

응집반응 검출을 위한 미세 유체 Lab on a chip의 사출성형 금형 인서트의 디자인 및 제작

최성환¹ · 김동성² · 권태현[#]

Design and Fabrication of Mold Insert for Injection Molding of Microfluidic Lab-on-a-chip for Detection of Agglutination

Sung Hwan Choi, Dong Sung Kim, Tai Hun Kwon

(Received November 16, 2006)

ABSTRACT

Agglutination is one of the most commonly employed reactions in clinical diagnosis. In this paper, we have designed and fabricated nickel mold insert for injection molding of a microfluidic lab-on-a-chip for the purpose of the efficient detection of agglutination. In the presented microfluidic lab-on-a-chip, two inlets for sample blood and reagent, flow guiding microchannels, improved serpentine laminating micromixer(ISLM) and reaction microwells are fully integrated. The ISLM, recently developed by our group, can highly improve mixing of the sample blood and reagent in the microchannel, thereby enhancing reaction of agglutinogens and agglutinins. The reaction microwell was designed to contain large volume of about 25 μ l of the mixture of sample blood and reagent. The result of agglutination in the reaction microwell could be determined by means of the level of the light transmission. To achieve the cost-effectiveness, the microfluidic lab-on-a-chip was realized by the injection molding of COC(cyclic olefin copolymer) and thermal bonding of two injection molded COC substrates. To define microfeatures in the microfluidic lab-on-a-chip precisely, the nickel mold inserts of lab-on-a-chip for the injection molding were fabricated by combining the UV photolithography with a negative photoresist SU-8 and the nickel electroplating process. The microfluidic lab-on-a-chip developed in this study could be applied to various clinical diagnosis based on agglutination.

Key Words : Microfluidics, Lab-on-a-chip, Micromixer, Agglutination, Electroplating, Injection Molding

1. 서 론

최근 의료기술의 급속한 발전으로 사람들의 수명은 증가하고 있고 의료산업도 함께 발전하고 있다. 의학진단에서 혈액 검사는 가장 기본적인 면서 환자의 상태에 대한 많은 정보를 얻을 수 있는 진단방법이다. 혈액 검사는 항원(antigen), 항체(antibody) 응집(agglutination) 반응을 기본으로 하는 경우가 많다. 대표적으로 혈액형 검사의 경우,

항-A(anti-A), 항-B(anti-B) 시약과 혈액 사이의 항원, 항체 응집 반응을 이용하고 있다. 이외에도 간염검사나 각종 호르몬검사에서도 혈액의 항원, 항체 응집 반응이 사용되고 있다[1]. 기존 검사 방법의 경우 응집 반응이 일어나면 광센서(optical sensor)를 이용하여 반응 결과를 검사하였다. 이런 검사는 상당부분 수작업을 통해 혈액과 시약의 혼합과 응집 반응 확인이 이루어지고 있다. 이런 경우 검사과정에서 오염(contamination)의 위험이

1. 포항공과대학교 기계공학과
2. 중앙대학교 기계공학부, smkds@cau.ac.kr
교신저자 : 포항공과대학교 기계공학과, thkwon@postech.ac.kr

있고 검사결과와 신뢰도가 떨어지게 된다. 반면 대형병원에 구축되어있는 진단시스템의 경우 장비도 고가이지만 사용되고 있는 혈액과 시약 검사 용기는 일회용일 뿐 아니라 고가이기 때문에 검사과정에 큰 비용이 든다. 이에 본 논문에서는 적은 비용으로, 안정적으로 진단검사에 사용될 수 있는 응집반응 검출을 위한 미세유체 랩-온-어-칩 (lab-on-a-chip)을 제시하고자 한다.

최근 들어 미세유체역학(microfluidics)의 연구가 활발하게 진행되는 가운데 랩-온-어-칩(lab-on-a-chip)에 관한 연구가 많이 이루어지고 있다[2]. 이와 같은 마이크로 토탈 분석 시스템(micro total analysis system)은 기존의 시스템보다 적은 비용과 적은 물질을 이용하여 빠른 시간에 분석 결과를 얻을 수 있다는 장점을 가지고 있다. 앞서 말한 혈액의 항원, 항체 응집반응의 분석 시스템을 구성한 랩-온-어-칩도 제안되었다[3]. 기존에 Kim등 [3]이 제안한 혈액진단용 랩-온-어-칩은 크게 혼합을 위한 미세혼합기(micromixer)와 반응을 위한 미세반응기(microchamber), 그리고 결과 확인을 위한 미세필터(microfilter)로 구성되어있다. 이 랩-온-어-칩은 실제로 혈액형 검사에서 좋은 검사 결과를 보여주었다. 하지만 응집 반응의 확인을 위해 도입한 미세필터의 경우 복잡한 형상으로 인한 압력 손실이 크게 발생해서 반응 유체를 흘려주기 위해 큰 압력이 필요했다. 이런 단점을 보완하고자 본 논문에서는 기존 진단검사의 광센서를 이용한 결과 확인방법을 이용하는 미세혼합기와 미세반응기를 포함한 미세유체 랩-온-어-칩을 설계하였다.

설계한 랩-온-어-칩은 일회용으로 사용되기 때문에 비용을 줄이기 위해서는 대량생산되어야 한다. 랩-온-어-칩의 제작방법으로는 PDMS를 이용하거나, 핫 엠보싱(hot embossing) 기법이 사용될 수 있으나 제작시간이 오래 걸린다. 그에 반해 사출성형(injection molding)은 플라스틱의 성형에 많이 이용되며, 빠른 생산 시간으로 인해 대량생산에 가장 적합한 제작 방법이다. 사출성형을 위해서 금형은 필수적이다. 미세유체 랩-온-어-칩은 UV photolithography와 전기도금(electroplating)을 이용하여 금형을 제작하였다. Micro cutting과 같은 절삭 방법으로 금형을 제작하였을 경우에는 금속의 절삭에 의한 bur등이 발생하는 단점이 있지만, 전기

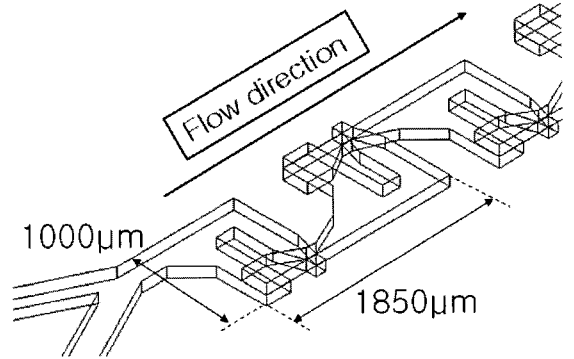


Fig. 1 Schematic diagram of improved serpentine laminating micromixer

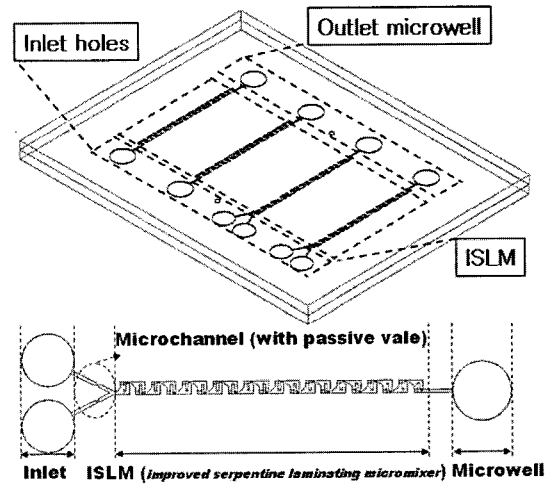


Fig. 2 Schematic diagram of microfluidic lab-on-a-chip

도금을 통해 미세형상을 제작하면, bur등이 발생하지 않는 깨끗한 미세형상을 얻을 수 있다. 금형 제작 후에는 사출성형을 통해 미세유체 랩-온-어-칩을 제작하였다.

본 논문에서는 응집반응 검출을 위한 미세유체 랩-온-어-칩의 설계와 사출성형을 위한 금형 제작 방법, 미세유체 랩-온-어-칩의 사출 성형 결과에 대해 논의하게 될 것이다.

2. 미세유체 랩-온-어-칩의 설계

전체적인 미세유체 랩-온-어-칩의 설계는 Fig. 2와 같다. 투입구에 주입된 혈액과 시약은 이어진

ISLM(improved serpentine laminating micromixer)에 의해 혼합이 이루어지고, 혼합 유체는 응집반응기에 주입되어 반응이 일어나게 된다. 마지막으로 광센서를 통해 응집 반응기 내의 응집 반을 여부를 판독하게 된다.

2.1 미세혼합기(micromixer)의 선정

수작업을 통해 항원, 항체 반응 검사가 시행 될 경우, 오염이 가장 우려되는 과정은 혈액과 시약의 혼합 과정이다. 이런 이유로 미세유체 랩-온-어-칩에 혈액과 시약의 혼합을 위한 미세혼합기를 도입하였다. 미세유체 채널 안에서는 낮은 Reynolds number 로 인해 난류(turbulent flow)에 의한 혼합을 기대하기 어렵기 때문에 미세혼합기에 관한 연구는 많이 이루어져 왔고 다양한 미세혼합기가 제안되었다. 그 중에서 혼합성능이 뛰어나고 무엇보다 사출성형을 통한 제작이 가능하다는 장점이 있는 SLM(serpentine laminating micromixer)[4]을 선택하게 되었다. 특히 본 연구진에서 최근 제안한 ISLM(improved serpentine laminating micromixer)[5]은 기존의 SLM 에 비해 혼합 성능이 뛰어나, 미세유체 랩-온-어-칩에 가장 적합한 미세혼합기이다.

ISLM 은 Fig. 1 에서 볼 수 있듯이 SLM 과 마찬가지로 F-형상이 연속적으로 맞물린 형태로 구성되어있고 유체 유동의 연속적인 “분할 및 재결합”을 유도하며, 전체적으로 배열된 3 차원 나선형 유로는 “카오스 이류”를 야기하여, 두 카오스 혼합 메커니즘이 상호 보완적으로 결합되도록 디자인되어 있다. 본 미세유체 랩-온-어-칩에서는 10 쌍의 F-형상을 도입하여 충분한 혼합결과를 얻을 수 있도록 하였다.

2.2 미세반응기(microwell)의 설계

앞서 Kim등[3]이 제안하였던 혈액단단용 랩-온-어-칩의 경우 3 μ l의 혈액과 3 μ l의 시약을 사용하여 총 6 μ l의 유체가 사용되었다. 이와 같이 미세유체 랩-온-어-칩의 경우 수 μ l의 혈액과 시약으로도 좋은 응집반응 결과를 확인할 수 있다. 본 논문의 미세유체 랩-온-어-칩에서는 충분한 미세반응기 용량을 확보해주기 위해 25 μ l크기의 미세반응기를 설계해주었다. 그리고 기존의 광센서를 통한 결과 확인을 위해 지름 4.5mm의 원형으로 제작하였다.

2.3 미세유체채널(microchannel)의 설계

미세유체 채널의 경우 너비 250 μ m 및 높이 60 μ m 의 크기로 제작되었다. 투입구에서 미세혼합기로 들어가는 채널 부분에 수동 마이크로 밸브(passive valve)를 도입하여 혈액과 시약이 미세혼합기로 동시에 들어갈 수 있도록 하였다. 이는 1:1 혼합을 가능하게 하여 혈액이나 시약의 손실을 막는 역할을 하게 된다.

3. 미세유체 랩-온-어-칩의 제작

3.1 금형인서트의 제작

사출성형 과정은 높은 압력과 큰 온도변화로 인해 금형의 견고함이 무엇보다 중요하게 요구된다. 이에 따라 금속을 이용하여 금형들이 제작되고 사용되어 왔다. 미세유체 랩-온-어-칩의 경우 미세형상을 포함하고 있기 때문에 미세형상의 금속 구조물 제작에 많이 적용되고 있는 전기도금(electroplating)을 이용하여 제작하였다. 금속 기판과 도금되는 금속이 다를 경우 낮은 접합력과 함께 사출성형과정에서 발생하는 온도변화에 따른 서로 다른 열팽창으로 인한 파손이 예상된다. 이에 따라 강도가 크고 일반적으로 도금에 많이 사용되는 니켈을 이용하여 금형인서트를 제작하였다. 전기도금을 통한 금형인서트 제작을 위해 전기도금 마스터의 제작은 필수 적으로 이루어져야 한다. 미세형상의 절연체 마스터를 제작하기 위해 감광재(photoresist)를 이용하여 UV photolithography 방법을 이용하여 마스터를 제작하였다[6].

Fig. 3 은 금형인서트의 제작과정과 사출성형을 통한 미세유체 랩-온-어-칩의 제작과정을 개략적으로 보여준다. 금형인서트 제작에서 기판이 될 지름 4 인치 두께 1mm 의 니켈 기판 두 장을 준비하고 깨끗하게 표면을 세척한 다음 잘 말려서 준비한다. 감광재를 도포(spincoating)하기 전에 금속과 음성감광재(negative photoresist)인 SU-8 의 접착력을 향상시켜주는 OmniCoat™ 를 도포하고 가열판(hot plate)위에서 베이킹(baking)하였다. 얇게 도포되어진 OmniCoat™ 층 위에 SU-8 2075 를 도포하고 가열판 위에서 소프트 베이킹(soft baking)하였다. 그리고 마스크 얼라이너(mask aliner)를 이용하여 미리 제작한 크롬(Cr) 마스크를 통해 SU-8 과 OmniCoat™ 층을 UV 노광(exposure)시켜주었다.

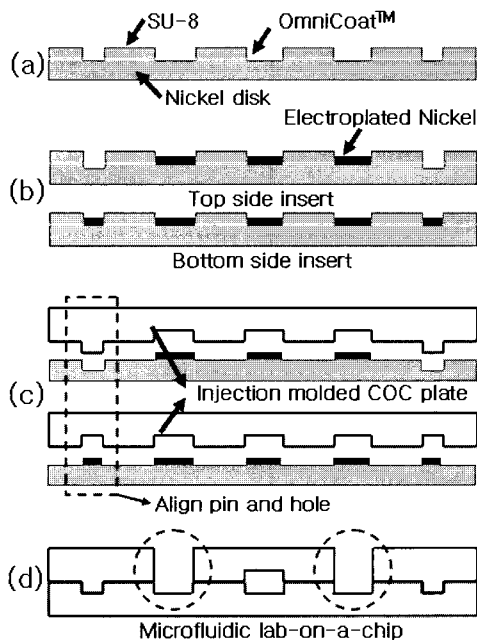


Fig. 3 Fabrication process of microfluidic lab-on-a-chip:(a) SU-8 and OmniCoat™ layers patterned on nickel disks as masters for electroplating, (b) electroplated nickel in the masters, (c) nickel mold inserts and injection molded COC substrates and (d) microfluidic lab-on-a-chip after drilling and thermal bonding

노광된 SU-8은 강제 순환식 건조기(force convection oven)안에서 노광 후 베이킹(post exposure baking, PEB)을 수행하였다. 이후 하루 정도 놔두었다가 현상액(developer)에서 노광되지 않은 SU-8과 Omni Coat™ 부분을 식각하고 나면 전기도금을 위한 마스터가 완성되게 된다. 완성된 두 장의 니켈 기판 마스터를 이용하여 니켈 전기도금을 수행하여 높이 60 μm 의 니켈 구조물을 제작하였다. 전기도금은 미세형상을 포함하고 있기 때문에 한 시간에 1 μm 정도의 낮은 성장 속도로 시작하여 5 μm 정도 니켈을 성장시켜준 후 한 시간에 5 μm ~10 μm 정도의 빠른 속도로 성장시켜주어 완성한다. 전기도금 마스터로 사용된 SU-8과 Omni Coat™를 제거하고 나면 사출성형에 사용될 Fig. 4(a)와 같은 상판과 하판, 두 장의 금형인서트 완성되게 된다.

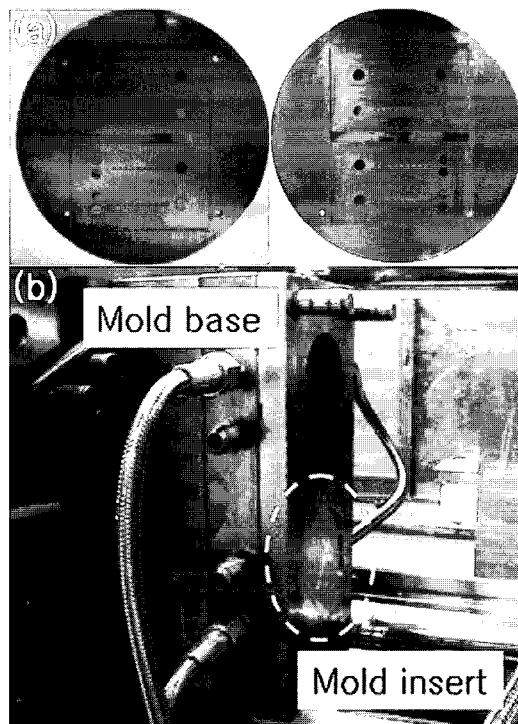


Fig. 4 Real photographs (a) nickel mold inserts, (b) mold insert installed in the mold base of the injection molding machine

3.2 사출성형을 통한 미세유체 랩-온-어-칩의 제작

3.1에서 완성된 금형인서트를 사출성형기에 장치하고 사출성형을 시행하였다. ISLM은 두 개의 기판이 결합되어 완성되는 형태이므로 Fig. 4(a)의 금형인서트를 통해 상판과 하판을 성형하였다. 성형에 사용되는 플라스틱으로는 COC(cyclic olefin copolymer)를 사용하였다. COC는 생체적합성(biocompatibility)[7]이 뛰어나기 때문에 진단 시스템을 제작하기에 적합한 소재로 평가 받고 있다. 사출성형은 일본 SMITOMO社의 SE50D 전동사출기를 이용하여, Table 1의 조건으로 사출성형 하였다.

마이크로 구조물의 사출성형에 대한 연구도 최근 많이 이루어지고 있다. 미세유체 랩-온-어-칩에 들어간 미세혼합기의 경우 최대고폭비가 1:1을 넘지 않는 마이크로 구조물이라 Fig. 5의 SEM사진에서 볼 수 있듯이, F-형상이 잘 전사되어 나왔다.

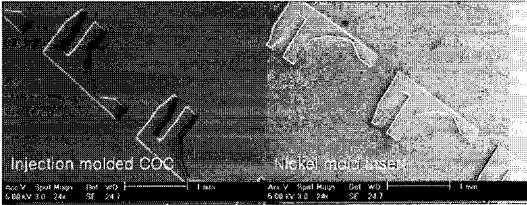


Fig. 5 F-shape SEM images of injection molded COC and nickel mold insert

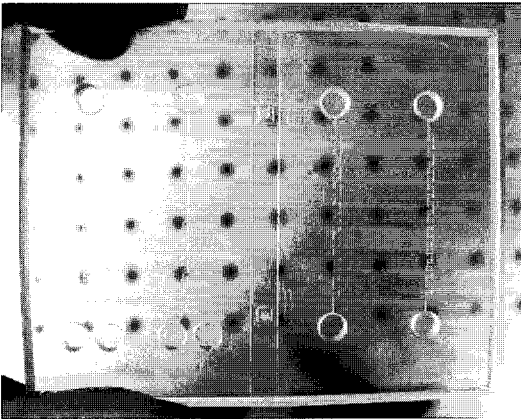


Fig. 6 Real photograph of COC microfluidic lab-on-a-chip

사출성형을 통해 미세유체 랩-온-어-칩의 상판과 하판을 성형한 후, 상판의 미세반응기 부분을 drilling 한 후 상판과 하판을 열접합 방식으로 붙여주었다. 열접합의 공정 조건은 Table 2와 같다. 상판과 하판을 사각형으로 절삭한 후 접합하고 제작된 미세유체 랩-온-어-칩은 Fig. 6과 같다. 접합된 미세유체 랩-온-어-칩은 채널의 붕괴나 leakage가 발생하지 않으면서, ISLM의 혼합성능을 잘 나타내어 주는 것을 Fig. 7에서 확인할 수 있다.

사출성형으로 제작할 경우 하나의 기판을 성형하는데 1분 내외의 짧은 시간에 성형이 가능함을 확인하였다. 이는 PDMS를 이용할 경우 두 시간 내외, 핫 엠보싱(hot embossing)을 이용하여 성형할 경우 수 십 여분이 걸리는 것과 비교하였을 때 본 연구의 사출성형을 통한 미세유체 랩-온-어-칩의 제작은 대량생산이라는 측면에서 장점을 가진다.

또한 제작된 COC 미세유체 랩-온-어-칩은 Fig. 6에서와 같이 빛의 투과성(transparency)이 뛰어나 앞서 응집반응의 측정방법으로 사용하기로 한 광센서를 이용하기에 적합하다.

Table 1 Processing condition of injection molding

Melt temperature	280°C
Mold temperature	110°C
Injection speed	50cc/sec
Packing pressure	70MPa
Packing time	3sec
Cooling time	30sec

Table 2 Processing condition of thermal bonding

Temperature	125°C
Pressure	2MPa
Bonding time	10min

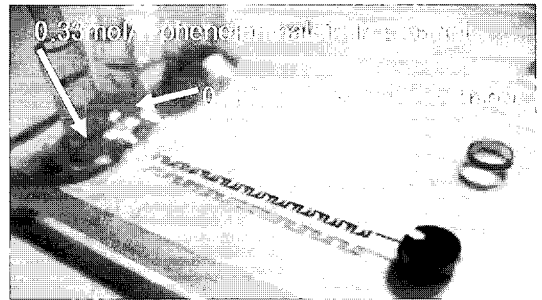


Fig. 7 Real mixing experiment photograph of COC microfluidic lab-on-a-chip

4. 결론

본 논문에서는 현재 진단의학에서 많이 이루어지는 항원, 항체 응집 반응 검사를 수행해줄 수 있는 저렴하고 안정적인 미세유체 랩-온-어-칩을 사출성형을 통해 제작하였다. 미세반응기와 미세혼합기를 포함하는 미세유체 랩-온-어-칩을 설계하고, 사출성형을 위한 금형을 제작하고, 사출성형을 통해 제작하였다.

미세한 양의 유체로 이루어지는 진단검사의 특성상 미세혼합기를 도입하여 설계하게 되었고 이때 사출성형으로 제작이 가능한 ISLM을 선정하였다. 사출성형을 통해 제작함에 있어서 미세구조물을 포함하는 금형의 제작은 중요한 문제였다. 미세 구조물을 제작할 때 사용하는 감광재를 이용한 UV photolithography와 전기도금 방법을 이용하여 미세유체 랩-온-어-칩을 사출성형하기 위한 금형인서트를 제작할 수 있었다. 같은 방법으로 다

양한 형태의 미세구조물을 포함하는 금형 제작이 가능할 것으로 보인다.

제작된 금형인서트를 이용하여 COC 플라스틱으로 미세유체 랩-온-어-칩의 상판과 하판을 사출성형으로 제작 하였다. 사출성형 결과, 미세혼합기와 microwell의 형상이 그대로 COC에 전사되어 찍혀 나오는 것을 확인할 수 있었다. 사출성형한 미세유체 랩-온-어-칩의 상판을 drilling을 통하여 구멍을 뚫어준 후에 열접합 방식으로 ISLM이 제대로 정렬되도록 접합시켜주고 미세유체 랩-온-어-칩을 구성해주었다.

이렇게 제작된 COC 재질의 미세유체 랩-온-어-칩은 실제 혈액과 시약의 항원, 항체 응집반응에 이용하여 광센서를 통해 실제 반응검사 결과 측정에 사용될 수 있을 것으로 예상된다.

후 기

본 연구는 산업자원부의 차세대신기술개발 사업(10024719)의 지원으로 이루어 졌으며 이에 감사한다.

참 고 문 헌

[1] Y. Ise, M. Fukuda, T. Suzuki, 1987, Interaction of hepatitis B surface antigen with serum albumin of

various species on polystyrene latex particles, *Med. Microbiol. Immunol.* Vol. 176, pp. 199~208.

[2] P. A. Auroux, D. Iossifidis, D. R. Reyes, A. Manz, 2002, *Micro Total Analysis Systems. 2. Analytical Standard Operations and Applications*, *Anal. Chem.*, Vol. 74, pp. 2637~2652.

[3] D. S. Kim, S. H. Lee, C. H. Ahn, J. Y. Lee, T. H. Kwon, 2006, Disposable integrated microfluidic biochip for blood typing by plastic microinjection moulding, *Lab on a Chip*, Vol. 6, pp. 794~802.

[4] D. S. Kim, S. H. Lee, T. H. Kwon, C. H. Ahn, 2005, A serpentine laminating micromixer combining splitting/recombination and advection, *Lab on a Chip*, Vol. 5, pp. 739~747.

[5] J. M. Park, D. S. Kim, T. G. Kang, T. H. Kwon, 2006, Improved serpentine laminating micromixer with enhanced local advection, submitted.

[6] 김동성, 이세환, 권태현, Chong H. Ahn, 2005, 사출 성형된 일회용 카오스 마이크로 믹서의 개발: 나선형 라미네이션 마이크로 믹서(II) 제작 및 혼합 실험, *대한기계학회 논문집 A권*, 제29권 제10호, pp. 1298~1306.

[7] C. H. Ahn, J. W. Choi, G. Beaucage, J. H. Nevin, J. B. Lee, A. Puntambeker, J. Y. Lee, 2004, Disposable smart lab on a chip for point-of-care clinical diagnostics, *Proc. IEEE*, Vol. 92, pp. 154~173.