

랩온어칩 내부 미세유동 제어를 위한 새로운 장치의 개발 및 적용

김보람* · 김국배** · 이상준***

Development of A New Device for Controlling Infinitesimal Flows inside a Lab-On-A-Chip and Its Practical Application

Bo Ram Kim*, Guk Bae Kim** and Sang Joon Lee***

Keywords : Lab-On-A-Chip(LOC, 랩온어칩), Micro-flow control system(미세유동 제어장치), Speed Controller(속도제어장치), Pressure chamber (압력챔버), Capillary tube(모세관)

Abstract

For controlling micro-flows inside a LOC (lab-on-a-chip) a syringe pump or an electronic device for EOF(electro-osmotic flow) have been used in general. However, these devices are so large and heavy that they are burdensome in the development of a portable micro-TAS (total analysis system). In this study, a new flow control system employing pressure chambers, digital switches and speed controllers was developed. This system could effectively control the micro-scale flows inside a LOC without any mechanical actuators or electronic devices. We also checked the feasibility of this new control system by applying it to a LOC of micro-mixer type. Performance tests show that the developed control system has very good performance. Because the flow rate in LOC is controlled easily by throttling the speed controller, the flows in complicate microchannels network can be also controlled precisely.

1. 서론

랩온어칩(lab-on-a-chip, LOC)이란 미세채널로 이루어진 동전만한 크기의 칩을 통해 극미량의 샘플이나 시료만으로 기존의 실험실에서 할 수 있었던 시료분석을 간편하고 신속하게 수행할 수 있도록 만든 미세분석장치이다. 이러한 LOC기술은 MEMS 미세가공기술 및 수 마이크로 리터(μ) 이하의 시료를 정확하게 이송·분배·혼합하는 극미량 유동제어 기술이 융합된 미세종합분석시스템으로, 이 LOC를 사용하게 되면 시료 주입, 전처리, 화학반응, 분리/분석 등의 과정을 거쳐 화학 및 생화학 물질을 정확하게 분석할 수 있다.⁽¹⁻³⁾

최근 BT 및 NT 관련 과학기술의 발전으로 극미량 분석이 가능해지면서 이와 같은 미세 유동제어 기술에 대한 관심이 늘어나고 있다. 특히 최근 생명과학과 합성화학의 발전으로 인해 신약개발 및 진단의학, 신물질 개발 등의 분야에서 분석하고자 하는 표적물질이 증가함에 따라, 고가의 시료가 다량으로 필요하게 되어 극미량의 시료 분석을 통한 비용 절감이 크게 요구되고 있다. 한편, 혈액 및 대소변 검사 등을 가정에서 손쉽게 하고자 함을 목적으로 하는 의료용 LOC 산업은 일반인이 직접 느끼게 되는 BT산업의 혜택 중 가장 큰 부분을 차지할 것으로 예상되고 있다. 최근 관심이 증대되고 있는 환경오염관련 분야에 있어서도 신속한 환경오염물질 식별을 위한 LOC 기술 개발에 대한 관심이 고조되고 있다.

그러나 아직까지 LOC 기술은 세계적으로도 아직 연구개발 단계에 머물러 있으며, 상용화 단계에 있는 몇 개의 제품들도

매우 간단한 채널 구조 및 검출 시스템에 국한되어 있는 실정이다.⁽⁴⁻⁵⁾ 특히 LOC 내부 미세유동 제어기술 중 현재까지 제안된 방법으로 휴대용으로 구현할 만한 크기로 시스템을 최소화할 수 없는 상황이라, 향후 micro-TAS를 구현함에 있어 큰 걸림돌이 되고 있다. 현재 연구실 등에서 사용되고 있는 미세유동 제어기술은 MEMS를 이용한 고가의 제어장치, 고전압 전원공급기, 레귤레이터(regulator), 압축펌프, 주사기 펌프 등 부피가 크고 무거운 장치를 사용하거나 별도의 압력공급장치 등의 설비를 필요로 하고 있어 실제 휴대용 제품으로의 상용화에는 부적합한 실정이다.

바이오칩(bio-chip) 산업에 있어 DNA칩과 같은 마이크로 어레이칩(micro-array chip) 이후 다음 세대 격이라 할 수 있는 LOC가 BT 산업에서 제 역할을 수행하고, 본격적으로 상용화되기 위해서는 복잡한 생화학 분석을 정확하고 빠르게 그리고 손쉽게 수행할 수 있는 micro-TAS로서의 기능을 가져야 한다.⁽⁶⁻⁷⁾ 이를 위해서는 복잡한 미세채널 네트워크 내 미세유동을 효과적으로 제어할 뿐만 아니라 시스템 자체를 소형화 및 경량화 할 수 있는 기술이 반드시 요구된다.

본 연구에서는 소형 압력챔버, 스피드 컨트롤러(speed controller) 및 디지털 밸브(digital valve)를 이용하여 LOC 내부 미세유동을 효과적으로 제어할 수 있는 소형, 경량의 저렴한 휴대용 미세유동 제어시스템을 개발하고, 미세유체 혼합용 LOC에 적용함으로써 본 시스템의 성능을 평가하고자 한다.

2. 미세유동 제어시스템

기존의 미세유동 제어장치들은 부피가 크거나 무거운 장치들을 사용하고 있어 상용화에 어려움이 따른다. 또한 현재 많

* 포항공과대학교 환경공학과 대학원, raphael@postech.ac.kr

** 포항공과대학교 환경공학과 대학원, beat@postech.ac.kr

*** 포항공과대학교 기계공학과, sjlee@postech.ac.kr

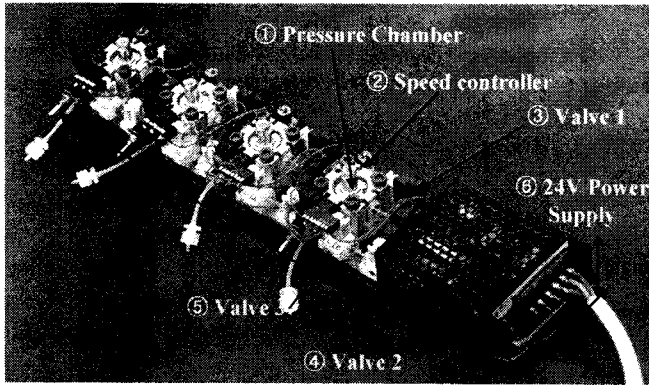


Fig. 1 Photograph of the developed micro-scale flow control system

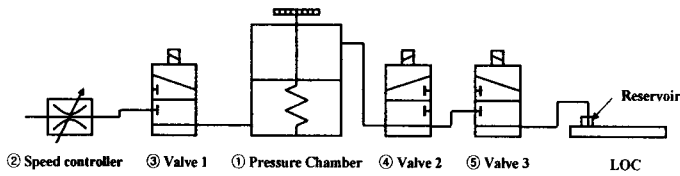


Fig. 2 Schematics of the developed micro-scale flow control system

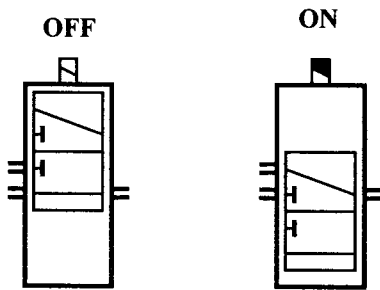


Fig. 3 ON/OFF control mode of 3-port solenoid valve

이 사용되고 있는 주사기 펌프는 주입하려는 샘플마다 각각 독립된 주사기 펌프를 사용해야 한다는 단점을 가지고 있다.⁽⁸⁾

본 연구에서 개발하고자 하는 시스템은 소형 압력챔버, 스피드 컨트롤러 및 디지털 밸브 등 경량의 소형 장치들로 구성되고, 4개의 시스템을 연결하여 제작함으로써 멀티채널 (multi-channel)에서 미소유량을 효과적으로 제어할 수 있다. 전체 시스템의 크기와 무게는 6cm x 7cm x 34 cm 와 1.4kg으로 높은 휴대성을 가진다.

Fig. 1은 개발된 미세유동 제어시스템의 사진이다. 이 시스템에서는 4개의 미세유동 제어장치와 1개의 전원공급기를 볼 수 있으며, 각 미세유동 제어장치는 1개의 소형 압력챔버와 3개의 디지털 밸브, 그리고 1개의 스피드 컨트롤러로 구성된다.

Fig. 2는 개발된 미세유동 제어장치의 개념도를 나타낸 것이다. 스피드 컨트롤러는 LOC 내부로 유입되는 시료의 유량을 조절하는 역할을, 소형 압력챔버는 본 시스템의 에너지원으로써 압축 공기를 공급하는 역할을, 디지털 밸브는 LOC 목적에 따라 유로를 변경하는 역할을 수행한다. 이들 장치에 의해 제어된 공기의 압력 및 유량은 LOC의 저장용기에 담긴 시료를 원하는 속도로 LOC에 공급/차단 하는 역할을 함으로써 LOC 내 미세유동을 제어하게 된다.

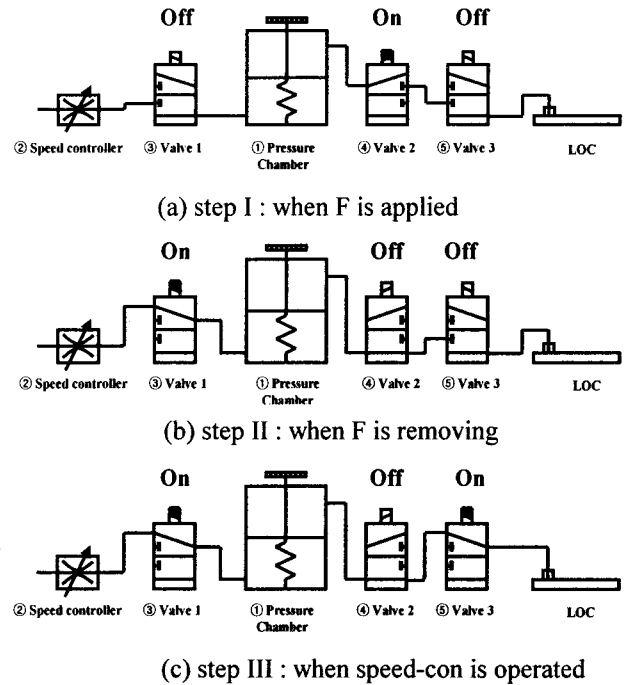


Fig. 4 3-steps of operation mode

소형 압력챔버는 상하 2개의 공간으로 이루어져 있으며 두 공간을 나누는 평판은 하단의 스프링과 상단의 스위치와 연결되어 있다. 위쪽과 아래쪽 공간은 이 평판으로 완전히 구분되어 서로간 공기의 교환은 없으며 각각 1개의 출구 이외에는 완벽하게 밀폐되어 있다. 먼저 상단의 스위치를 아래방향으로 끝까지 눌러 위쪽 공간에 공기를 채운 후 스위치를 놓으면 스프링이 평판을 위쪽으로 끌어 올리는 힘에 의해 위쪽 공간의 공기가 출구를 통해 빠져나가게 된다. 이때 빠져나간 공기의 유량은 아래쪽 공간에 유입된 공기의 유량과 일치하게 되는데, 아래쪽 공간에 유입되는 공기는 스피드 컨트롤러를 통해 제어해 줌으로써 압력챔버에서 유출되는 유량을 제어할 수 있다. 이 소형 압력챔버에서 유출된 유량은 저장용기의 시료가 LOC로 유입되는 속도를 결정하게 된다.

미세유동 제어장치에서 사용된 디지털 밸브의 개념도를 Fig. 3에 나타내었다. 이 디지털 밸브는 3-포트 솔레노이드 밸브로 인가전압의 유무에 따라 유로를 변경한다. 3-포트 솔레노이드 밸브에 전압이 가해지지 않았을 때(OFF 상태)는 밸브 내부 상하 2개의 유로 중 아래쪽 유로를 통해 공기가 흐르고, 전압이 가해지면(ON 상태) 위쪽 유로를 통해 공기가 흐르게 된다. 이와 같은 방법으로 디지털 밸브 1, 2, 3은 각각 시스템이 요구하는 목적에 따라 유로를 변경하는 역할을 수행한다.

Fig. 4는 미세유동 제어장치 구동을 위한 단계별 디지털 스위치의 상태를 나타낸 개념도이다. 첫 번째는 소형 압력챔버에 공기를 채우는 단계로 챔버 내 아래/위 공간의 출구 유로가 모두 외부로 향하도록 밸브1과 밸브2를 각각 OFF 및 ON 상태로 설정한다. 이 상태에서 압력챔버의 스위치를 아래로 누르면 아래쪽 공간의 공기는 외부로 빠져나가고, 위쪽 공간은 외기로 채워진다. 두 번째는 스위치를 누르는 힘을 제거하는 단계로 밸브1을 ON상태로 바꾸어 유로를 스피드 컨트롤러로 향하게 하고, 밸브2는 OFF상태로 바꾸어 유로를 LOC로 향하게 한다. 이 상태에서 스피드 컨트롤러를 완전히 조인 채

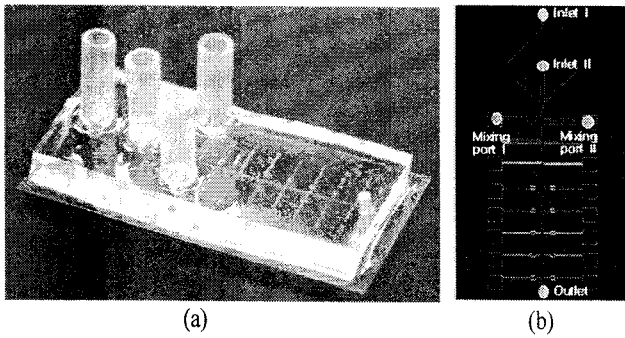


Fig. 5 (a) Fabricated micro-mixer LOC (b) Layout of LOC

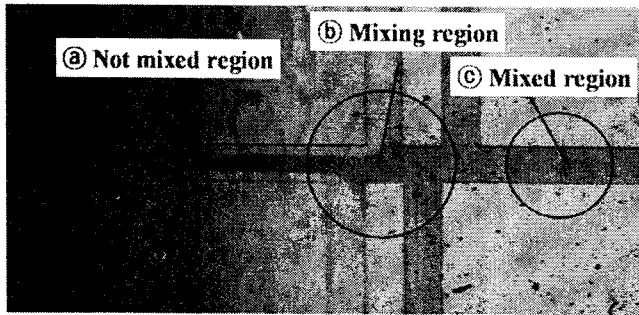


Fig. 6 Control of mixing in the micro-mixer

압력챔버 스위치를 누른 손을 제거하면, 스프링의 복원력에 의해 평판은 위로 올라가려 하지만 아래쪽 공간에 공기의 유입이 없어 압력차에 의해 올라가지 못하고 힘의 평형을 이루게 된다.

이때 3번째 단계로 최종 ON/OFF 스위치의 역할을 하는 밸브3을 ON시키고 스피드 컨트롤러를 조금씩 열어주면, 스피드 컨트롤러를 통과한 유량만큼 압력챔버 아래쪽 공간에 공기가 채워지며 평판이 위로 올라가 위쪽 공간의 공기를 밀어 내게 된다. 이때 챔버에서 유출된 공기가 저장용기 내부 시료를 밀면서 LOC 내부에 미세유동을 발생시킨다. 결과적으로 LOC 내부 미세유속은 speed controller에 의해 제어되며, 압력챔버의 위/아래쪽 공간의 출구 유로를 서로 바꾼 챔버를 사용할 경우 흡입에 의한 반대방향 흐름의 발생이 가능하다.

3. 미세유동 제어장치의 LOC에의 적용

본 연구를 통해 개발된 미세유동 제어장치의 성능을 테스트하기 위하여 미세유체 혼합장치용 LOC를 제작하였다. 일반적으로 LOC 내부 미세유체 유동은 레이놀즈수(Reynolds number)가 1 이하로 매우 낮기 때문에 용액간의 혼합은 거의 이루어지지 않는다. 실제 LOC 내부에서 여러 가지 화학반응을 유도하기 위해서는 물질들 사이의 혼합이 필수적이지만, 일반적으로 층류유동 조건에서는 혼합이 활발하지 않다. 이와 같은 문제를 해결하기 위해 최근까지 미세유동 혼합장치에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있지만 제안된 대부분의 혼합장치는 일부 레이놀즈수에서만 효과가 있거나, 전체 구성시스템이 매우 크고 고가라는 단점이 있다. 본 연구에서는 다양한 레이놀즈수 조건에서도 미세유동을 효과적으로 혼합할 수 있는 미세유동 혼합장치를 개발하였다.

Fig. 5는 제작된 미세유동 혼합장치의 사진과 설계도를 보여주고 있다. 두 개의 입구(inlet)에서 서로 다른 용액이 유입되어 만나게 되면 낮은 레이놀즈수 조건에 의해 혼합이 거의 이루어지지 않게 된다. 그러나 이러한 층류유동이 혼합채널

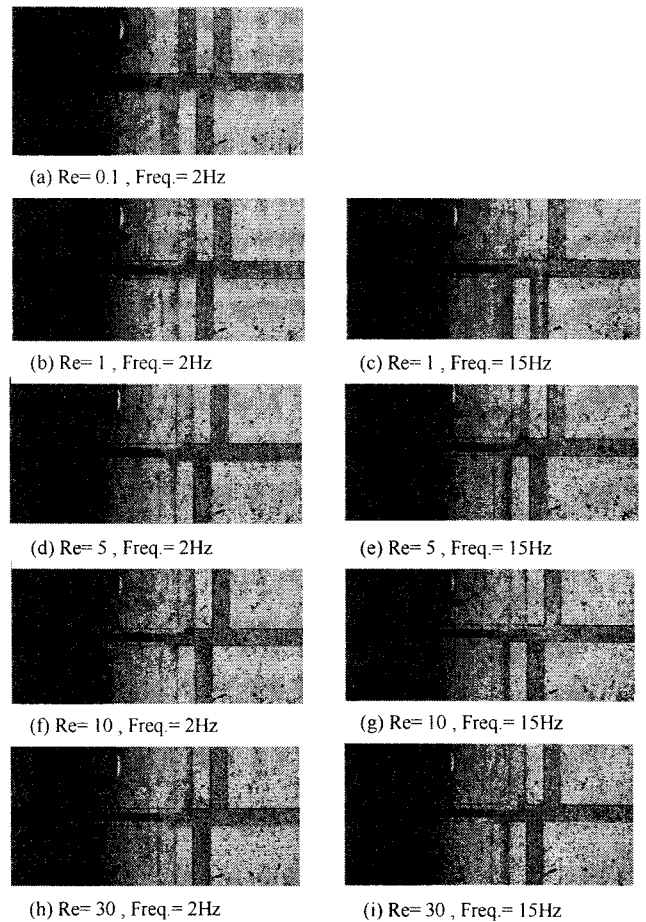


Fig. 7 Visualization of mixing at various Re and control frequency

(mixing port) I과 II에서 일정한 주파수를 교대로 가해지는 압력을 받으면 층류유동이 교란을 받아 혼합이 활발하게 된다.

Fig. 6은 미세유동 제어장치를 이용하여 획득한 혼합실험의 결과를 보여주는 사진이다. 그림에서 유동은 왼쪽에서 오른쪽 방향으로 움직인다. 이 실험에 사용된 두 용액은 왼쪽 가운데로부터 들어오는 짙은 색의 Rhodamine B 용액과 위/아래 양쪽으로 동시에 유입되고 있는 투명한 증류수이다. 영역 (a)는 입구로부터 주입된 이후 두 용액이 서로 만나는 지점으로 층류의 유동특성으로 인해 두 용액 사이에 혼합이 전혀 이루어지지 않고 있는 상태를 보여준다. 영역 (b)에서는 좌우로 연결되어 있는 혼합채널로부터 순차적으로 가해지는 압력에 의해 두 용액이 혼합되어가는 모습을 보여주고 있으며, 영역 (c)에서는 두 유체가 거의 완전히 혼합되어 두 용액을 구분 짓는 경계를 찾아보기 어렵다. 이 때, 레이놀즈수는 $Re=1$, 가압 주파수 (frequency)는 2Hz이다. LOC 내부 미세유동에서 이 정도 짧은 거리에서 두 용액이 완벽하게 혼합된다는 것은 다른 선진 연구그룹과 비교하더라도 매우 뛰어난 연구결과로, 본 연구에서 개발한 미세유동 제어 시스템의 우수성 및 유용성을 보여 주고 있다.

기존의 미세유동 혼합장치들은 특정 레이놀즈수 범위에서만 작동하는 경우가 대부분이다. 본 연구에서는 보다 넓은 레이놀즈수 범위에서 미세유동 혼합실험을 수행하며 유동제어 개발된 시스템의 성능을 검증하였다. Fig. 7은 레이놀즈수와 가압 주파수를 다양하게 변화시키면서 수행한 실험 결과를 보여주고 있다. 본 연구에서 다른 모든 경우에 있어서 혼합 영역 (b) 이후 구간에서 두 유체 사이의 경계선을

찾기 어려운데 이것은 두 용액이 혼합되었음을 의미한다. 이와 같은 LOC 적용연구를 통해 본 연구에서 개발된 미세유동 제어장치가 대부분의 LOC 구동조건 하에서 뛰어난 성능을 보여주고 있음을 알 수 있다.

4. 결론

본 연구에서는 소형 압력챔버, 스피드 컨트롤러 및 디지털 밸브로 구성된 새로운 개념의 미세유동 제어시스템 개발하였다. 개발된 미세유동 제어시스템은 복잡한 반응단계를 갖는 LOC 내부 미세유체유동을 효과적으로 제어할 수 있으며 기존의 유동제어용 장치들에 비해 부피나 무게가 작고 여러 가지 다른 유량으로 동시에 여러 채널을 제어할 수 있으며, 외부 에너지원을 필요로 하지 않기 때문에 휴대성이 높다. 또한 간단한 상용 부품들로 구성되어 장치 제작비용이 저렴하고, 대량생산이 용이하여 상용화 가능성이 매우 크다. 개발된 유동 제어 시스템의 성능을 평가하기 위해 미세유동 혼합용 LOC를 제작하고, 이에 본 유동제어 시스템을 적용한 결과 LOC 내부 미세유체를 효과적으로 제어 할 수 있었으며, 기존 제품에 비해 혼합성능이 매우 우수하였다.

후 기

본 연구는 교육인적자원부, 산업자원부와 한국산업기술재단에서 시행한 산학협력중심대학 기술개발과제 및 국가지정연구실 사업의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

[1] Figeys, D., Pinto, D. and Kuschel, M., 2000, "Lab-

on-a-chip: A revolution in biological and medical sciences," *Analytical Chemistry*, Vol. 72, pp. 330A~ 335A.

[2] Yun, K. S. and Yoon, E., 2004, "Microfluidic components and bio-reactors for miniaturized bio-chip applications," *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, Vol. 9, pp. 86~92.

[3] Jing, C. and Larry, J. K., 2003, *Biochip technology*, Taylor & Francis, New York, pp. 1~10..

[4] Borgatti, M., Altomare, L., Baruffa, M., Fabbri, E., Breveglieri, G., Feriotto, G., Manaresi, N., Medoro, G., Romani, A., Tartagni, M., Gambari, R. and Guerrieri, R., 2005, "Separation of white blood cells from erythrocytes on a dielectrophoresis (DEP) based 'Lab-on-a-chip' device," *International Journal of Molecular Medicine*, Vol. 15, pp. 913~920.

[5] Szymczyk, A., Fievet, P., Mullet, M., Reggiani, J. C. and Pagetti, J., 1998, "Study of electrokinetic properties of plate ceramic membranes by electroosmosis and streaming potential," *Desalination*, Vol. 119, pp. 309~313.

[6] Xu, Y., Eijkel, J. C. T. and Manz, A., 2000, "Advances of miniaturized total chemical analysis system and its techniques," *Chemical Journal of Chinese Universities-Chinese*, Vol. 21, pp. 1028~1034.

[7] Ahn, J. J., Oh, J. G. and Choi, B., 2004, "A novel type of a microfluidic system using ferrofluids for an application of micro-TAS," *Microsystem Technologies-Micro-and Nanosystems-Information Storage and Processing Systems*, Vol. 10, pp. 622~627.

[8] Dutta, D. and Leighton, D. T., 2001, "Dispersion reduction in pressure driven flow through microetched channels," *Analytical Chemistry*, Vol. 73, pp. 504~513.