

폴리머 재료를 이용한 생체용 마이크로 펌프 및 밸브

이상훈*, 이태수**

*고려대학교 의과대학 의공학교실, **충북대학교 의과대학 의공학교실

1. 서론

생명과학 분야의 급속한 발전은 인류의 질병 치료와 효율적인 동물 및 식물 자원의 개발 등 다양한 분야에 많은 기여를 하고 있다. 이러한 생명과학 분야는 세포, 단백질, DNA 등 마이크로나 나노(nano) 크기의 대상물에 관한 연구가 주를 이루고 있다. 그러나 기존의 매크로(macro) 장치로 이러한 마이크로 대상물을 취급하기에는 많은 어려움이 있어, 생명과학 분야에 있어서는 개인의 기술과 장시간의 노동이 필요한 경우가 많다. 이러한 문제를 해결하기 위해 반도체 등에 많이 이용되고 있는 마이크로 가공기술이 생명과학 분야에 융합되고 있는 것이 최근의 기술적 추세이다[1-3]. 그 대표적인 것이 유전 정보를 찾아 내기 위한 DNA 칩이다. DNA칩은 동시에 최소한 수백 개 이상의 유전자를 아주 적은 양의 샘플을 가지고 빠른 시간 안에 검색할 수 있다는 것이며, 생명체의 유전 정보 획득에 많은 기여를 하여왔다[4-5]. DNA 칩이 유전자 정보를 찾는데 국한되어 사용되어 온 것에 비해 최근 관련 연구가 활발히 진행되어온 마이크로 유체(microfluidic) 칩은 다양한 응용 가능성으로 인해 많은 관심을 끌고 있다. 마이크로 유체 칩의 대표적인 응용 분야로 Lab Chip, Cell Chip 및 High Throughput Screening (HTS)용 칩 등이 있다. 이러한 마이크로 칩들은 소량의 샘플을 가지고 화학 및 생물학적 분석을 가능하게 하고, 다양한 세포들을 단일 칩 위에 동시에 배양하여 이를 바이오센서나 세포 분석 등에 활용하기도 하고 약물 발견(drug discovery) 등에도 많이 활용되고 있다[6]. 이러한 마이크로 칩에 있어 가장 중요한 기술적 요소 중의 하나가 극소량의 샘플을 칩 내로 공급(delivery) 하는 것이며, 칩 내로의 원활한 샘플 공급을 위하여 마이크로 밸브나 마이크로 펌프의 개발이 필수적이다. 특히 생체에 응용하기 위한 마이크로 유체 칩들은 대부분이 폴리머로 제작되며, 기존의 실리콘이나 금속 등의 단단한 재질을 이용한 밸브나 펌프로는 마이크로 유체 칩과 융

합하여 제작하기가 매우 어렵다. 따라서 마이크로 유체 칩과 같은 폴리머 재료로 제작된 마이크로 밸브나 펌프의 제작과 이를 기존의 유체 칩내로 집적화 하는 것이 매우 중요하다. 본 논문에서는 폴리머 재료로 제작된 마이크로 펌프와 밸브의 현황과 제작에 필요한 기술적 요소를 소개하고자 하며, 의료 및 생명 공학에의 가능한 응용에 관하여 소개하고자 한다.

2. PDMS와 Softlithography를 이용한 폴리머 밸브

Softlithography 기술은 실리콘 공정을 이용하여 제작된 실리콘 웨이퍼 금형에 탄성을 가진 액체상태의 PDMS (poly(dimethylsiloxane)) 용액을 붓고 열을 이용해 굳힌 다음 금형으로부터 분리하면 마이크로 채널이 제작된다.

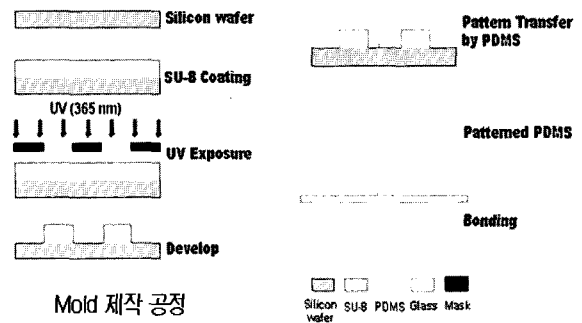


그림 1. Softlithography 공정기술

그림 1은 Softlithography 기술을 이용한 마이크로 채널 제작 공정을 보여주고 있다. 이렇게 제작된 PDMS Layer를 쌓아올려 마이크로 밸브를 제작할 수 있으며, 이러한 공정에 의해 제작된 마이크로 밸브 시스템은 다음과 같은 것들이 있다.

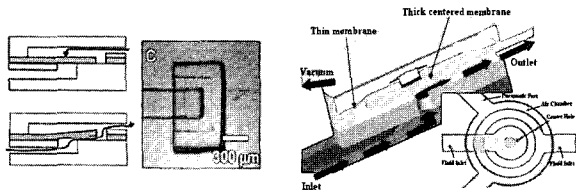


그림 2. 폴리머를 이용한 마이크로 이송장치
 (a) PDMS를 이용하여 제작한 수동형 마이크로 체크 밸브
 (b) PDMS를 이용하여 제작한 공압식 능동형 마이크로 밸브

그림 2(a)는 하버드 대학의 G.M. Whiteside 교수 그룹에서 제안한 PDMS로 제작된 수동형 마이크로 체크(check) 밸브이다[7]. PDMS로 제작된 Platform의 중간에 자유로이 움직일 수 있는 밸브 층이 삽입된 구조를 가지고 있으며, 한 방향으로 유체가 흐를 수 있도록 하고 있다. PDMS가 부드러운 특성 (Young's Modulus: 10-20 MPa)을 가지고 있어 적은 유압에서도 잘 움직이기는 하나 PDMS 층들이 서로 붙는 성질이 있어 제작 과정에 매우 조심해야 한다. 사용자의 의도에 따라 유체의 흐름을 조절할 수 있는 능동형 마이크로 밸브에 관한 연구도 동시에 활발히 진행되어 왔으며, 특히 S.R. Quake(Stanford 대학교) 그룹은 공압식능동형 밸브의 제작에 관한 연구를 처음으로 시작하여 Science에 2000년에 발표하였으며, 이후 이를 이용한 다양한 생명과학적 응용 예를 발표하고 있다 [8-9]. 본 연구자들도 PDMS로 제작한 공기 압력에 의해 제어 가능한 마이크로 밸브를 개발하여 여러 가지 응용에 관한 연구를 하고 있다. 그림 2(b)는 본 연구진이 개발한 공압식 마이크로 밸브의 구조와 실제 동작하는 밸브에 관한 사진 (inset) 을 보여주고 있다. 총 4층의 PDMS Layer로 제작된 것이며, 총 제작에 소요되는 시간은 약 24시간 정도이다. Thick Center를 갖는 구조의 멤브레인을 이용하여 유체의 흐름을 제어하였고 우수한 동작특성을 보여주었다[10].

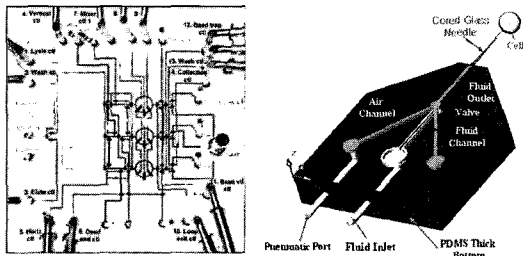


그림 3. 폴리머로 제작된 마이크로 이송장치의 응용 예
 (a) Nano liter 용량의 핵산을 정제(purification)하는 칩
 (b) 극소량의 샘플 용액 주입용 마이크로 주입기(Injector)

이러한 마이크로 밸브는 다양한 분야에서 응용될 수 있다. 그림 3(a)는 S.R. Quake 그룹에서 공압식 마이크로 밸브와 마이크로 유체 채널을 이용하여 nano liter 용량의 핵산을 정제(purification)하는 칩에 관한 그림을 보여 주고 있으며, 마치 유체의 흐름을 전자회로와 같은 구조로 설계 및 제작한 후 순차제어(Sequential Control) 시스템과 유사하게 정제과정을 진행하고 있다 [11]. 특히 S.R. Quake의 경우 마이크로 유체 시스템을 전기회로와 유사화 시킨 시스템에 관한 연구를 많이 진행하여 왔다. 본 연구진도 공압식 PDMS 밸브를 이용하여 세포 속에 유전물질이나 약물 등을 주입할 수 있는 마이크로 주입기의 개발에 관한 연구를 진행하였다 (그림 3(b)). 마이크로 칩 끝에 가는 유리관 (첨단부의 외경: 15 μm)을 부착한 후 극소량의 유체를 마이크로 밸브로 조절하여 공급할 수 있는 구조로 되어 있다. 이러한 장치를 이용하여 본 연구진은 약 900 pico-liter 단위의 유체를 공급할 수 있음을 확인하였고, 소의 난모 세포(oocyte)에 성공적으로 유체를 주입하는데 성공하였다. 이러한 기술은 세포 조작이나 유전공학 등에 많은 활용 가능성을 가질 것으로 예상된다[12].

3. In-situ Photopolymerization

폴리머를 이용한 마이크로 밸브나 펌프를 제작하는 또 다른 기술 중 하나로 In-situ Photopolymerization 기술이 있다. 이 기술은 D. Beebe (Wisconsin 대학교)교수가 제안하여 Nature [13] 등에 발표한 기술로 기본적인 원리는 그림 4(a)와 같다. 우선 마이크로 채널 구조물을 만들고, 입력 채널을 통하여 광중합 (Photopolymerization)이 가능한 용액 (monomer나 oligomer)을 주입한다. 이 후 채널 구조물 위에 광마스크 (Photomask)를 올린 다음 자외선을 조사하면 이에 노출된 부분만 중합이 되어 마이크로 채널 내에서 손쉽게 마이크로 구조물을 제작할 수 있다. 그림 4(b)는 이러한 기술을 이용하여 마이크로 채널 내에 제작된 마이크로 패턴의 예이다. 특히 이 기술의 중요한 응용으로 자극 반응형 하이드로젤(hydrogel)과 물질로 마이크로 구조물을 만들 수 있다는 것이고, 그림 4(c)와 4(d)는 In-situ Photopolymerization 기술에 의해 제작된 자극 반응형 밸브 구조물들의 예이다. 그림 4(c)는 마이크로 채널 내에 구축한 자극 반응형 밸브로 구조물 주위에 산(acid) 용액이 흐르면 구조물이 수축되었다, 염기성(base) 용액이 흐르면 팽창하는 성질을 이용하여 동작한

다. 즉 염기성 용액이 흐르면 구조물의 크기가 확대되어 채널을 막고 산성 용액이 흐르면 구조물의 크기가 축소되어 채널을 여는 구조로 되어 있다. 그림 4(d)는 In-situ Photopolymerization 기술과 PDMS의 3차원적 가공 기술을 이용하여 반응형 마이크로 밸브를 제작한 것이며, 마이크로 밸브는 산과 염기의 교환에 의해 동작된다[14]. 즉 마이크로 시스템이 전기기계적 에너지가 아닌 화학적 에너지에 의해 동작하는 구조를 잘 보여주고 있으며, 생체의 동작 메커니즘과 유사하여 앞으로 의학이나 생명과학 분야에 많은 응용가능성을 가질 것으로 예상된다. 본 연구진은 In-situ Photopolymerization 기술을 이용하여 2가지의 밸브를 제작하였다.

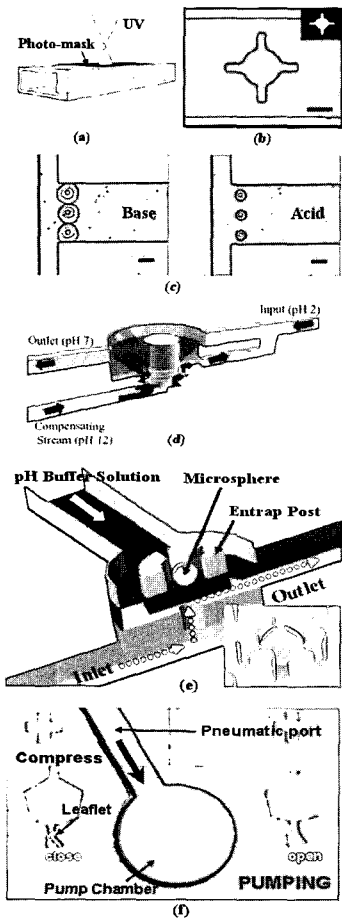


그림 4. In-situ Photopolymerization 기술과 그 응용
 (a) In-situ Photopolymerization의 원리.
 (b) In-situ Photopolymerization 기술을 이용하여 제작된 마이크로 채널 내에서의 마이크로 패턴
 (c) pH 반응형 하이드로젤을 이용하여 제작한 마이크로 밸브 (산: 수축하여 열림, 염기: 확장되어 닫힘)
 (d) pH 반응형 하이드로젤을 이용하여 만든 피드백 기능을

갖는 마이크로 펌프

- (e) pH 반응형 마이크로 구(sphere)를 이용하여 제작된 능동형 마이크로 밸브
- (f) In-situ Photopolymerization 기술을 이용하여 제작한 체크 밸브와 마이크로 펌프로서의 응용

하나는 채널 안에 마이크로 구조물을 직접 제작하는 것이 아니고 채널 밖에서 구조물을 만들어 채널 안에 넣는 것이다. 이렇게 하면 마이크로 구조물의 대량생산이 가능하며 구조물의 모양을 구(sphere)형으로 제작할 수 있어 훨씬 동작특성이 우수한 마이크로 밸브를 제작할 수 있다는 것이다. 그림 4(e)는 마이크로 유체 칩과 'On the fly Photopolymerization' 기술을 이용하여 제작한 pH 반응형 마이크로 구(Sphere)의 전자 현미경 사진과 이를 PDMS로 제작된 마이크로 구조물에 삽입하여 만든 마이크로 밸브를 보여주고 있다. 이 방법을 이용하면 훨씬 빠른 반응 특성과 간단한 제작 공정으로 마이크로 밸브를 제작할 수 있음을 알 수 있었다[15]. 또 하나의 방법으로 PDMS로 제작된 구조물 속에 자유로이 움직일 수 있는 마이크로 구조물을 삽입하여 밸브를 제작하는 것이고, 이 과정에서 In-situ Photopolymerization 기술을 응용하는 것이다. 그림 4(f)는 체크 밸브의 Leaflet을 하이드로젤을 광중합 시켜 제작한 마이크로 밸브이다. 체크 밸브의 제작에 소요되는 시간은 약 10 분 이내이다. 밸브의 원활한 움직임을 가능하게 하는 것이 주된 기술 중 하나이며, 본 연구에서는 Triton-X100을 윤활제로 사용하여 이러한 밸브를 제작하였다 [16]. 마이크로 체크 밸브를 공압식 펌프와 연결하면 유체를 한 방향으로 일정하게 흘릴 수 있는 장치의 구현이 가능하며, 실험 결과 100 nano-liter 단위로 유체의 흐름을 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다.

4. 생명과학과 의학 분야에서의 응용

이러한 마이크로 펌프나 밸브 등의 대표적인 응용분야 중의 하나는 약물 주입장치(Drug Delivery System, DDS)이다. 체내 삽입되거나 휴대형 약물 주입장치는 장기적인 약물 치료를 요하는 환자에게 필수적인 치료 방법이다. 특히 최근 대장암 환자의 치료에 있어 장기적 약물 주입에 의한 치료 방법이 FDA 승인을 받을 정도로 약물 주입에 의한 치료는 많은 관심을 끌고 있다. 현재는 모터 등을 이용한 전기 기계적 장치가 대부분을 차지하고 있으나, 마이크로 펌프 및 밸브 관련 기술의 발전

은 훨씬 간단하고, 효율적인 환자의 치료를 가능하게 해 줄 것으로 예상된다.

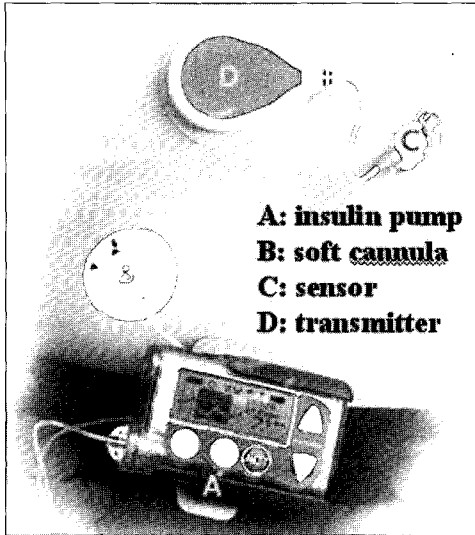


그림 5. 휴대형 혈당량 조절장치 (MiniMed Paradigm, Medtronic)

그림 5는 당뇨 치료용 약물주입장치(MiniMed Paradigm, Medtronic)로 혈당량을 센서를 통해 측정하고 인슐린 주입치를 계산한 다음 적량의 인슐린을 모터 구동형 펌프를 통해 주입하는 구조로 되어 있다. 그러나 센서의 한계로 인하여 3일 정도 사용하면 센서를 다시 교체해야 하는 불편함이 있다. 이전에 설명하였듯이 만약 혈당량에 반응하는 하이드로젤을 발견할 수 있다면, 인체의 혈당 조절 메커니즘과 아주 유사하게 기계적 센서 및 액추에이터가 아닌 마이크로 구조물의 화학적 활동에 의해 혈당량을 조절할 수 있는 시스템의 개발도 가능할 것으로 예상된다. 사람의 혈액 한 방울로 건강 진단을 할 수 있는 장치를 구현하는 것도 중요한데 이 경우 혈액을 진단할 수 있는 부위까지 전달하는 장치로 이러한 마이크로 펌프를 이용할 수 있으며, 현재도 다양한 물리화학적 원리를 응용하거나 폴리머 재료를 이용한 마이크로 밸브 및 펌프들이 활발하게 개발되고 있다. 생명과학 분야에서는 세포, 단백질 및 유전자 등을 특정한 위치에 극소량 공급하는 것이 매우 중요한 기술적 요소인데, 폴리머를 이용한 마이크로 시스템은 매우 유용하게 사용될 수 있다. 특히 재질 자체가 부드럽고 생체 적합성이 우수하여 세포 등의 예민한 샘플에 기계적인 해를 거의 입히지 않는다. 앞으로 이러한 기술을 약물 개발 등에 많이 사용될 수 있을 것으로 예상된다.

5. 결론

이상으로 폴리머를 이용한 마이크로 펌프 및 밸브의 현황과 중요한 응용에 관하여 기술하였다. 이러한 폴리머 장치의 개발은 현재 초기 단계이며, 앞으로 발전 정도에 따라 의료나 생명과학 분야에서 많은 활용 가능성을 가지고 있다. 특히 이들 마이크로 장치들은 기존의 반도체 공정과는 달리 제작과정이 매우 간단하고 비용이 저렴하다는 것이다. 현재는 새로운 밸브의 개발과 제작에 많은 시간과 노력이 투자되고 있으나, 앞으로는 제어 시스템, 신호처리 및 센서 개발 등의 기술이 합쳐질 경우 의료나 바이오 분야에서 많은 활용이 있을 것이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A040032).

참고문헌

- [1] A. D. Stroock, S. K. W. Dertinger, A. Ajdari, I. Mezic, H. A. Stone and G. M. Whitesides, "Chaotic mixer for micro channels", *Science*, 2001, 295(5555), 647-651.
- [2] D.R. Reyes, D. Iossifidis, P.A. Auroux, A. Manz, "Micro Total Analysis Systems. 1. Introduction, Theory, and Technology", *Anal. Chem.*, 74, 2623-2636, 2002
- [3] S.R. Quake, A. Scherer, "From Micro- to Nanofabrication with Soft Materials", *Science*, 290, 1536-1540, 2000
- [4] M.J. Heller, "DNA MICROARRAY TECHNOLOGY: Devices, Systems, and Applications", *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 4, 129 - 153, 2002
- [5] D. Meldrum, "Automation for Genomics, Part Two: Sequencers, Microarrays, and Future Trends", *Genome Research*, 10, 1288 - 1303, 2000
- [6] T.H. Park, M.L. Shuler, "Integration of Cell Culture and Microfabrication Technology", *Biotechnol. Prog.*, 19, 243-253, 2003
- [7] N. L. Jeon, D. T. Chiu, C. J. Wargo, H. Wu, I. S. Choi, J. R. Anderson, and G. M. Whitesides, "Design and fabrication of integrated passive valves and pumps for flexible polymer 3-dimensional microfluidic systems," *Biomedical Microdevices*, vol. 4 no. 2, pp. 117-121, 2002

- [8] J.W. Hong, S.R. Quake, "Integrated Nanoliter System", Nature Biotech., 21, 1179-1183, 2003
- [9] M.A. Unger, H.P. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, S.R. Quake, "Monolithic Microfabricated Valves and Pumps by Multilayer Soft Lithography", Science, 288, 113-116, 2000
- [10] J.Y. Baek, J.Y. Park, J.I. Ju, T.S. Lee, S.H. Lee, "A pneumatically controllable flexible and polymeric microfluidic valve fabricated via in situ development", J. Micromech. Microeng., 15, 1015 - 1020, 2005
- [11] J. W. Hong, V. Studer, G. Hang, W. F. Anderson, and S. R. Quake, "A nanoliter-scale nucleic acid processor with parallel architecture," Nature Biotech., 22, 435-439, 2004
- [12] S. H Lee, W. J. Jeong, D. J. Beebe, "Microfluidic Valve with Cored Glass Microneedle for Microinjection", Lab Chip., 3, pp. 164-167, 2003
- [13] D. J. Beebe, J. S. Moore, J. M. Bauer, Q. Yu, R. H. Liu, C. Devadoss, and B. H. Jo, "Functional structures for autonomous flow control inside microfluidic channels", Nature, 404, 588 - 590, 2000
- [14] D. T. Eddington, R. H. Liu, J. S. Moore, and D. J. Beebe, "An organic self-regulating microfluidic system," Lab Chip, vol. 1, pp. 96-99, 2001
- [15] J.Y. Park, H.J. Oh, D.J. Kim, J.Y. Baek, S.H. Lee, "A polymeric microfluidic valve employing a pH-responsive hydrogel microsphere as an actuating source", J. Micromech. Microeng., 16, 656 - 663, 2006
- [16] J.Y. Kim, J.Y. Baek, Y.D. Park, K. Sun, S.H. Lee, "Photopolymerized Check Valve and Its Integration

in a Pneumatic Pumping System for Biocompatible Sample Delivery", Lab Chip, Online

..... 저자약력



《이 상 훈》

- 1983 서울대학교 학사(전기공학)
- 1987 서울대학교 대학원 석사
제어계측공학과(의공학전공)
- 1992 서울대학교 대학원 박사
제어계측공학과(의공학전공)
- 1992.3 ~ 2006.6 단국대학교 의과대학 교수
- 2006.6 ~ 현재 고려대학교 의과대학 교수
- 관심분야 : BioMEMS, Biomedical Engineering



《이 태 수》

- 1981 서울대학교 전자공학과 학사
- 1983 서울대학교 대학원 전자공학과 석사
- 1990 서울대학교 대학원 제어계측공학과 박사
- 1991 ~ 현재 충북대학교 의과대학 의공학교실 교수
- 1999 ~ 현재 충북대학교병원 의공학과 과장
- 2003 ~ 2004 대한의용생체공학회 중부지부장, 이사
- 2004 ~ 현재 휴대형진단치료기기개발센터 대표
- 2005 ~ 현재 대한전자공학회 시스템 및 제어 소사이터 이사