 50 nm의 골드(gold) 박막이 형성된다. 이후, 아세톤 등을 이용하여 희생층으로 사용된 AZ1512를 제거하여 골드 패턴을 형성시킨다.
- [0060] 다음으로는 제작된 메탈층을 보호하면서 세포 자극부(130)의 외팔보 형태를 형성하기 위한 SU-8을 3 μm 정도 코팅시킨다. 이를 위해, SU-8 2002를 웨이퍼의 1/3 가량 로딩한 후 이를 1,000 rpm의 속도로 코팅시킨다. 이후, 65 $^{\circ}\text{C}$, 95 $^{\circ}\text{C}$ 의 핫 플레이트에서 1,2분씩 각각 구워낸 후 충분히 식혀 준다. 다음 세번째 마스크를 이용하여 UV를 7초 노광시킨 후 다시 한번 65 $^{\circ}\text{C}$, 95 $^{\circ}\text{C}$ 의 핫 플레이트에서 각각 1,2분씩 순차적으로 구워낸다. 이때 주의할 것은 마스크 스템이 진행될수록 SU-8의 두께가 두꺼워 지기 때문에 고온에서 베이킹된 후 되도록 천천히 식혀주는 것이 내부의 열응력 발생을 최소화시킬 수 있다는 것이다.
- [0061] 이렇게 베이킹이 완료된 웨이퍼를 SU-8 현상액을 이용하여 현상한 후, 95 $^{\circ}\text{C}$ 의 핫 플레이트에서 구워내고 다시 한번 천천히 식혀준다. SU-8 공정이 완료된 후 AZ1512를 이용하여 두번째 전극 층을 형성하기 위한 패턴 작업을 수행한다. 이 또한 Lift-Off 공정으로 이루어진다. AZ1512를 이용하여 2,000 rpm에서 코팅, 95 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1분간 베이킹을 수행하고 UV노광기를 이용하여 7초 노광 후 현상액(AZ300MIF)으로 현상을 수행한다. 이렇게 형성된 패턴은 최소 선폭이 6 μm 정도가 된다. 증발기를 이용하여 Au를 50 nm 증착시킨 후, 아세톤을 이용해 희생층으로 사용된 AZ1512를 완전히 제거하여 금속 패턴의 형성을 완료한다.
- [0062] 마지막으로, 세포 자극부(130)의 외팔보 형상을 형성시키기 위한 공정으로서 SU-8 2002를 웨이퍼의 1/3 가량 부은 다음 400 rpm의 속도로 30초간 코팅처리를 한다. 코팅이 완료된 후 65 $^{\circ}\text{C}$, 95 $^{\circ}\text{C}$ 의 핫 플레이트에서 1,2분씩 각각 구워내고, 이를 UV노광기를 이용하여 약 7초간 노출시킨다. 이후에 65 $^{\circ}\text{C}$, 95 $^{\circ}\text{C}$ 의 핫 플레이트에서 각각 1분씩 순차적으로 베이킹을 수행한 후, SU-8 현상액을 이용하여 현상을 완료한다. 그리고, SU-8 내부에 있는 열응력을 최소화하기 위해 95 $^{\circ}\text{C}$ 의 핫 플레이트에서 약 60분간 베이킹한 후 최대한 천천히 식혀준다.
- [0063] 세포 자극부(130)를 형성시키는 공정이 완료되면, 약물 검사 장치(100)가 전체적으로 칩(chip)의 형태를 이루도록 SU-8 50을 1,000 rpm으로 코팅하여 약 300 μm 의 패턴을 형성시킨다. 이 과정에서 칩의 최종 두께가 결정된다. 먼저, 스핀 코터를 이용해 1,000 rpm으로 코팅한 다음 65 $^{\circ}\text{C}$, 95 $^{\circ}\text{C}$ 의 핫 플레이트에서 각각 30분, 90분을 베이킹한 후, UV 노광기를 이용하여 40초 노광을 수행한다. 이후, 65 $^{\circ}\text{C}$, 95 $^{\circ}\text{C}$ 에서 각각 30분, 90분을 베이킹한 후, 현상액을 이용해 패턴을 현상하여 칩의 최종적인 형태를 완성한다. 이렇게 완성된 약물 검사 장치(100)를 90 $^{\circ}\text{C}$ 의 핫 플레이트에서 약 1시간 동안 베이킹한 후 실온까지 천천히 식혀준다.
- [0064] 이에 따라, 피진단 약물에 대한 세포(10)의 활성 변화를 스크리닝한 스크리닝 데이터를 정량적이고 정성적으로 정확하게 출력할 수 있는 약물 검사 장치(100)를 반도체 공정을 이용하여 칩의 형태로 제작할 수 있다.
- [0065] 한편, 이러한 구성에 의해, 본 발명에 따라 피진단 약물에 대한 세포(10)의 활성 변화를 스크리닝하는 과정에도 1 내지 도 6을 참조하여 설명하면 다음과 같다.
- [0066] 우선, 입력부(153)에서의 입력 신호에 의해 제어부(150)는 세포 자극부(130)의 히팅부(131)로 반복적으로 온/오프되는 전류를 인가하여 세포 자극부(130)가 상하로 진동되게 함으로써 세포(10)들을 자극시킨다(S100).
- [0067] 다음에, 제어부(150)는 약물 전달부(140)의 압전 폴리머(141)에 조절된 전원을 인가하여 세포(10)들로 전달될 피전달 약물을 정량적으로 방출시킨다(S200).
- [0068] 세포 자극부(130)에 의해 미리 운동 자극 또는 열 자극 등을 받아 성장 또는 활성 변화를 일으킨 세포(10)들에게 피전달 약물이 전달되면 세포(10)들의 중량에는 미세한 변화가 생기게 되는데 이를 세포 중량 감지부(133)를 통해서 실시간으로 감지한다(S300).
- [0069] 또한, 세포(10)들에게 피전달 약물이 전달되면 세포(10)들은 약물에 반응하며 전기 저항값도 변하게 되는데

이를 전기 저항 감지부(135)를 통해서 실시간으로 감지한다(S400).

[0070] 그리고, 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)에서 감지된 결과는 제어부(150)로 전달되어 제어부(150)는 이를 스크리닝 데이터로 연산 정리하고, 제어부(150)는 스크리닝 데이터를 실시간 출력부(160)로 내 보내어 실시간으로 출력한다(S500).

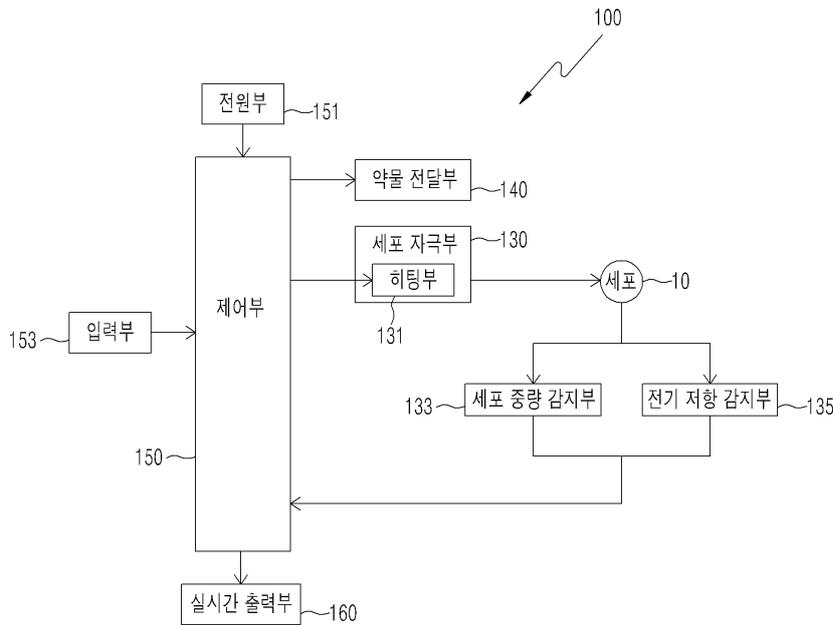
[0071] 이에, 본 발명에 따르면, 구역화된 베이스부(110)의 세포 배양 공간(111) 내에서 세포(10)나 단백질의 배양이 이루어지고, 베이스부(110)의 하부면에 구비된 압전 폴리머(141)와 같은 압전체를 포함하는 약물 전달부(140)에 의하여 약물 방출이 정량적으로 이루어지며, 세포 자극부(130)에 집적화된 세포 중량 감지부(133) 및 전기 저항 감지부(135)와 같은 센서들을 통해서 세포(10)나 단백질의 활성 변화를 신속하게 측정하여 피진단 약물에 대한 세포(10)나 단백질의 활성 변화를 스크리닝한 스크리닝 데이터를 정량적이고 정성적으로 정확하게 출력할 수 있다.

부호의 설명

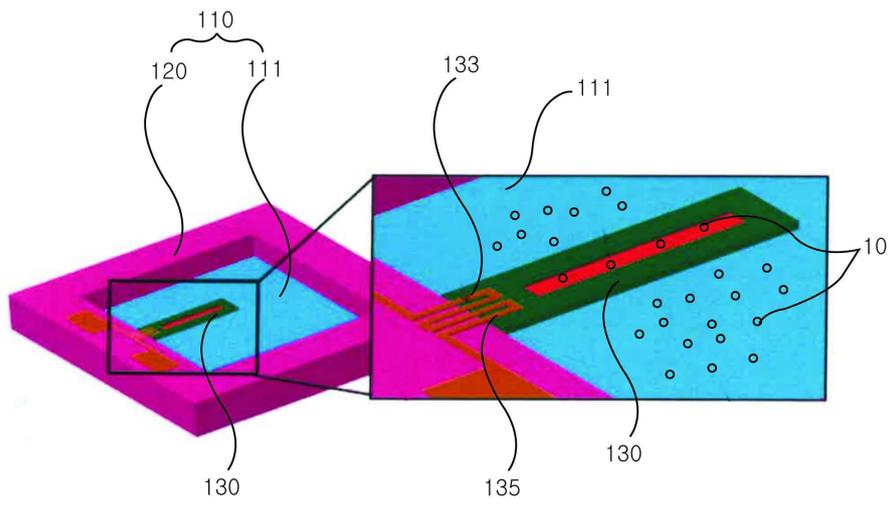
- | | | |
|--------|-----------------|-----------------|
| [0072] | 110 : 베이스부 | 130 : 세포 자극부 |
| | 131 : 히팅부 | 133 : 세포 중량 감지부 |
| | 135 : 전기 저항 감지부 | 140 : 약물 전달부 |
| | 141 : 압전 폴리머 | 150 : 제어부 |
| | 151 : 전원부 | 160 : 실시간 출력부 |

도면

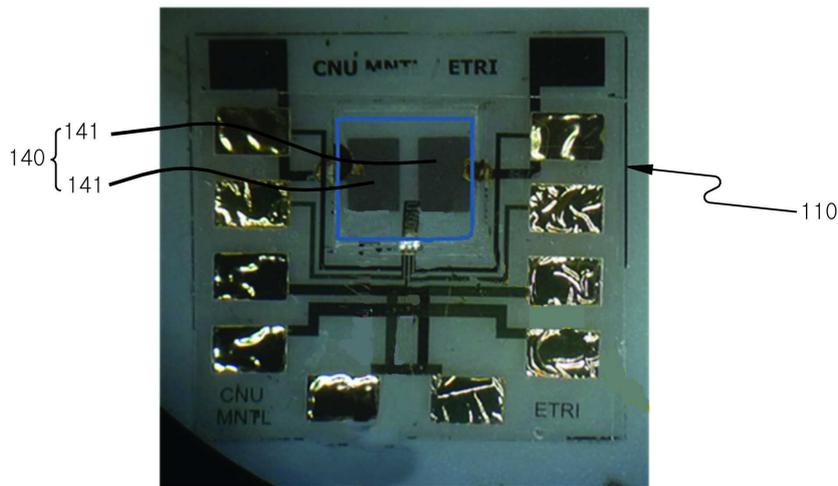
도면1



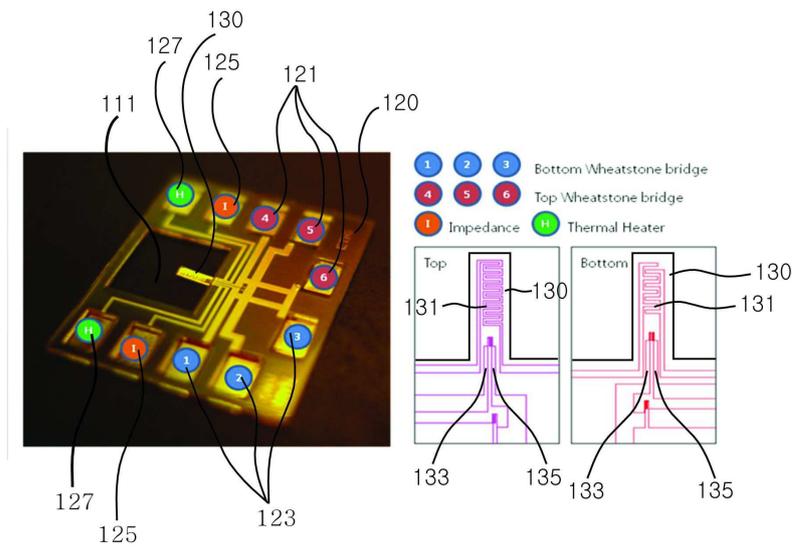
도면2



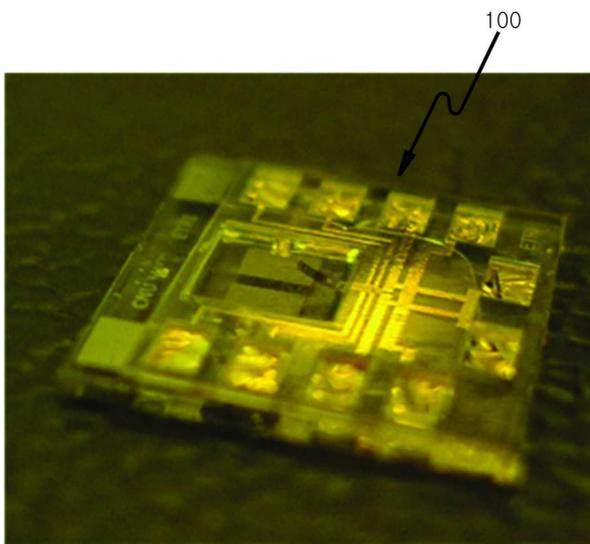
도면3



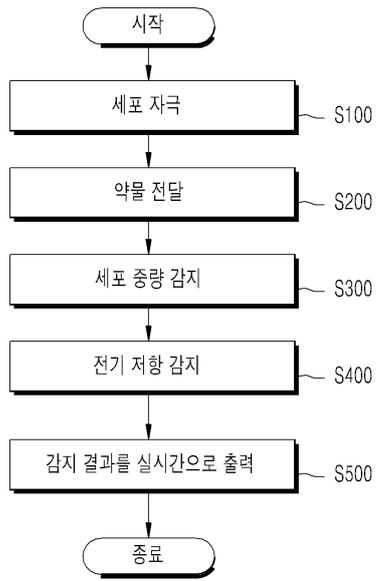
도면4



도면5



도면6





특 허 증

CERTIFICATE OF PATENT

특 허 제 10-1147849 호 (PATENT NUMBER)	출원번호 (APPLICATION NUMBER)	제 2011-0072875 호
	출원일 (FILING DATE:YY/MM/DD)	2011년 07월 22일
	등록일 (REGISTRATION DATE:YY/MM/DD)	2012년 05월 14일

발명의명칭 (TITLE OF THE INVENTION)
약물 검사 장치

특허권자 (PATENTEE)
전남대학교산학협력단(206371-0*****)
광주 북구 용봉동 300

발명자 (INVENTOR)
등록사항관에 기재

위의 발명은 「특허법」에 의하여 특허등록원부에 등록
되었음을 증명합니다.

(THIS IS TO CERTIFY THAT THE PATENT IS REGISTERED ON THE REGISTER OF THE KOREAN
INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE.)

2012년 05월 14일



특 허 청
COMMISSIONER, THE KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE



연차등록료 납부일은 설정등록일 이후 4년차부터 매년 05월 14일까지이며 등록원부로 권리관계를 확인바랍니다.

등록사항

특 허 등록 제 10-1147849 호

(PATENT NUMBER)

발명자 (INVENTOR)

이동원(701225-1*****)

광주광역시 북구 용봉로 77, 기계공학과 1B-102 (용봉동, 전남대학교)

김상희(700402-2*****)

광주광역시 북구 용봉로 77, 기계공학과 1A-421 (용봉동, 전남대학교)

박종성(810925-1*****)

광주광역시 북구 운암동 벽산아파트 108-1602