

<학술논문>

DOI:10.3795/KSME-B.2010.34.3.251

미소유체시스템을 위한 실용적인 패키징 기술

이환용* · 한송이* · 한기호*†

* 인제대학교 나노공학부

Practical Packaging Technology for Microfluidic Systems

Hwanyong Lee*, Song-I Han* and Ki-Ho Han**†

* Dept. of Nano Engineering, Inje Univ.

(Received August 6, 2009 ; Revised January 5, 2010 ; Accepted January 5, 2010)

Key Words: Microfluidic-System-Interface(MSI), Microvalves(미소밸브), Packaging(패키징), Stereolithography (스테레오리소그래피)

초록: 본 논문은 다기능 미소유체시스템의 일체형 패키징을 위한 MSI (microfluidic system interface) 기술을 제안하고, 이를 설계, 제작, 시험 평가하였다. MSI 기술을 통해 플러그 방식의 유체 인터넥터, 유체제어를 위한 미소밸브, 광학 인터페이스를 위한 광학창을 유체시스템에 일체형으로 쉽게 구현할 수 있었다. MSI 기술의 유용성을 보이기 위해 미소 유전자시료전처리시스템에 적용되었으며, 미소 유전자시료전처리시스템은 세포정제, 세포분리, 세포용해, DNA 고체상추출, 중합효소연쇄반응, 그리고 모세관전기영동 기능으로 구성되었다. 나아가 MSI 기술이 적용된 미소 유전자시료전처리시스템의 DNA 고체상추출 및 중합효소연쇄반응의 실험결과로부터 MSI가 미소유체시스템을 위한 실용적 패키징 기술임이 검증되었다.

Abstract: This paper presents the technology for the design, fabrication, and characterization of a microfluidic system interface (MSI); the purpose of this technology is to enable the integration of complex microfluidic systems. The MSI technology can be applied in a simple manner for realizing complex arrangements of microfluidic interconnects, integrated microvalves for fluid control, and optical windows for on-chip optical processes. A microfluidic system for the preparation of genetic samples was used as the test vehicle to prove the effectiveness of the MSI technology for packaging complex microfluidic systems with multiple functionalities. The miniaturized genetic sample preparation system comprised several functional compartments, including compartments for cell purification, cell separation, cell lysis, solid-phase DNA extraction, polymerase chain reaction, and capillary electrophoresis. Additionally, the functional operation of the solid-phase extraction and PCR thermocycling compartments was demonstrated by using the MSI.

1. 서 론

미소유체소자⁽¹⁻³⁾를 이용한 생화학적 분석기술은 크기가 작고, 분석시간이 짧으며, 사용되는 시료의 양이 적은 장점에 힘입어 오랫동안 꾸준히 연구되고 있는 분야이며, 지금까지 단일기능의 미소유체소자에 대한 연구⁽⁴⁻⁹⁾들이 성공적인 결과를 보였다. 최근에는 단일기능을 넘어 다양한 기능이 집적된 미소유체시스템(Micro-Total- Analysis-System; μ -TAS)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나, 패키징, 유체제어, 그리고 제작공정이 까다로우며 개발에 어려움을 겪고 있다.

다기능 미소유체시스템 패키징 기술개발의 어려움 중 하나는 시료를 주입/배출하거나 단일기능영역 사이를 연결하는 인터넥터를 구현하는 것이다. 지금까지 다양한 종류의 인터넥터 기술들이⁽¹⁰⁻²²⁾ 개발되었으나, 이들 대부분은 dead volume이 크고, 공정이 까다로우며, 접촉체를 사용할 경우 채널이 오염되는 문제가 있었다.

스테레오리소그래피(stereolithography)기술은 광경화수지에 레이저빔을 조사하여 3차원 구조물을 제작할 수 있는 기술로써, 복잡한 미소유체시스템의 인터넥터를 구현하기 위한 유용한 방법이다. 즉, 스테레오리소그래피 기술을 이용하면 3차원 구조물을 쉽고 빠르게 제작할 수 있으며, 전기적, 기계적, 광학적 요소들을 집적시킬 수 있고, 제작된 MSI

† Corresponding Author, mems@inje.ac.kr

(microfluidic system interface)를 미소유체시스템에 쉽게 정렬할 수 있다.^(9,23) 그리고 MSI 구조물에 오링(o-ring)을 적용하여 유체의 누설과 채널이 접촉제로부터 오염되는 문제를 막을 수 있다.

MSI를 사용한 미소유체시스템은 유체제어에 필수적인 미소밸브를 일체형으로 집적할 수 있다. 지금까지 다양한 형태의 미소밸브가 실리콘을 이용하여 개발⁽²⁴⁾되었으나, 이들 밸브는 미소유체소자와 하이브리드형(hybrid type)으로 집적되기 때문에 flow volume이 큰 단점이 있었다. 이러한 문제를 해결하기 위해 PDMS (poly- dimethylsiloxane)와 같은 탄성 중합체를 이용한 일체형 미소밸브들이 개발^(8,25-27)되었으나 PDMS의 소수성과 다공성^(28,29)으로 인해 이의 응용분야의 한계가 제기되고 있다. 또한 PDMS의 자가 형광특성⁽⁸⁾으로 인해 고감도형광측정을 요구하는 분야에도 제한되어왔다. 반면 유리기반의 미소유체소자는 고감도형광측정에 적용⁽³⁰⁻³²⁾될 수 있을 뿐만 아니라 고온 열 접합기술로 제작됨으로써 높은 물리적 강도, 유체압력, 그리고 온도가 요구되는 분야에 적용가능하게 된다.

본 논문에서는 스테레오리소그래피기술 기반의 MSI를 이용하여 유리기반의 미소유체시스템에 미소유체 인터커넥터, 유체제어요소, 광학창을 일체형으로 집적할 수 있는 실용적 패키징기술을 제안한다. 나아가 제안된 MSI가 적용된 미소 유전자시료전처리시스템의 DNA 고체상추출(SPE; solid phase extraction) 및 중합효소연쇄반응(PCR; polymerase chain reaction)의 성공적인 실험결과로부터 MSI가 미소유체시스템을 위한 실용적 패키징 기술임이 검증된다.

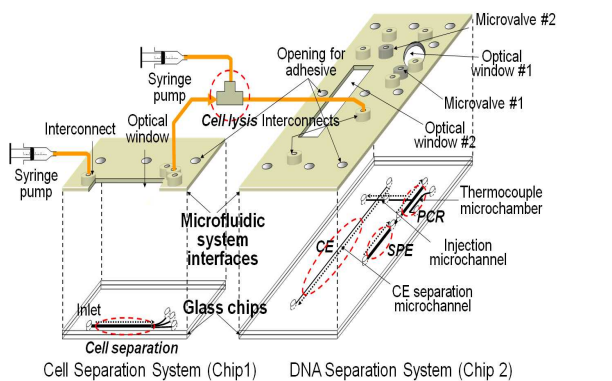


Fig. 1 A schematic of the hybrid multi-chip genetic sample preparation system consisting of one chip for whole cell purification and a second chip for genetic DNA analysis

2. 설계 및 제작

2.1 설계

Figure 1은 미소 유전자시료전처리시스템의 개략도를 보이고 있다. 칩 1(chip 1)은 혈액의 주입, 세포분리, 세포용해 기능이 포함되며, 칩 2(chip 2)는 고체상추출과 적외선을 이용한 중합효소연쇄반응 기능이 포함된다. 칩 1의 MSI에는 4개의 유체 인터커넥터를 포함하며, 칩 2의 MSI에는 유체제어와 광학 인터페이스를 위해 7개의 유체 인터커넥터, 두 개의 미소밸브, 두 개의 광학창을 포함한다.

Figure 2는 유리기반의 미소유체시스템에 MSI가 결합됨으로써 유체 인터커넥터, 미소밸브, 그리고 광학창이 일체형으로 형성된 단면을 보이고 있다. 플러그 방식의 유체 인터커넥터는 2개의 오링이 사용되며, 오링 #1은 접촉체가 채널로 유입되는 것을 막고 오링 #2는 유체 인터커넥터의 유체누설을 방지한다. 밸브구멍을 화학적 식각을 이용하여 반구형으로 형성함으로써 드릴에 의한 거친 표면으로부터 발생할 수 있는 유체누설을 방지하였다. Latex 박막은 공압이 가해지면 채널을 밸빙(valving)하며, MSI와 유리칩을 접합할 때 밸브포트에 의해 하부기판까지 눌러진다(Fig. 2(a)). Figure 2(a)에서 보이는 밸브주위의 개스킷(gasket)은

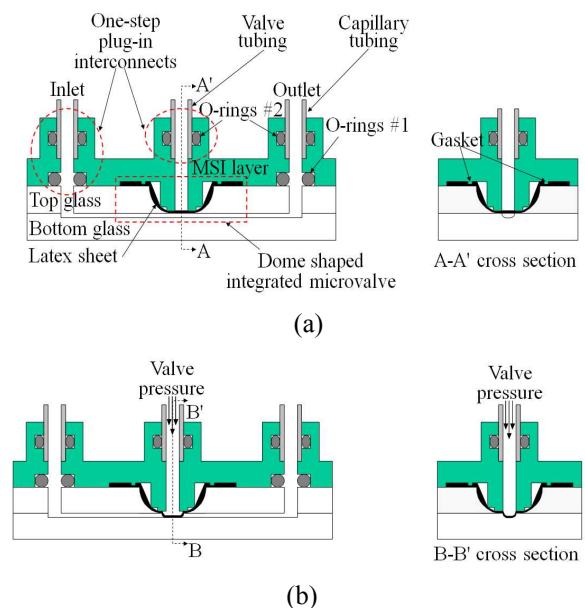


Fig. 2 Cross-section view of the one-step plug-in microfluidic interconnects and the dome-shaped monolithic microvalve: (a) when the microvalve is open and (b) when the microvalve is closed

유리칩 위에 latex 박막을 고정시키고, 유리칩과 MSI 사이의 접착제가 밸브내부로 유입되는 것을 방지하는 역할을 한다. 미세유체소자^(4,8)에 사용되는 탄성중합체 밸브는 고성능을 위하여 신축성과 신뢰성 있는 탄성중합체 박막이 요구된다. 본 논문에서 제안하는 미소밸브는 Fig. 2에서 보이는 것처럼 유리칩과 MSI가 따로 제작된 후 접합과정에서 완성됨으로써 다양한 탄성중합체가 밸브박막으로 사용될 수 있는 장점을 지니고 있다. 또한 MSI에는 Fig. 1과 같이 광원과의 인터페이스를 위해 광학창이 고안되었다. 본 연구에서는 광학창이 적외선을 이용한 중합효소연쇄반응과 레이저를 이용한 형광측정을 위해 적용된다.

2.2 제작

사용된 스테레오리소그래피시스템(Viper SI2, 3D Systems Corp., Valencia, CA)의 레이저빔 지름은 75 μm이고 수평과 수직해상도는 각각 2 μm와 25±1 μm이다. Figure 3은 유리 및 MSI를 이용한 미소유체시스템의 제작과정을 보여준다. 유리칩을 제작하기 위하여 먼저 0.7 mm 두께의 하부유리(Borofloat™, Howard Glass Co., Worcester, MA)에 25% 불산용액을 이용하여 60 μm 깊이의 채널을 형성한다. 고체상추출 영역은 2.2 cm 길이와 400 μm 폭으로 식각된 채널로 형성된다. 상부유리에는 중합효소연쇄반응 챔버와 열전대 채널을 형성하기 위하여 150 μm 깊이로 식각된

다. 반구형 밸브구멍을 형성하기 위해 약 10 시간 동안 25% 불산용액을 사용하여 상부유리를 식각한다(Fig. 3(a)). 유체 연결통로를 형성하기 위하여 Fig. 3(b)와 같이 상부유리에 드릴가이드를 붙인 후 드릴을 이용하여 상부유리에 구멍을 뚫는다. 상부와 하부유리는 고온 열 공정(685 °C, 3.5h)으로 접합한다(Fig. 3(c)).

유리칩과 MSI의 접합을 위해 에폭시(#7377, Epoxylite Corp., Irvine, CA)가 사용되며, 접착제가 채널을 막는 것을 방지하기 위해 오링 #1 (Size 001-1/2, McMASTER-CARR, Atlanta, GA)이 사용된다. 모세관튜브와 유체 인터커넥터 사이에 유체누설을 막기 위해 오링 #2 (Size-001, McMASTER-CARR)가 사용된다. 미소밸브의 탄성중합체 박막으로 120 μm 두께의 latex 박막이 사용되었다(Fig. 3(d)). 유리칩과 MSI를 정렬시킨 후 에폭시를 사용하여 유리칩과 MSI를 접합함으로써, Fig. 3(e)에서 보이는 바와 같이 미소유체시스템이 완성된다.

3. 실험결과

3.1 다기능 미소유체분석시스템

Figure 4는 제작된 유전자시료전처리시스템의 유리칩과 MSI를 보이고 있다. 칩 1과 칩 2의 크기는 각각 2.5 × 7.5 cm², 5 × 10 cm²이다. 사용된 오링 #1은 내부와 외부직경이 각각 1.8 mm와 3.7 mm이며, 유리칩과 MSI를 접합하기 전에 유체 인터커넥터

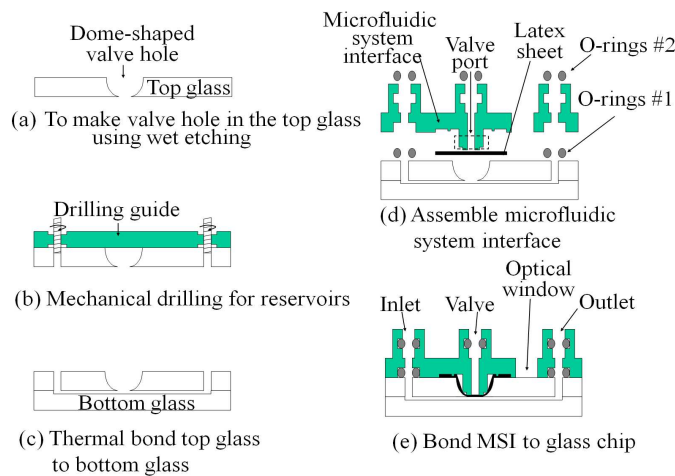


Fig. 3 The fabrication and assembly process used to realize the packaged microsystem including the glass-based microfluidic system and the microfluidic system interface

에 고정되었다. 밸브에 사용되는 5 mm 직경의 latex 박막은 perfect-glue™ 2 (Macco, Cleveland, OH)를 사용하여 밸브구멍 위에 접착되었다. Figure 4(b)에서 보이는 진공포트(vacuum port)는 유리칩과 MSI 사이에 접착제가 모세관 현상으로 스며드는 동안 공기배출을 위해 고안되었으며, 유체 인터넥터와 미소밸브에 최대한 가까이 놓았다. 유리칩과 MSI를 접합한 후 내부와 외부직경이 각각 0.9 mm, 2.8 mm 인 오링 #2를 핀셋을 사용하여 유체 인터넥터에 고정하였다. Figure 5는 칩 1과 칩 2로 제작된 미소 유전자자료전처리시스템을 보이고 있으며, 11개의 유체 인터넥터, 2개의 미소밸브, 중합효소연쇄반응을 위한 적외선 조사 및 레이저광학측정을 위해 2개의 광학창을 포함하고 있다.

3.2 집적된 미소유체 인터넥터

유체 인터넥터는 미소유체시스템에 시료를 주입/배출하는 동안 높은 유압에서도 안정적으로 사용되어야 한다. Figure 6은 외경이 1.6 mm인 모세관튜브를 사용하여 유체 인터넥터의 오링이 하나인 경우와 두개인 경우에 인터넥터로부터 모세관이 빠지는 pull-out 압력을 측정 한 결과이다. 실험에서 사용된 모세관튜브(TEPLON® FEP tubing, Upchurch, Oak Harbor, WA)의 내경은 각각 0.25 mm, 0.5 mm, 0.75 mm, 1.0 mm였다. 실험결

과에서 모세관튜브의 내경이 증가할수록 pull-out 압력이 점점 감소함을 확인하였으며, 오링이 두개인 경우가 하나인 경우 비해 pull-out 압력이 약 두 배 정도 증가하는 것을 확인하였다. 사용된 인터넥터는 한 번에 다수의 인터넥션이 가능한 소켓형 인터넥터로 발전될 수 있을 것으로 기대된다.

3.3 일체형 미소밸브

본 연구에서는 정교한 유체제어를 위하여 미소밸브를 미소유체시스템과 일체형으로 구현하였다. 밸브채널의 깊이와 폭은 각각 60 μm와 400 μm이고, 반구형 밸브구멍의 직경은 0.9 mm로 제작되었다. Figure 7(a)는 미소밸브의 채널이 열리고 닫히는 모습을 보이고 있으며, 이로부터 밸브가 닫히는데 필요한 채널의 부피는 24 μl로 계산되었다. Figure 7(b)는 밸브압력과 유체압력 변화에 따른 유체의 누설여부를 실험한 결과이다. 이로부터 0~450 kPa 밸브압력범위에서 누설직전의 유체압

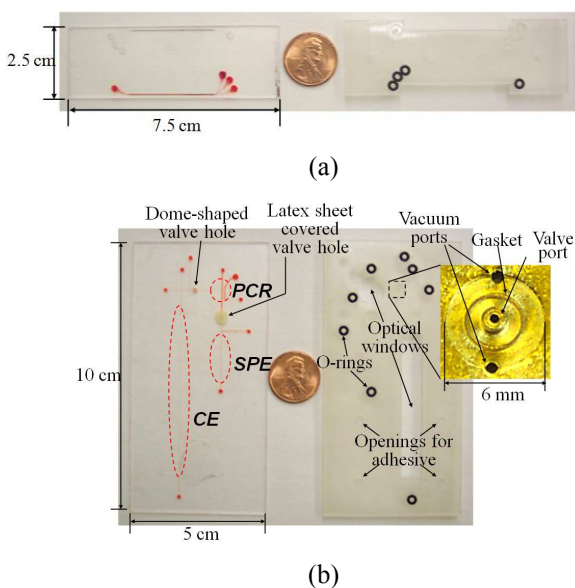


Fig. 4 Top views of the glass-based microfluidic systems and bottom views of the microfluidic system interfaces of: (a) cell separation system and (b) DNA separation system

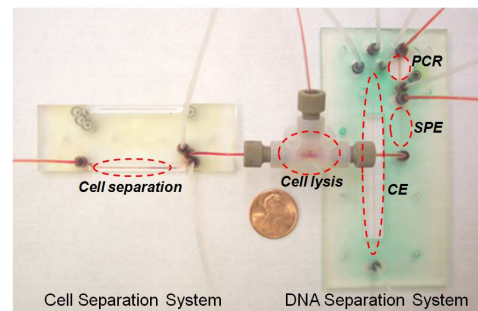


Fig. 5 An optical micrograph on the two-chip hybrid total analysis system for genetic analysis. The hybrid system includes on-chip/off-chip microfluidic and pneumatic interconnections, microvalves, and windows for optical detection

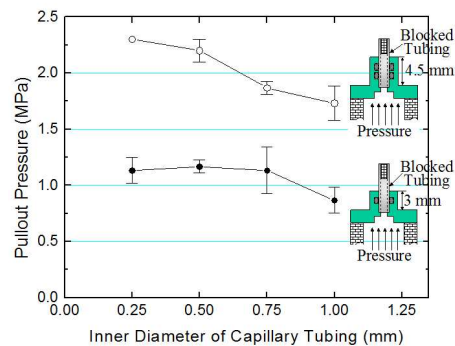


Fig. 6 The Pull-out pressure of external capillary tubings of 1.6 mm outer diameter from the two types of the one-step plug-in interconnects

력과 밸브압력이 선형적인 관계임을 알 수 있으며, 밸브압력이 유체압력에 비해 150 kPa 이상일 경우 채널이 완전히 닫힘을 확인할 수 있었다. Figure 8은 두개의 미소밸브를 이용하여 유전자시료전처리시스템의 유체제어를 순차적으로 할 수 있음을 보이고 있으며, 이때 사용된 밸브압력은 400 kPa이었다. 먼저 미소밸브 #1과 #2가 닫힌 상태에서 빨간색 물감이 고체상추출 챔버로 흐르도록 하였다(Fig. 8(a)). 다음은 미소밸브 #1을 열고 물감이 중합효소연쇄반응 챔버로 흐르도록 하였다(Fig. 8(b)). 마지막으로 미소밸브 #2를 열어 물감이 모세관전기영동 채널로 흐르도록 하였다(Fig. 8(c)). 이 결과로부터 사용된 일체형 미소밸브가 유전자시료전처리시스템의 순차적 유체제어에 활용될 수 있음을 확인하였다.

DNA 고체상추출과정은 loading, washing, elution 단계로 구성되며, 6 M GuHCl, 이소프로판올, TE 버퍼를 각각 loading, washing, elution 용액으로 사용하였다. λ-DNA 1 ng/μl가 포함된 loading 용액을 고체상추출 채널에 180 μl/h 속도로 주입하고, 출구에 나오는 용액을 2 μl씩 10번 추출하였다.

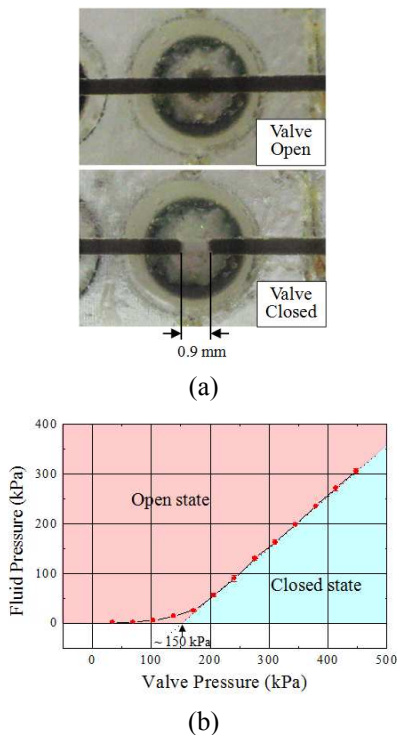


Fig. 7 (a) The monolithic microvalve in the open and closed state and (b) the fluid pressure required to cause leakage for a range of valve pressure

같은 방법으로 washing 용액을 주입하고 출구에서 2 μl씩 10번 추출한 다음, elution 용액을 마지막으로 주입하고 출구에서 2 μl씩 추출하였다. 추출된 모든 샘플은 DNA에 선택적으로 결합하는 형광색소인 PicoGreen® (invitrogen-Molecular Probes™)을 이용하여 샘플의 형광세기를 측정하였고, 각각의 샘플에 포함된 DNA를 정량화하였다. Figure 9의 실험결과로부터 대부분의 DNA가 elution 단계에서 추출됨을 확인하였다.

3.4 광학창

외부광원과 광학측정이 유전자시료전처리시스템에 직접 적용될 수 있도록 광학창이 고안되었다. 본 연구에서는 적외선을 이용한 중합효소연쇄반응을 위해

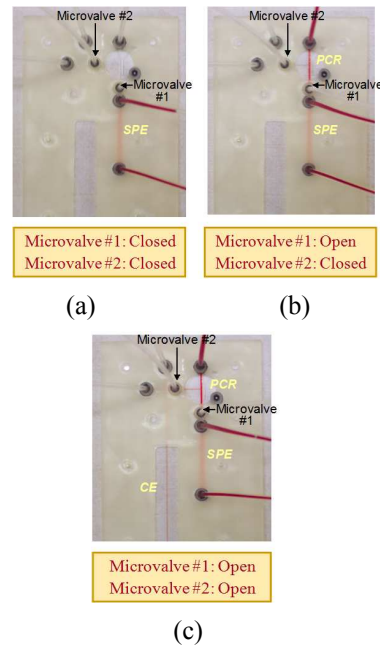


Fig. 8 Red dye flowing through the microfluidic compartments in the DNA separation system with microvalve #1 and microvalve #2: (a) closed, closed; (b) open, closed; (c) open, open, respectively

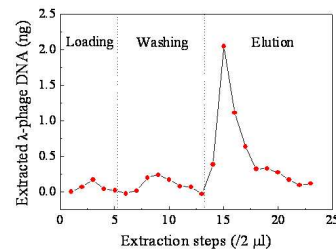


Fig. 9 λ-phage DNA extraction profile from the automated micro SPE device. The amount of DNA in each fraction was assayed by the PicoGreen® fluorescent method.

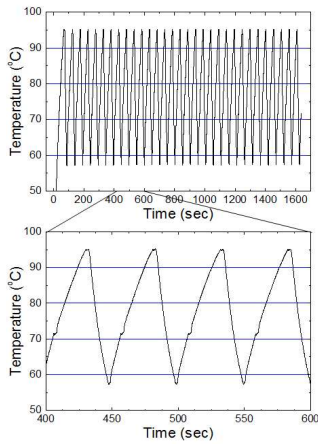


Fig. 10 PCR thermocycling using the IR-mediated non-contact instrument.

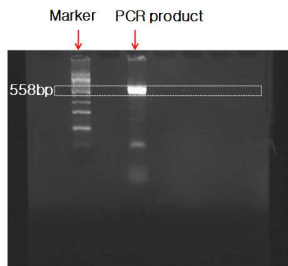


Fig. 11 A gel electrophoresis of the PCR product for the 558bp λ -phage DNA.

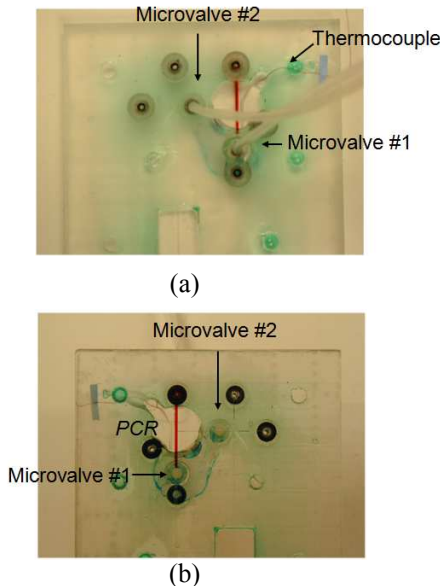


Fig. 12 Feasibility of the microvalve technology was demonstrated by the containment of the thermocycled red dye in the PCR microchamber after 90 cycles (a) chip top view and (b) chip underside view.

광학창 #1이, 레이저를 이용한 DNA 형광측정을 위해 광학창 #2가 제작되었다. 광학창 #1의 실용성을 테스

트하기 위해 유전자전처리시스템의 중합효소연쇄반응을 실험하였으며, 이때 사용된 주형(template) λ -phage DNA이고 forward와 reverse 프라이머의 sequences는 각각 5'-GGTGCTTTATGACTCTGCCGC-3'과 5'-AGCGCC-CTTCCTGGTATGC-3'였다. 본 논문의 중합효소연쇄반응은 적외선을 이용한 비접촉식⁽³³⁾으로 94°C, 58°C, 72°C의 열 반복을 30회 수행하였다 (Fig. 10). 중합효소연쇄반응 동안 외부오염과 용액증발을 방지하기 위해 미소밸브 #1과 #2를 닫았다. Figure 11은 실험 후 용액의 젤 전기영동 결과이며, 이 결과로부터 중합효소연쇄반응이 성공적으로 이루어졌음을 확인하였다. Figure 12는 90회 열 반복을 수행한 후 중합효소연쇄반응 부분의 앞면(Fig. 12(a))과 뒷면(Fig. 12(b))을 보이고 있으며, 이 결과는 사용된 미소밸브가 중합효소연쇄반응동안 기능적으로 잘 동작함을 의미한다. 광학창 #2는 PCR 이후 모세관전기영동을 이용하여 분리된 DNA의 형광측정용 외부 광원과 인터페이스 하기 위해 고안되었으며, 이를 이용한 DNA 형광 측정은 앞으로의 연구과제로 남아 있다.

4. 결론

본 논문에서는 미소 유전자시료전처리시스템의 일체형 패키징을 위한 MSI 기술을 제안하고, 이를 설계, 제작, 시험 평가하였다. MSI는 플러그 방식의 유체 인터넥터, 유체제어를 위한 미소밸브, 광학 인터페이스를 위한 광학창을 미소유체시스템에 일체형으로 구현하였다. 유체 인터넥터는 사용이 간편하고, 크기가 작으며, 오링을 사용하여 유체누설을 방지할 수 있으며, 한 번에 다수의 인터넥션이 가능한 소켓형 인터넥터로 발전될 수 있을 것으로 기대된다. 미소밸브는 0~450 kPa 범위의 공압에서 동작하고, 밸브동작을 위해 24 μ l의 극소량의 부피가 필요한 것으로 측정되었다. 중합효소연쇄반응 챔버와 모세관전기영동 채널 사이에 있는 미소밸브 #2는 중합효소연쇄반응의 열 반복 과정 동안 용액의 증발을 막고, 모세관전기영동 sieving 폴리머를 채우는 동안 PCR 채널의 오염을 방지하기 위해 사용되었다. 광학창 #1은 중합효소연쇄반응의 열 반복과정 동안 외부 적외선 광원과의 인터페이스를 위해 사용되었다. 결론적으로 본 논문에서는 MSI 기술이 적용된 미소 유전자시료전처리시스템으로부터 고체상추출과 중합효소연쇄반응을 성공적으

로 수행함으로써, 제안된 MSI 기술이 미소유체시스템의 패키징을 위해 실용적으로 활용될 수 있음을 보였다.

후 기

이 논문은 2008년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구(KRF-2008-331-D00771)와 기초연구사업임(R01-2008-000-20238-0)

참고문헌

- (1) Terry, S. C., Jerman, J. H. and Angell, J. B., 1979, "A Gas Chromatographic Air Analyzer Fabricated on Silicon Wafer," *IEEE Trans. Electron. Devices*, Vol. ED-26, No. 12, pp. 1880~1886.
- (2) Bakajin, O., Duke, T. A. J., Tegenfeldt, J., Chou, C.-F., Chan, S. S., Austin, R. H. and Cox, E. C., 2001, "Separation of 100-Kilobase DNA Molecules in 10 Seconds," *Anal. Chem.*, Vol. 73, No. 24, pp. 6053~6056.
- (3) Huang, Y., Joo, S., Duhon, M., Heller, M., Wallace, B. and Xu, X., 2002, "Dielectrophoretic Cell Separation and Gene Expression Profiling on Microelectronic Chip Arrays," *Anal. Chem.*, Vol. 74, No. 14, pp. 3362~3371.
- (4) Fu, A. Y., Spence, C., Scherer, A., Arnold, F. H. and Quake, S. R., 1999, "A Microfabricated Fluorescence-Activated Cell Sorter," *Nat. Biotechnol.*, Vol. 17, No. 11, pp. 1109~1111.
- (5) Chang, K. S., Tanaka, S., Chang, C. L. and Esashi, M., 2003, "Combustor-Integrated Micro-Fuel Processor with Suspended Membrane Structure," *Tech. Dig. 12th Int. Conf. Solid-State Sensors and Actuators Workshop(Transducers)*, Boston, USA, pp. 653~638.
- (6) Han, K.-H. and Frazier, A. B., 2006, "Paramagnetic Capture Mode Magnetophoretic Microseparator for High Efficiency Blood Cell Separations," *Lab Chip*, Vol. 6, pp. 265~273.
- (7) Man, P. F., Jones, D. K. and Mastrangelo, C. H., 1997, "Microfluidic Plastic Capillaries on Silicon Substrates: A New Inexpensive Technology for Bioanalysis Chip," *Proc. IEEE Micro Electro Mechanical Systems Conference (MEMS)*, Nagoya, Japan, pp. 311~316.
- (8) Grover, W. H., Skelley, A. M., Lui, C. N., Lagally, E. T. and Mathies, R. A., 2003, "Monolithic Membrane Valve and Diaphragm Pumps for Practical Large-Scale Integrated into Glass Microfluidic Devices," *Sens. Actuators B*, Vol. 89, No. 3, pp. 315~323.
- (9) Han, A., Wang, O., Graff, M., Mohanty, S. K., Edwards, T. L., Han, K.-H. and Frazier, A. B., 2003, "A Multi-Layer Plastic/Glass Microfluidic Systems Containing Electrical and Mechanical Functionality," *Lab Chip*, Vol. 3, No. 3, pp. 150~157.
- (10) Fredrickson, C. K. and Fan, Z. H., 2004, "Macro-to-Micro Interfaces for Microfluidic Devices," *Lab Chip*, Vol. 4, No. 6, pp. 526~533.
- (11) Stachowiak, T. B., Bohr, T., Hilder, E. F., Peterson, D. S., Yi, M., Svec, F. and Fréchet, J. M. J., 2003, "Fabrication of Porous Polymer Monoliths Covalently Attached to the Walls of Channels in Plastic Microdevices," *Electrophoresis*, Vol. 24, No. 21, pp. 3689~3693.
- (12) Pattekar, A. V. and Kothare, M. V., 2003, "Novel Microfluidic Interconnectors for High Temperature and Pressure Application," *J. Micromech. Microeng.*, Vol. 13, No. 2, pp. 337~345.
- (13) Chen, H., Acharya, D., Gajraj, A. and Meiners, J.-C., 2003, "Robust Interconnects and Packaging for Microfluidic Elastomeric Chips," *Anal. Chem.*, Vol. 75, No. 19, pp. 5287~5291.
- (14) Gray, B. L., Jaeggi, D., Mourlas, N. J., van Drieënhuizen, B. P., Williams, K. R., Maluf, N. I. and Kovacs, G. T. A., 1999, "Novel Interconnection Technologies for Integrated Microfluidic System," *Sens. Actuators A*, Vol. 77, No. 1, pp. 57~65.
- (15) Nittis, V., Fortt, R., Legge, C. H. and de Mello, A. J., 2001, "A High-Pressure Interconnect for Chemical Microsystem Applications," *Lab chip*, Vol. 1, No. 2, pp. 148~152.
- (16) Verlee, D., Alcock, A., Clark, G., Huang, T. M., Kantor, S., Nemcek, T., Norlie, J., Pan, J., Walsworth, F. and Wong, S. T., 1996, "Fluid Circuit Technology: Integrated Interconnect Technology for Miniature Fluidic Device," in *Tech. Dig. Solid-State Sensor and Actuator*, Hilton Head, SC, pp. 9~14.
- (17) Yao, T. -J., Lee, S., Fang, W. and Tai, Y.-C., 2000, "Micromachined Rubber O-ring Micro-Fluidic

- Couplers," in *Proc. IEEE Micro Electro Mechanical Systems Conf. (MEMS)*, MiyaZaki, Japan, pp. 624-627.
- (18) Meng, E., Wu, S. and Tai, T.-C., 2000, "Micromachined Fluidic Couplers," in *Proc. Micro Total Analysis Systems Symp. (μ TAS)*, Enschede, Netherlands, pp. 41-44.
- (29) González, C., Collins, S. D. and Smith, R. S., 1998, "Fluidic Interconnects for Modular Assembly of Chemical Microsystems," *Sens. Actuators B*, Vol. 49, No. 1-2, pp. 40-45.
- (20) Gray, B. L., Cillins, S. D. and Smith, R. S., 2004, "Interlocking Mechanical and Fluidic Interconnections for Microfluidic Circuit Boards," *Sens. Actuators B*, Vol. 112, No. 1, pp. 18-24.
- (21) Puntambekar, A. and Ahn, C. H., 2002, "Self-Aligning Microfluidic Interconnects for Glass- and Plastic-Based Microfluidic Systems," *J. Micromech. Microeng.*, Vol. 12, No. 1, pp. 35-40.
- (22) Yang, Z. and Maeda, R., 2003, "Socket with Built-in Valves for the Interconnection of Microfluidic Chips to Macro Constituents," *J. Chromatogr. A*, Vol. 1013, No. 1-2, pp. 29-33.
- (23) Bertsch, A., Lorenz, H. and Renaud, P., 1999, "3D Microfabrication by Combining Microstereolithography and Thick Resist UV Lithography," *Sens. Actuators A*, Vol. 73, No. 1-2, pp. 14-23.
- (24) Kovacs, G. T. A., 1998, *Micromachined Transducers Sourcebook*. New York: McGraw-Hill.
- (25) Hosokawa, K. and Maaeda, R., 2000, "A Pneumatically-Actuated Three-Way Microvalve Fabricated with Polydimethylsiloxane using the Membrane Transfer Technique," *J. Micromech. Microeng.*, Vol. 10, No. 3, pp. 415-420.
- (26) Wang, Y.-C., Choi, M. H. and Han, J., 2004, "Two-Dimensional Protein Separation with Advanced Sample and Buffer Isolation using Microfluidic Valves," *Anal. Chem.*, Vol. 76, No. 15, pp. 4426-4431.
- (27) Lee, S., Jeong, W. and Beebe, D. J., 2003, "Microfluidic Valve with Cored Glass Microneedle for Microinjection," *Lab Chip*, Vol. 3, No. 3, pp. 164-167.
- (28) Ren, X., Bachman, M., Sims, C., Li, G. P. and Allbritton, N., 2001, "Electroosmotic Properties of Microfluidic Channels Composed of Poly(dimethylsiloxane)," *J. Chromatogr. B, Biomed. Sci. Appl.*, Vol. 762, No. 2, pp. 117-125.
- (29) Hu, S., Ren, X., Bachman, M., Sims, C. E., Li, G. P. and Allbritton, N., 2002, "Surface Modification of Poly(dimethylsiloxane) Microfluidic Devices by Ultraviolet Polymer Grafting," *Anal. Chem.*, Vol. 74, No. 16, pp. 4117-4123.
- (30) Wolfe, K. A., Breadmore, M. C., Ferrance, J. P., Power, M. E., Conroy, J. F., Norris, P. M. and Landers, J. P., 2002, "Toward a Microchip-Based Solid-Phase Extraction Method for Isolation of Nucleic Acids," *Electrophoresis*, Vol. 23, No. 5, pp. 727-733.
- (31) Harrison, D. J., Fluri, K., Seiler, K., Fan, Z., Effenhauser, C. S. and Manz, A., 1993, "Micro-machining a Miniaturized Capillary Electrophoresis-Based Chemical Analysis System on a Chip," *Science*, Vol. 261, No. 5123, pp. 895-897.
- (32) Giordano, B. C., Couch, A. J., Ferrance, J. P. and Landers, J. P., 2004, "Microchip Laser-Induced Fluorescence Detection of Proteins at Submicrogram per Milliliter Levels Mediated by Dynamic Labeling under Pseudonative Conditions," *Anal. Chem.*, Vol. 76, No. 16, pp. 4705-4714.
- (33) Huhmer, A. F. R. and Landers, J. P., 2000, "Noncontact Infrared-Mediated Thermocycling for Effective Polymerase Chain Reaction Amplification of DNA in Nanoliter Volumes," *Anal. Chem.*, Vol. 72, No. 21, pp. 5507-5512.