

경피 약물전달시스템을 위한 약물 저장용 Si 구조물 제작 및 Au 전극 특성

송태은*, 김동복*, 한승오*, 김상범*, 이병갑*, 오상우*, 양상식**, 박정호*
 고려대학교 전기공학부*, 아주대학교 전자공학부**

Au Electrode Characteristics and Fabrication of Si Drug Reservoirs for a Transdermal Drug Delivery System

Tae Eun Song*, Dong Bok Kim*, Seungoh Han*, Sang Bum Kim*, Byoung Kab Lee*, Sang Woo Oh*, Sang Sik Yang**, Jungho Pak*
 *Department of Electrical Engineering, Korea University, **School of Electronics Engineering, Ajou University

Abstract - 본 논문은 미세공정을 이용하여 다중전극을 배열하여 전압 인가에 의해 선택적으로 약물 방출이 가능한 구역화된 약물 저장용 구조물의 설계 및 제작에 관한 것이다. 두께 525 μ m인 (100) Si wafer를 이용하여 TMAH 용액의 조성 및 온도에 따라 Si 식각 기초실험을 하고 그 결과를 이용하여 최적 식각조건을 설정하였다. 구조물 opening 크기를 다양하게 설계하여 미량의 약물을 선택적으로 방출할 수 있게 하고자 역 피라미드 형태의 약물 저장용 구조물을 제작하였다. 전압 인가에 의한 약물 방출 시 Au 전극의 특성을 고찰하고자 저장 구조물 위에 anode의 면적과 anode 전극간 거리를 변화시켜서 설계 및 제작하였고, polyimide를 전극 사이의 절연막으로 이용하였다. 제작된 구조물의 전극 특성은 5V의 설정전압을 인가하였을 경우 2500s 동안 0.25mA로 안정적으로 유지되었으나 10V, 15V, 20V일 경우 전극의 산화현상으로 Au 전극이 부식이 되어 전류가 안정적으로 흐르지 않는 것을 알 수 있었으며, 약물전달시스템에서 안정적인 전류 공급을 위해서는 Au 전극이 산화되지 않는 전압 인가 조건 및 시간을 설정해야 함을 알 수 있었다

구조이다. 이러한 구조물 제작에 사용된 Si 기판은 양면에 wet oxidation으로 1 μ m oxide가 성장된 기판을 사용하였다.

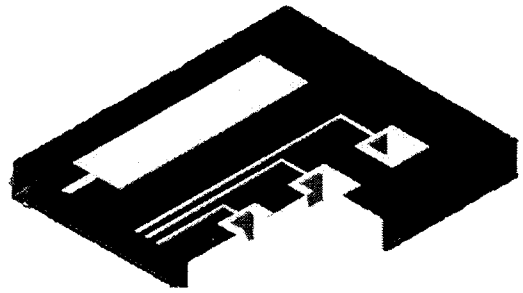


그림 1. 전극 및 약물저장용 구조물 모식도.

1. 서 론

MEMS 기술을 이용하면 소형 구조물 제작이 가능하므로 바이오 기술과 접목하여 소량의 생체 재료를 다루거나 검출하는 응용이 확대되고 있다. 특히 바이오분야에 MEMS 기술을 접목한 분야 중 약물전달시스템 연구가 활발히 진행되고 있다[1]. 패치를 이용하는 일반적인 경피 약물전달시스템에서는 패치로부터 피부로 약물이 확산되는 원리로 약물이 신체 내로 전달되므로 시간경과에 따라 약물의 확산 정도가 감소하여 지속적으로 동일한 농도로 약물을 공급하는 것이 어렵고, 분자량이 큰 약물은 피부를 통한 확산에 제한이 있다 따라서 미세공정을 이용하여 미소 구조물을 제작하고 구역화된 구조물에 약물을 저장했다가 구역별로 전압을 인가하여 각 구역의 약물들을 선택적으로 방출하면 전압 인가에 따른 안정적인 약물투여가 가능하다[2]. 이러한 방법을 제어형 경피 약물전달시스템이라 한다. 경피 약물전달시스템은 약물 방출 시 패치와 피부와의 접착이 좋아야 하며 전압 인가에 의해 약물을 펄스형으로 주입함이 가능해야 한다. 본 논문에서는 상기와 같은 약물전달시스템을 구현하기 위해 필요한 구역화된 구조물을 MEMS 기술을 이용하여 제작한 결과를 보여준다.

2. 본 론

2.1 실험

2.1.1 MEMS 구조물 제작

약물 저장용 미소 구조물은 Si wafer의 결정성에 따른 이방성 습식 식각과 Au 증착과 polyimide coating 방법을 이용하여 제작하였다. 그림 1은 이러한 공정을 거쳐 제작되는 약물 저장용 구조물 모식도이다. 역 피라미드 형태의 구역화된 구조물을 형성시킨 후 전극을 도입한

그림 2는 약물 구조물의 opening된 한 변의 길이를 나타내며, 표 1은 한 변의 길이를 다르게 하였을 경우 400 μ m까지 식각되었을 때 구조물의 용량 변화이다. 약물 구조물의 opening 크기를 다양하게 설계하여 다양한 용량의 약물을 선택적으로 방출할 수 있도록 하였다. 또한 전압 인가에 의한 약물 방출 시 인접한 다른 약물 구조물에 영향을 주는가를 평가하기 위해 anode의 면적과 anode 전극간 거리를 변화시킨 다수의 anode를 설계하였다.

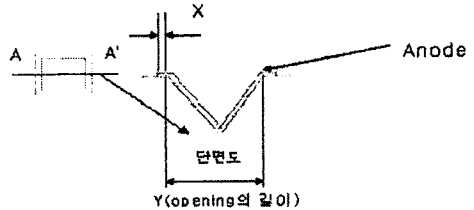


그림 2. Anode의 설계 단면도. X : 피부와 접촉하는 anode의 폭, Y : 구조물 opening의 한 변의 길이.

표 1. Opening 한 변의 길이에 따른 구조물의 부피 비교.

Y의 변화(μ m)	637	708	800	900
부 피(nl)	60.8	82.9	117	162

약물을 저장할 수 있는 미소 구조물을 제작하기 위해 Si 뒷면의 SiO₂를 photoresist로 patterning한 후 BOE(Buffered Oxide Etchant) 용액으로 SiO₂를 식각하였다. Si wafer의 이방성 식각을 위해서는 25wt% TMAH(Tetramethyl Ammonium Hydroxide) 용액으로 90°C에서 습식 식각을 진행하였다[3, 4, 5]. Si wafer를

이용하여 opening된 구조물 한 변의 길이가 최소 637 μm (표 1)일 때의 저장용량을 감안하여 식각되는 두께가 400 μm 가 되도록 설계한 후 두 장의 Si wafer를 각각 60분과 90분간 식각한 후 α -step 500을 이용하여 식각된 구조물의 단차를 측정하여 etch rate의 평균을 구하였다. 또한 한 변의 길이가 637 μm 인 구조물이 (100) Si의 결정성에 의해 54.74°의 각도로 400 μm 깊이까지 식각되는 것을 현미경으로 관찰하면서 530분 동안 식각하였다.

구조물을 제작한 후 약물저장을 위한 구조물의 표면에 E-beam evaporator를 이용하여 Ti와 Au를 각각 500Å, 2500Å 두께로 진공 증착하였고 전극 사이의 절연막으로 polyimide PI2771을 이용하였다. 완성된 하나의 시편에는 8개의 구조물이 들어가도록 제작하였으며 4inch wafer 1장에 8개의 시편을 제작하였다. 제작된 구조물의 형상은 FE-SEM(Hitachi 사의 S-4300)을 이용하여 관찰하였다.

2.1.2 Au 전극 특성 분석

구역화된 구조물에 약물을 주입하고 정전류를 인가하면 Au 표면이 산화에 의해 부식된다. 0.5M potassium phosphate buffer(pH7.0)에서 약물을 방출시키면 일정한 전류를 인가 했을 경우 anode와 cathode 사이에 일정한 전류가 흐르다가 전극면의 부식에 의해 전류값이 떨어지므로 Au 전극이 부식되지 않는 전류값과 시간을 결정해야 한다[6].

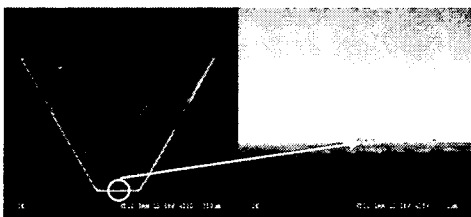
Au 전극의 산화 현상은 Gamry 사의 potentiostat을 이용하여 chronopotentiometry mode로 측정하였다. 측정을 위한 3전극 시스템은 구조물의 anode를 working electrode로 사용하고 cathode를 counter electrode로 사용하고 reference electrode로 Ag/AgCl을 이용하여 구성하였다. 이때 인가된 전류는 각각 2mA, 1.5mA, 1mA, 0.5mA, 0.1mA이었고 시간에 따른 전압 변화를 측정하였다.

일정한 전류로 약물을 안정적으로 방출할 수 있는 시간을 측정하기 위해 Keithley 사의 picoammeter를 이용하였다. 초기 설정전압을 각각 5V, 10V, 15V, 20V로 인가하여 시간에 따른 전류 변화를 측정하였다.

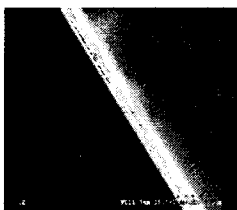
2.2. 결과 및 고찰

2.2.1 이방성 습식 식각된 구조물 특성 분석

이방성 습식 식각으로 Si 구조물을 제작한 후 FE-SEM으로 구조물의 형상 및 표면을 촬영하여 습식 식각과 Au 증착 공정에 의한 식각 및 증착이 잘 되었는지 확인하였다. 그림 3은 구조물의 단면을 촬영한 그림이다.



(a) 배율 $\times 120$ (b) 배율 $\times 35000$



(c) 배율 $\times 8000$

그림 3. (a) 구조물의 단면도 (b) Au 증착된 구조물의 바닥면 (c) Au 증착된 구조물의 경사면.

FE-SEM으로 단면을 촬영한 결과 구조물의 opening된 한 변의 크기를 800 μm 로 설계한 구조물은 식각된 깊이가 458.5 μm 이었고, 그림 3(a) 상단부인 입구의 한 변의 길이가 825 μm 로 측정되었고 고배율로 측정된 바닥면(그림 3(b))과 경사면(그림 3(c))을 보면 Si 구조물 위에 증착된 Au를 확인할 수 있다.

2.2.2 정전류 인가에 의한 Au 전극표면 특성 분석

정전류 인가 시 시간에 따른 Au 전극의 산화 특성에 대한 결과를 그림 4에 나타내었다. 0.1mA의 낮은 전류를 인가하면 시간에 따라 anode와 cathode 사이의 전압값이 거의 변하지 않는 반면, 0.5mA 및 1.0mA로 높은 전류를 인가하면 시간이 증가함에 따라 anode와 cathode의 사이의 전압값이 증가함을 알 수 있다. 이것은 Au 전극의 산화에 따른 표면 저항의 증가로 유추할 수 있다. 1.5mA 이상의 전류를 인가하면 초기 전압값이 높음을 알 수 있으며 시간경과에 따라 전압이 점차 감소되는 현상이 나타난다. 이것은 전류세기가 크므로 산화에 의해 부식된 Au 전극이 소실되어서 전극면적이 점차 줄어들어 면저항이 상대적으로 감소된 결과로 생각된다.

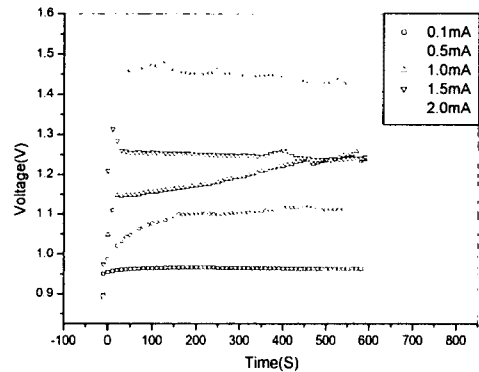
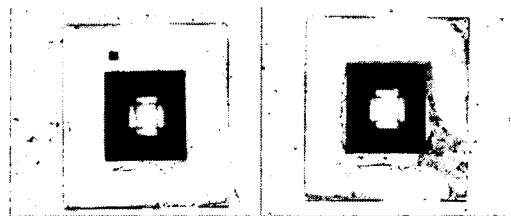
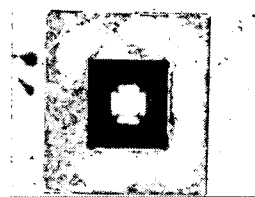


그림 4. 정전류를 인가 하였을 경우 시간에 따른 전압 변화.

그림 5는 정전류 인가 시 시간에 따른 Au 전극의 산화현상을 optical microscope로 촬영한 결과이다. 1800s 경과 시 Au 전극의 상당부분이 산화되었음을 알 수 있었다.



(a) 600s (b) 1200s



(c) 1800s

그림 5. 정전류 0.5mA, 1.12V를 인가했을 경우 시간에 따른 Au 표면에서 부식현상 변화.

2.2.3 정전압 인가에 의한 Au 전극표면 특성 분석

경피 약물전달시스템은 일반적으로 저전류 및 저전압 인가하여 사용한다. 따라서 본 연구에서 제작된 미소 구조물은 20V 이하의 정전압 조건에서 전극의 산화특성을 고찰하였다. 그림 6은 설정전압에 따라 전류 곡선의 변화를 나타낸 것이다. 설정전압이 높을수록 짧은 시간동안 안정하게 전류가 흐른다는 것을 알 수 있다. 10V의 전압을 인가하여 약물을 방출시킨다면 약 1600s 동안 안정적으로 약물을 방출할 수 있고, 5V 전압을 인가한 경우에는 약 2500s 동안 일정한 전류가 흐름을 보여준다.

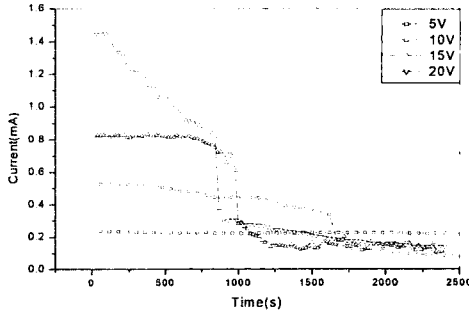


그림 6. 설정전압을 각각 5V, 10V, 15V, 20V로 인가했을 경우 시간에 따른 전류 변화.

그림 7은 시간 2500s까지 인가전압에 따른 Au 전극의 산화 현상을 관찰한 그림이다. 설정전압이 5V인 그림 7(a)는 2500s 동안 0.25mA가 안정적으로 유지된 조건에서 시편을 취해 현미경으로 구조물을 촬영한 사진이다. 구조물 표면 가장자리에 약간의 산화가 진행됨을 알 수 있다. 반면에 설정전압이 10V 및 15V인 그림 7(b)와 (c)는 Au 전극에 흐르는 전류가 초기에 각각 0.5mA, 0.8mA가 흐르다가 시간이 지나면서 2500s 경과 후에는 전류가 0.1mA, 0.15mA로 감소한 구조물 표면을 촬영한 것으로(그림 6) Au 전극의 산화가 상당히 진행됨을 알 수 있으며, 특히 그림 7(c)의 경우 Au 전극의 가장자리를 보면 산화에 의해 Au 전극이 소실되었음을 보여준다. 이러한 현상으로부터 2.2.2절에서 고찰한 전압 상승으로 Au 전극이 소실되어 전극면 저항이 감소하는 원인과 관련됨을 확인할 수 있었다.

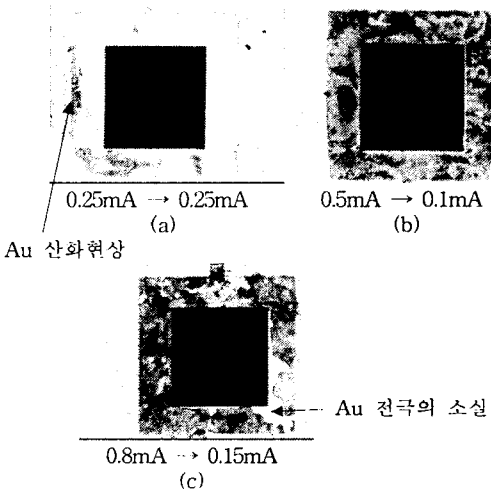


그림 7. 2500s 동안 전압 (a) 5V, (b) 10V, (c) 15V 인가 시 Au 표면에서의 부식현상 변화.

3. 결 론

MEMS 미세공정용 이용하여 약물 저장용 구조물을 설계하여 제작하였고, (100) Si wafer를 TMAH로 이방성 습식 식각하여 8개의 구역화된 약물 구조물 위에 Au 전극(anode) 및 1개의 Au 전극(cathode)을 형성하였다. 그림 8은 제작한 약물전달시스템용 시편의 사진이다

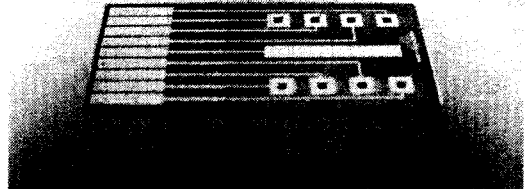


그림 8. Si MEMS 기술을 이용한 약물전달시스템용 시편.

이 약물 저장용 구조물은 고분자 패치와 접목시켜 약물을 방출시키면 전압 인가에 의해 제어가 가능한 약물 공급이 가능하다. 제작된 구조물의 전극특성을 확인하기 위해 0.1mA, 0.5mA, 1.0mA, 1.5mA, 2.0mA 정전류 인가 시 0.1mA에서는 시간에 따른 전압값이 변하지 않는 반면 1.5mA 이상의 높은 정전류 인가 시 Au 전극의 부식으로 시간에 따른 전압값이 감소하였다. 또한 설정전압이 5V, 10V, 15V, 전압을 인가한 경우 5V에서는 2500s 동안 안정적인 전류가 흘렀으나, 10V 및 15V인 경우에는 초기시간에 각각 0.5mA, 0.8mA였으나 시간의 흐름에 따라 전극의 부식으로 전류가 안정적으로 흐르지 못하고 각각 1600s, 1000s 후에 전류가 0.1mA, 0.15mA로 떨어지는 것을 확인하였다.

감사의 글

본 연구는 과학기술부 21세기 프론티어 연구개발 사업인 지능형마이크로시스템개발사업단 과제 "미세 공정을 이용한 펄스형 약물전달 바이오칩 개발"의 연구비 지원에 의하여 이루어진 연구로서, 관계부처에 감사드립니다.

[참 고 문 헌]

- [1] Sapna K. Deo, Elissavet A. Moschou, Serban F. Petcu, Leonidas G. Bachas, Sylvia Daunert, Patricia E. Eisenhardt, Marc J. Madou, "Responsive Drug Delivery System," Analytical chemistry, pp 207 214, 2001.
- [2] Lei Mei Low, Sukeerthi Seetharaman, Ke Oin He, Marc J. Madou, "Microactuators toward microvalves for responsive controlled drug delivery," Sensors and Actuators B, vol. 67, pp 149 160, 2000.
- [3] Kirt R. Williams, Richard S. Muller, "Etch Rates for Micromachining Processing," Journal of Microelectromechanical System, vol. 5, No. 4, 1996.
- [4] W. Sonphao, S. Chaisirikul, "Silicon Anisotropic Etching of TMAH solution," Proceedings of the International Symposium on Industrial Electronics(ISIE), 2001.
- [5] O. Tabata, R. Asahi, H. Funabashi, S. Sugiyama, "Anisotropic etching of silicon in (CH₃)₂NOH solution," Proceedings of Transducers, 1991.
- [6] Hohn T. Santini, "A controlled Release Microchip," B.S.E., Chemical Engineering University of Michigan, 1994.