

# 고분자 미세 유체 칩 제작 및 표면 처리 기술

이창수 · 김창현 · 심현우 · 이지혜 · 정재훈

## 1. 서론

최근 20년 동안 다양한 미세전기기계시스템(Micro-electro-mechanical-system; MEMS) 기술은 자동차 부품으로부터 의료용 기기까지 다양한 응용분야에 이용되고 있다.<sup>1</sup> 이런 미세 공학 기술(microtechnology)은 생명 및 의학 분야에 고기능성을 부여한 초소형 분석 기기의 개발에 적극적으로 이용되고 있다.<sup>2</sup> 특히, 1990년 Andreas Manz와 Michael Widmer는 micro total analysis system( $\mu$  TAS) 개념을 선보인 이후 급속하게 많은 과학자들이 복잡한 화학 반응 및 생물학 반응을 조그만 칩 위에서 구현하는 많은 노력들이 수행되고 있다.<sup>1-5</sup>

최근 미세공학 기술을 바탕으로 단백질 분리, 유전자 분리, 환경

모니터링, 화학 합성, 유전자 증폭(DNA amplification), 면역 반응, 유전자 서열 분석(DNA sequencing), 및 세포 분석 등의 다양한 분야에 응용하는 사례들이 많이 보고되고 있다.<sup>6-10</sup> 소위, 실험실 위의 칩(lab on a chip), 바이오칩(biochip), 미세 유체 칩(microfluidic chip) 등의 미세시스템(microsystem)은 사용 시료의 절감, 시료의 오염 방지, 및 분석 비용을 현격히 줄일 수 있는 장점이 있다. 또한 빠른 시료의 혼합, 분리, 이송과 더불어 분석 감도의 증진은 의학 및 분석분야에 있어서 매우 큰 장점을 가지고 있다.<sup>11-13</sup> 특히, 이런 소형화 및 휴대 가능한 미세시스템은 생화학 전에 대비한 군사용, 응급 환자 검사, 폭발물 감지 및 오염원의 유출 검사 등에 매우 중요하게 활용될 전망이다.<sup>11-13</sup> 대표적인 예로는 유전자 칩, 청각보조기구, 약물전달기구, 바이오 센서, 연료전

### 이창수

1994 인하대학교 화학공학과(학사)  
1996 인하대학교 생물공학과(석사)  
1996~1999 호남석유화학 대덕연구소 주임연구원  
2003 서울대학교 응용화학부(박사)  
2003~2004 M. I. T. Postdoctoral Associate (박사후 연구원)  
2004~충남대학교 생명화학공학과  
현재

### 김창현

1994 한국과학기술대학 화학공학과(학사)  
1996 한국과학기술대학원 화학공학과(석사)  
2001 한국과학기술대학원 화학공학과(박사)  
2002~호남석유화학 대덕연구소 선임연구원  
현재

### 심현우

2006 충남대학교 생명화학공학과(학사)  
2006~충남대학교 생명화학공학과(석사)  
현재

### 이지혜

2006 충남대학교 생명화학공학과(학사)  
2006~충남대학교 생명화학공학과(석사)  
현재

### 정재훈

2002~충남대학교 생명화학공학과(학사)  
현재

이창수



김창현



심현우



이지혜



정재훈



## Fabrication of Polymeric Microfluidic Chip and Its Surface Modification

충남대학교 생명화학공학과(Chang-Soo Lee, Hyun-Woo Shim, Ji-Hye Lee, and Jae Hoon Jung, Department of Chemical and Biological Engineering, Chungnam National University, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea)

호남석유화학 대덕연구소(Chang-Hyun Kim, Honam Petrochemical R&D Center, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea)  
e-mail: rhadum@cnu.ac.kr

지, U-health 등이다. 최근 NEXUS(The Network of Excellence in Multifunctional Microsystems) 시장분석 자료에 의하면, 2000년 30조억 달러에서 2006년은 68조억 달러로 급격하게 팽창될 것으로 예측하고 있으며 이중 바이오 분야는 대략 19조억 달러가 될 것으로 예측된다.

따라서, 최근 급속하게 발전되고 있는 미세 시스템의 개발을 위해서는 매우 정교한 공정 기술의 개발이 요구되고 있다. 초기의 미세 시스템들은 실리콘 기술을 바탕으로 하는 습식 에칭(wet-etching)과 사진 식각(photolithography)을 바탕으로 거의 모두 유리(glass), 실리콘(silicon) 및 석영(quartz)을 이용하여 제작되었다.<sup>14,15</sup> 일반적으로 실리콘 또는 유리를 이용한 미세 유체 칩을 제작하는 공정은 청정실(clean room facility)이 요구되며, 고비용 공정 및 공정 기간이 오래 걸리는 단점이 있다. 특히, 실리콘을 바탕으로 하는 모세관 전기영동 마이크로 칩(capillary electrophoresis microchip)의 경우는 전기삼투 흐름을 발생하기 위해 고전압을 필요로 하게 되는데 실리콘의 전도도가 문제가 된다. 따라서, 대안으로 사용된 재료는 유리 및 석영이다. 유리 및 석영은 표면 개질이 용이하며, 우수한 광학 특성 및 전기 삼투 흐름이 잘 형성되는 매우 우수한 성질을 지니는 재료이다. 하지만, 미세 공정이 실리콘에 비해 매우 까다로우며 공정(세정, 감광제 코팅, 사진 식각, 에칭, 세정) 비용이 매우 비싸고 에칭에 사용되는 용액이 강산, 강염기를 사용하여 환경오염 등과 같은 다양한 문제점을 함유하고 있어 대량 생산 및 상용화에 문제점을 지니고 있다. 예를 들면 poly(methylmethacrylate) (PMMA)는 0.2~2 cents/cm<sup>2</sup>인데 비하여 boro-float glass(Corning Pyrex glass)는 2~20 cents/cm<sup>2</sup>, boro-silicate glass(Schott B270)는 5~15 cents/cm<sup>2</sup>, photostructurable glass(Schott Foturan)은 20~40 cents/cm<sup>2</sup>의 가격대를 형성하고 있다.<sup>16</sup>

상기의 문제점을 해결할 수 있는 좋은 대안 재료로 각광받고 있는 것이 고분자 물질(polymer; plastic materials)이다. 대표적으로 사용 가능한 고분자들은 PMMA, poly(vinyl chloride) (PVC), polycarbonate(PC), polystyrene (PS), polyurethane(PU) 및 poly(dimethylsiloxane) (PDMS) 등이 있다. 고분자는 가공성, 광학 특성, 공정의 용이성, 대량 생산 비용 절감 등 많은 장점을 지니고 있어 상용화 재료로 많은 연구가 수행되고 있다.<sup>16</sup> 이런 많은 장점에도 불구하고 고분자를 이용한 미세 유체 칩은 소수성 표면으로 인해 수용액의 낮은 젖음성을 유발하여 유체의 흐름이 원활하지 못한 문제점이 발생하며 또한, 대부분의 생체 물질이 소수성 표면과 소수성 결합 및 반데르발스 결합에 의하여 비특이적 흡착이 발생하여 미세 유체 칩의 성능을 저하시킬 수 있다.<sup>16-20</sup> 이에 본 총설에서는 고분자를 이용한 미세 유체 칩 제작 공정과 제작된 미세 유체 칩의 표면 개질 기술에 관한 전반적인 기술 흐름을 살펴보고자 한다.

### 1.1 미세 유체 칩(Microfluidic Chip)

최근 생물공학의 발달은 조합화학(combinatorial chemistry), 의약품 스크리닝, 유전체 분석, 단백질 분석 등과 같은 대량의 실험을 수반하는 기술이 요구되는 시대로 변모하였다. 이런 대량의 실험은 반드시 수용액상의 시료를 다루는 기술이 절대적으로 필요로 하게 되며 동시에 많은 실험을 수행할 수 있는 분석 및 합성 기기가 절실히 요구된다. 이런 새로운 수요는 소량의 시료를 대용량 병렬 처리할 수 있는 미세 채널에서의 유체를 다루는 기술이 절대적

다. 이 기술은 화학, 생물 및 의학 분야에 이용되는 소형화 기기의 핵심 기술이다. 중요 미세 유체 요소들은 시료의 주입, 계량, 이송, 제어, 혼합, 분리, 세척 및 온도 조절 등이다.

즉, 미세 유체(microfluidics)는 마이크로 채널 내에서 극소량의 유체 흐름을 다루는 학문이다. 화학공학자들이 유체 흐름을 언급할 때 가장 많이 인용하는 것이 Reynolds number(Re)이다. 작은 Reynolds number를 갖는 유체 흐름은 laminar flow를 의미하며 이는 유체 흐름이 층류를 이룬다는 것이다. 따라서, 층류에서의 혼합은 단지 대류(convection)와 분자 확산(molecular diffusion)에 의해서만 일어나게 된다.<sup>21-23</sup> 따라서, 미세 유체를 다루는 기술은 채널의 크기를 작게 만드는 것에 중점을 두는 것이 아니라 정교한 미세 유체 조절 기술을 바탕으로 대량 병렬 처리 시스템을 구현하는 것에 주안점을 두고 있다. 이런 미세 유체 조절 단위 공정들의 실현을 위해서는 hard materials보다는 soft materials에 많은 연구가 수행되고 있으며 발전되어 오고 있다.

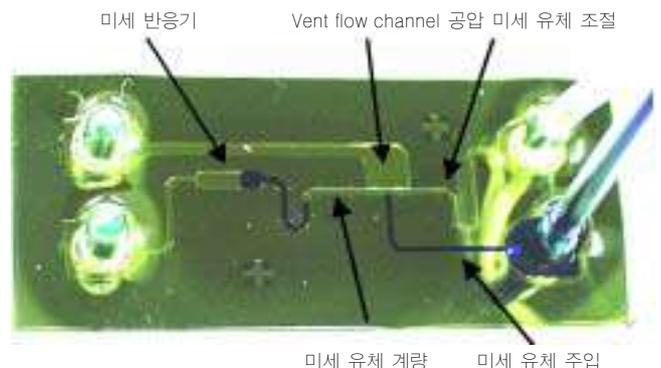
본 그룹이 개발한 대표적인 단백질 상호 작용 분석 및 생화학 반응용 미세 유체 칩은 **그림 1**과 같다. 그림에서 보듯이 나노 리터(nano-liter) 수준에 미세 유체를 조절하며 동시에 여러 가지 생화학 반응(효소 반응, 항원-항체 반응, 단백질 상호 작용, 분자 스위치)을 다양하게 수행할 수 있으며 동시에 분석할 수 있다.<sup>24-26</sup>

### 1.2 고분자(Polymers)

고분자 물질은 microsystem device들을 사출성형(injection molding), hot embossing, casting, laser micromachining 등과 같은 공정을 이용하여 쉽게 대량 생산할 수 있는 좋은 재료이다. 또한 고분자들은 각각의 물리적 성질, 광학 특성, 온도 안정성, 우수한 내화학성 및 생분해성 등 거의 모든 응용 범위에 이용할 수 있는 적절한 물성을 가지고 있다.<sup>16, 18-20</sup>

현재 미세공정(microfabrication)에 가장 널리 사용되는 고분자들은 polyamide(PA), poly(butylenes terephthalate) (PBT), PC, polyethylene(PE), PMMA, poly(oxymethylene) (POM), polypropylene(PP), poly(phenylenether) (PPE), PS, poly-sulfone(PSU), liquid crystal polymer(LCP), poly(ether-etherketone) (PEEK), poly(etherimide) (PEI), polyalactide, PDMS, cycloolefin copolymer(COC) 등이 사용되고 있다.<sup>16,18-20</sup>

**표 1**과 **2**는 현재 마이크로 몰딩에 널리 사용되는 고분자들의 물리/화학적 성질을 정리하였으며, **표 3**은 마이크로 몰딩과 사출 성형에 사용되는 대표적인 고분자들을 비교 분석하였다.



**그림 1.** 개발된 미세 유체 칩 사진.<sup>24-26</sup>

## II 1. Basic Physical Properties of Molding Polymer Materials<sup>16</sup>

| Thermoplastic materials for micromolding              | Density (X 10 <sup>3</sup> kgm <sup>-3</sup> ) <sup>a</sup> | Glass temperature, T <sub>g</sub> (°C) | Permanent temperature of use (°C) | Thermal conductivity, λ (Wm <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ) | Linear expansion coefficient, α (10 <sup>-6</sup> K <sup>-1</sup> ) | Heat distortion temperature measurement method : Vicat Method B (°C) |
|---|---|--|-----------------------------------|---|---|--|
| Polyamide 6(PA 6)                                     | 1.13  | 60                                     | 80~100                            | 0.29  | 80  | 180  |
| Polyamide 66(PA 66)                                   | 1.14  | 70                                     | 80~120                            | 0.23  | 80  | 200  |
| Polycarbonate(PC)                                     | 1.2   | 150                                    | 115~130                           | 0.21  | 65  | 148~150  |
| Polyoxymethylene(POM)                                 | 1.41~1.42   | -60                                    | 90~110                            | 0.23~0.31   | 90~110  | 154~160  |
| Cycloolefin copolymer(COC)                            | 1.01 <sup>b</sup>   | 138 <sup>b</sup>                       | Not available                     | Not available   | 60 <sup>b</sup>   | 123 <sup>b</sup>   |
| Data for the cyclopentadien-norbomen copolymer Zeonex |   |  |                                   |   |   | Measurement method: ASTM D648  |
| Polymethylmethacrylate (PMMA)                         | 1.18~1.19   | 106                                    | 82~98                             | 0.186   | 70~90   | 80~110   |
| Polyethylene low density (PE-LD)                      | ≤0.92   | -10                                    | 70 <sup>c</sup>                   | 0.349   | 140   | 40   |
| Polyethylene high density (PE-HD)                     | ≤0.954  | -                                      | 90 <sup>d</sup>                   | 0.465   | 200   | 60~65  |
| Polypropylene(PP)                                     | 0.896~0.915   | 0~10                                   | 100                               | 0.22  | 100~200   | 90~100   |
| Polystyrene(PS)                                       | 1.05  | 80~100                                 | 70 <sup>e</sup>                   | 0.18  | 70  | 78~99  |

Data taken from 16. <sup>a</sup>16. <sup>b</sup>Product information leaflet for Zeonex. <sup>c</sup>For Lupolen 1800a of BASF. <sup>d</sup>For Lupolen 6031 of BASF. <sup>e</sup>For polystyrd 159 K of BASF.

## II 2. Basic Chemical Properties of Molding Polymer Materials<sup>16</sup>

| Thermoplastic materials for micromolding | Solvent resistance   | Add and alkaline resistance   | Trade name  |
|--|--|---|---|
| Polyamide 6(PA 6)                        | Resistant against: ethanol, benzene, aromatic and aliphatic hydrocarbons, mineral oils, fats, ether, ester, ketones                                    | Not resistant against: diluted and concentrated mineral acids, formic acid  | Perion Durrethan (Bayer)<br>Ultramid (BASF)   |
| Polyamide 6,6(PA 6,6)                    | Same as above  | Same as above   | Nylon<br>Nylind (Du Pont)<br>Celanese (Ticona)<br>Ultramid (BASF)<br>Makrodon (Bayer) |
| Polycarbonate(PC)                        | Resistant against: water, benzene, minerals oils conditionally resistant against: alcohols, ether, ester   | Resistant against: diluted mineral acids  |   |
| Polyoxymethylene(POM)                    | Resistant against: fuels, mineral oils, vusual solvents  | Not resistant against: anorganic acids, acetic acid, oxidating solvents   | Hostaform (Hoechst)   |
| Cycloolefin copolymer(CCC) <sup>a</sup>  | Resistant against: acetone, methylethylketone, methanol, isopropanol   | Resistnt against: diluted and concentrated mineral acids and alkalines, 30% H <sub>2</sub> O, 40% formaldehyde, detergents in water | Topas (Ticona)<br>Zeonex (Nippon Zeon)  |
| Cyclopentadien-norbomen copolymer Zeonex | Not resistant against: ether, aromatic and aliphatic hydrocarbons, methylmethacrylate  | Not resistant agains: concentrated HNO <sub>3</sub>   |   |
| Polymethylmethacrylate (PMMA)            | Resistant against: water, mineral oils, fuel, fatty oils   | Resistant against: up to 20%, diluted acids, diluted alkalines, NH <sub>3</sub>   | Plexiglas (Rohm)<br>Lucryl (BASF), Perspex (ICI)                                      |
| Polyethylene (PE)                        | Resistant against: alcohols, benzene, toluene, xylene  | Resistant against: NH <sub>3</sub> , diluted HNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , HCL, KOH, NaOH                     | Lupolen (BASF)  |
| Polypropylene(PP)                        | Resistant against: diluted solutions of salts, lubricating oils, chlorinated hydrocarbons and alcohols   | Resistant against: most diluted adds and alkalines  | Hostalen (Hoechst)  |
| Polystyrene                              | Resistnat against: alcohols, polar solvents Not or hardly resistant against: ether, benzene, toluene, chlorinated hydrocarbons, acetone, ethereal oils | Resistant against: diluted and concentrated adds (except HNO <sub>3</sub> ) and alkalines   | Polystyrol (BASF)   |

Data for solvent add and alkaline resistance taken from 16 : <sup>a</sup>Product information leaflet for Zeonex.

표 3. 여러 가지 고분자들의 마이크로 몰딩 특성<sup>16</sup>

| Thermoplastic materials     | Reproduction | Filling | Separation |
|-----------------------------|--------------|---------|------------|
| Polyamide (PA)              | ++           | +       | +          |
| Polycarbonate (PC)          | +            | +       | -          |
| Polyetheretherketone (PEEK) | ++           | -       | -          |
| Polyoxymethylene (POM)      | ++           | ++      | +          |
| Polymethmethacrylate (PMMA) | +            | O       | -          |
| Polypropylene (PP)          | +            | O       | +          |
| Polystyrene (PS)            | +            | +       | -          |

++ very good, + good, O average, - bad. data taken from reference.<sup>16</sup>

## 2. 고분자 미세 유체 칩 제작 공정

고분자 재료를 이용한 일반적인 microfabrication process가 그림 2에 나타나 있다.

그림 2에서와 같이 plastic 물질을 이용한 미세가공 공정은 master fabrication 공정, electroplating을 통한 micromold 제조공정, replication 공정, bonding 공정으로 이루어져 있다. 그러면 이러한 공정들에서 몇 가지 중요한 fabrication 공정에 대해 소개하고자 한다.

### 2.1 Master Fabrication

매우 다양한 형태의 master fabrication 방법이 계속 제안되고 사용되어지고 있지만, 여기서는 미세 유체 구조(microfluidic structure)의 제조 기술과 관련된 사항을 중심으로 소개하고자 한다.

#### 2.1.1 마이크로머시닝(Micromachining) Method

초소형 장비를 이용하여 톱질(sawing), 절삭(cutting), 밀링(milling) 등과 같은 작업을 수행하는 마이크로머시닝 기술을 이용하여 약 수 십  $\mu\text{m}$  정도 크기의 구조를 가지는 금형을 생산할 수 있을 만큼 최근의 마이크로머시닝 기술은 발전되었다. 이러한 마이크로머시닝의 가장 큰 장점은 매우 다양한 재료를 이용할 수 있다는 것이다. 심지어는 다른 미세 가공 기술로는 제조하기가 까다로운 스테인레스 스틸까지도 마이크로머시닝 기술을 이용하여 매우 내구성이 좋은 금형을 제조할 수 있다. 그리고 비교적 간단한 직선 모양의 채널 구조의 제조는 다른 어떤 미세 공정 기술보다도 마이크로머시닝 기술이 적합하다. 그러나 채널의 교차구조, high aspect ratio를 갖는 구조, 매우 깊은 구멍이나 매우 작은 구조물 등을 제조하기가 어렵다는 것이 가장 큰 단점이다.

#### 2.1.2 Silicon Micromachining

실리콘은 그 자체로서 높은 경도와 우수한 열전도도를 가지고 있고 다양한 형태의 surface micromachining 기술이 잘 정립되어 있어 실리콘 그 자체를 가공하여 사용하는 시도들이 진행되어 오고 있다. 여러 방법들 중에서 가장 간단한 방법이 실리콘의 습식 에칭 방법이다. [100]-실리콘을 습식에칭하게 되면 54.7도의 각도를 가지는 벽이 형성되고 사다리꼴 모양의 채널을 형성한다. 벽의 경사면은 우수한 몰드 이형성을 나타내며, 표면이 매끈하여 표면 특성이 매우 우수하다.<sup>27-29</sup> RIE(reactive ion etching)이나 ASE(advanced silicon etch)와 같은 건식 에칭 방법은 깊게, 그리고 경사면이 수직이 되도록 에칭한다. 에칭된 표면은 에칭 속도에 따

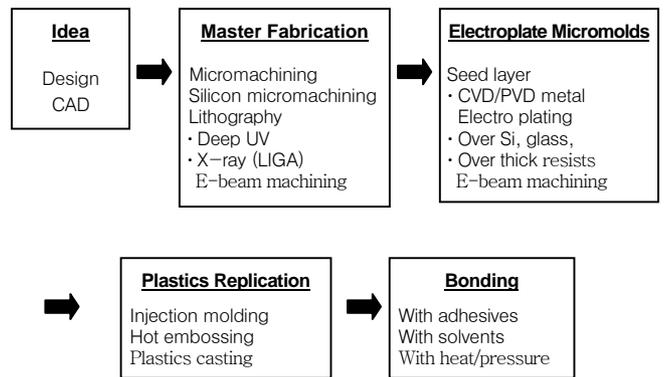


그림 2. Process flow for plastic microfabrication.

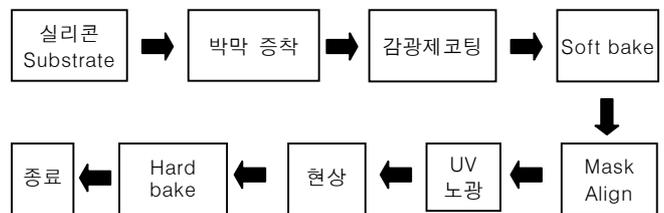


그림 3. 사진식각(Photolithography) 공정 흐름도.

라서 거칠기가 달라지는데 빠르게 에칭되면 표면이 매우 거칠게 제조된다. 그러나 실리콘은 그 자체 표면의 화학적 특성으로 인하여 많은 고분자에 대해 잠재적인 점착(stiction)의 문제점을 지니고 있다.

#### 2.1.3 식각 공정(Lithography)

식각 공정은 컴퓨터를 이용하여 디자인한 패턴을 실리콘, 유리, 고분자 등의 substrate에 전사하는 기술을 이야기 한다. 일반적인 식각 공정 흐름도를 그림 3에 나타내었다. 식각 공정에서는 자외선(UV) 빛을 이용한 사진 식각(photolithography) 공정이 일반적으로 많이 알려져 있고 많이 사용되는 공정이지만 전자빔(electron-beam)이나 X-ray를 이용한 식각 공정도 최근 MEMS나 nanofabrication에 많이 응용되고 있다.

그림 3에 도식화한 바와 같이 일반적인 식각 공정은 실리콘 위에 oxide나 nitride와 같은 박막을 증착하고 감광제(photoresist) 물질을 코팅하여 자외선을 조사하고 현상액에 현상하여 원하는 패턴을 얻는다. 이를 화학물질을 이용한 습식 에칭이나 플라즈마나 이온을 이용한 건식 에칭 공정을 이용하여 구조물을 완성하게 된다. 이러한 식각 공정을 이용한 공정은 high aspect ratio를 가지는 구조물을 제조하기 어려운 단점이 있다. High aspect ratio의 구조물을 제조하기 위해서는 고분자 substrate를 이용한 LIGA 공정이 활용되고 있다.

LIGA는 독일어인 Lithographie Glvanoformung Abformung에서 따온 말로서 X-ray lithography와 electroplating을 일컫는 말이다.<sup>30,31</sup> 일반적인 자외선 사진 식각(UV photolithography) 공정을 통해 얻을 수 있는 구조물의 최대 두께는 수십  $\mu\text{m}$  정도인 반면, X-ray를 이용한 LIGA 공정은 수  $\mu\text{m}$ 에서 수 mm 두께의 구조물을 제조할 수 있다. 이것은 짧은 파장을 가지고 에너지가 높은 X-ray를 이용함으로써 빛의 산란없이 두꺼운 감광 물질을 투과할 수 있기 때문이다. LIGA에서 사용하는 감광 물질의 요구조건은 X-ray에 민감해야 하며, electroplating에 사

용하는 용매에 대한 내화학성이 우수해야 하며, substrate와의 접착력이 좋아야 한다. 이러한 요구조건에 적합한 물질로는 PMMA가 가장 일반적으로 LIGA 공정에 사용되고 있다. Substrate 위에 두꺼운 감광제를 도포하는 방법으로는 스핀 코팅 (spin coating)을 반복적으로 수행하거나, PMMA 쉬트를 사용하는 방법, 그리고 plasma polymerization coating 방법이 있다. LIGA 공정에 사용하는 마스크(mask) 물질로는 다음과 같은 특성을 만족하여야 한다. 전통적인 식각 공정에 사용하던 유리판 위에 크롬 박막을 이용하여 패터닝한 마스크는 X-ray를 이용한 LIGA 공정에는 적합하지 않는데, 그 이유는 X-ray가 크롬층에서 흡수가 되지 않으며 또한 유리에 완전히 투과되지 않기 때문이다. 대신 LIGA 공정에서는 X-ray를 흡수하는 금(gold)이 코팅된 silicon nitride mask를 사용한다. 이때 코팅된 금 박막의 두께는 약 10~20  $\mu\text{m}$  정도이며 electroplating 공정을 통해 코팅한다. 이러한 마스크를 이용하여 감광제 재료에 X-ray를 노광한 후 현상액을 이용하여 현상한다. 현상 공정이 끝나면 원하는 금속물질로 electroplating 공정을 수행하여 금속 물드를 제조한다. 일반적으로 니켈(Ni)을 가장 많이 사용하지만 구리(Cu), 금(Au), 니켈철(NiFe), 니켈텅스텐(NiW) 등도 사용되고 있다. Electroplating 공정에서 균일한 제품을 얻기 위해서는 도금액을 잘 교반하는 것이 중요하다. 대표적으로 **그림 4**에 LIGA 공정을 통해 니켈로 전기 도금한 구조물의 SEM 사진을 나타내었다.

그러나 X-ray를 이용하기 위해서는 방사광 가속기를 이용해야 하기 때문에 가격적인 부담 등 접근성이 용이하지 않기 때문에 LIGA 공정은 기본적으로 핫엠보싱이나 사출성형을 위한 금형 (mold) 제작 목적으로 많이 이용되어 왔다. 그럼에도 불구하고 이러한 X-ray를 이용한 LIGA 공정은 substrate 위에 high aspect ratio를 가지는 금속 구조물을 직접 제조하기 위한 용도로 많이 이용되고 있다. 이러한 비용적인 문제를 해결하기 위해 X-ray를 이용한 LIGA 공정보다는 품질이 좀 떨어지기는 하지만 이 공정을 대신하면서 비용이 저렴한 LIGA 공정, 소위 UV-LIGA 또는 poor man's LIGA라 불리는 공정이 이용되고 있다.<sup>32,33</sup> 이 공정은 negative photoresist 물질인 SU-8과 기존의 반도체 공정에서 사용하는 식각 장비를 그대로 이용하는 것이다. Negative photoresist 물질인 SU-8은 1  $\mu\text{m}$ 에서 약 500  $\mu\text{m}$ 까지 다양한 두께로 코팅이 가능하다. 이 기술을 이용하여 aspect ratio가 20:1

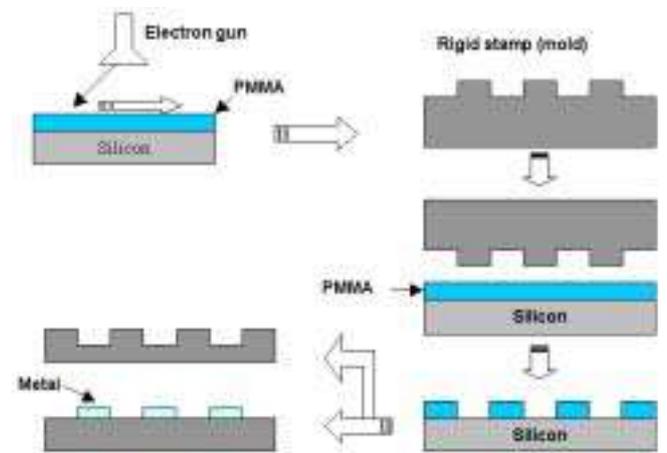


**그림 4.** LIGA 공정으로 제조한 니켈 구조물의 SEM 사진.<sup>30</sup>

보다 큰 구조물까지 제작이 가능하다. 그러나 이러한 UV-LIGA 공정의 가장 큰 단점은 electroplating 후에 자외선 노광에 의해 가교된 SU-8을 제거하기가 쉽지 않다는 것이다. 이 문제를 해결하기 위해 좀 더 특별한 용매를 이용하거나, 600  $^{\circ}\text{C}$  이상의 고온에서 태우는 방법, 건식 에칭, 이형층 (release layer)을 사용하는 방법 등이 제안되고 있지만 아직까지 SU-8을 완벽히 제거하기는 용이하지 않다.

지금까지 언급한 master 제조공정은 자외선이나 X-ray를 이용하는 공정으로써 MEMS 공정에서 가장 일반적으로 사용하는 공정이다. 그러나 자외선이나 X-ray의 분해능 (resolution)의 한계로 인해 나노미터 스케일의 구조물 제작에는 적합하지 않다. 나노미터 스케일의 구조물 제작을 위한 좋은 방법으로 전자빔 식각 (e-beam lithography) 기술이 제안되었다.<sup>34</sup> 전자빔 식각 기술은 PMMA와 같이 전자에 민감한 고분자 물질을 resist로 이용하는 데, positive type resist 물질로 PMMA를, negative type resist 물질로는 poly (chloromethylstyrene)을 사용한다.<sup>35</sup> 그러나 전자빔 식각 공정의 단점은 하나의 master를 제조하는데 많은 시간이 걸린다는 것이다. 이러한 전자빔 식각 공정의 단점을 보완하기 위해 imprinting 기술이 제안되었다.<sup>35</sup>

Imprinting 기술은 전자빔을 이용하여 한 개의 master를 제조하고 이를 열성형이 가능한 고분자 레지스트를 이용하여 스탬핑함으로써 복제하는 방법이다. 이 기술은 경제적으로 아주 저렴한데, 한 개의 master로 많은 수의 나노구조물을 복제할 수 있기 때문이다. **그림 5**에 imprinting 공정의 개략도를 나타내었다. **그림 5**에서 보는 바와 같이 첫번째로 실리콘이나 실리콘 산화물 ( $\text{SiO}_2$ )과 같은 재료에 전자빔 식각과 RIE (reactive ion etching) 공정을 이용하여 스탬프를 제조한다. 이 스탬프를 이용하여 PMMA와 같은 레지스트 물질이 코팅된 substrate에 스탬핑 공정을 통해 패턴을 전사시키고 anisotropic RIE 공정을 수행하여 스탬핑된 면에 남아있는 감광제를 제거한다. 이 단계에서 공정을 마치거나 substrate를 에칭 또는 원하는 금속을 증착하여 lift off 공정을 통해 최종적인 나노구조물을 얻게 된다. 이러한 나노 imprinting 공정에 사용되는 레지스트 물질로는 열성형이 가능한 열가소성 고분자나 자외선 경화, 열경화 등이 가능한 열경화성 고분자 물질이 사용된다. PMMA와 같은 열가소성 고분자 재료의 경우에는 sub-



**그림 5.** 나노 Imprinting 공정의 개략도.

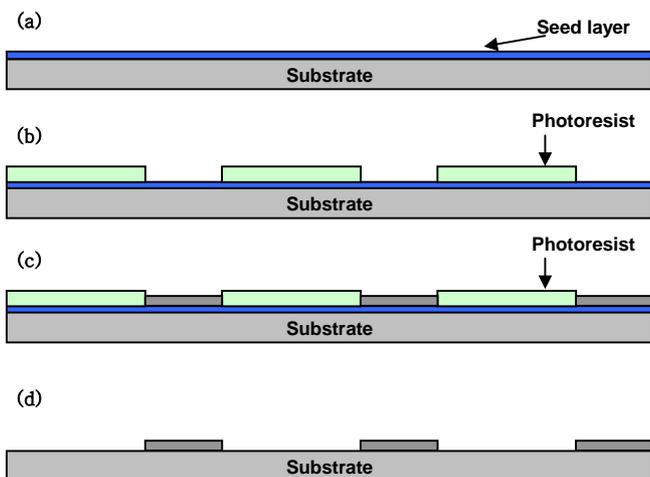
substrate를 고분자의 유리 전이 온도( $T_g$ ) 이상으로 가열하여 스탬핑 공정을 수행하고 다시  $T_g$  이하로 온도를 떨어뜨린 후 스탬프를 분리한다. 마찬가지로 방법으로 열경화성 고분자의 경우에는 자외선 혹은 열을 가하여 완전히 경화반응을 시킨 후 스탬프를 분리한다. 나노 imprinting 기술의 해상도는 금형(mold)이나 고분자의 물성에 따라 달라지지만 대체로 10 nm 정도의 해상도를 가지는 구조를 제조할 수 있다.

### 2.2 Electroplating을 통한 Micromold 제조

Electroplating (또는 electrodeposition)은 대부분의 미세 가공 공정에서 공통적으로 사용되는 공정으로써, 마스크를 니켈이나 NiCo, NiFe와 같은 금속물질로 복제(replication)함으로써 수 십 마이크로미터의 금속 금형(micromold)을 얻을 수 있는 가공 방법이다. Electroplating은 도금하고자 하는 금속이 이온화되어 있는 용액에 도금할 샘플을 담은 상태에서 전하를 걸어주게 되면 금속 이온이 환원되면서 샘플 표면에 도금이 되는 방식이다. 가장 쉬운 예로, 구리의 경우 copper sulfide-based solution을 이용하여 electroplating을 실시하게 되면 표면에서  $Cu^{2+} + 2e^- \rightarrow Cu(s)$ 와 같은 환원반응이 진행되어 구리가 도금되게 된다. 이때 100 mA/cm<sup>2</sup>의 전류를 인가하게 된다.

미세 유체 칩을 제조하기 위해 사용되는 재료들은 앞서 살펴본 바와 같이 실리콘이나, 유리, 고분자 재료 등 부도체 물질들을 사용하게 된다. 이러한 부도체 물질의 표면에 전기도금을 하기 위해서는 seed layer라고 하는 매우 얇은 금속층을 표면에 증착시킴으로서 표면에 전기가 통하도록 한다. 일반적으로 도금하는 금속 재료와 접착력을 향상시키기 위해 seed layer는 가능하면 같은 물질로 표면에 증착해야 한다. **그림 6**은 독립 금속구조물을 제조하기 위한 일반적인 electroplating 공정을 나타내었다.

Electroplating 공정은 식각 공정으로부터 시작되는데, **그림 6**에 나타낸 바와 같이 seed layer가 도포된 substrate 위에 감광제를 코팅한 후 노광하고 현상하여 패턴을 형성한다. 이렇게 함으로써 **그림 6(b)**와 같이 electroplating이 되는 표면은 감광제가 없는 면이 된다. 이를 도금액(galvanic bath)에 넣고 전류를 가하면 **그림 6(c)**와 같이 seed layer에 원하는 금속이 자라기 시작한다.



**그림 6.** 독립 금속 구조물을 얻기 위한 일반적인 electroplating 공정. (a) seed layer 증착, (b) 감광제 코팅 및 패터닝, (c) electroplating, (d) 감광제와 seed layer 제거.

여기에 감광제와 seed layer를 제거하게 되면 **그림 6(d)**와 같이 원하는 형태의 구조물을 얻게 된다.

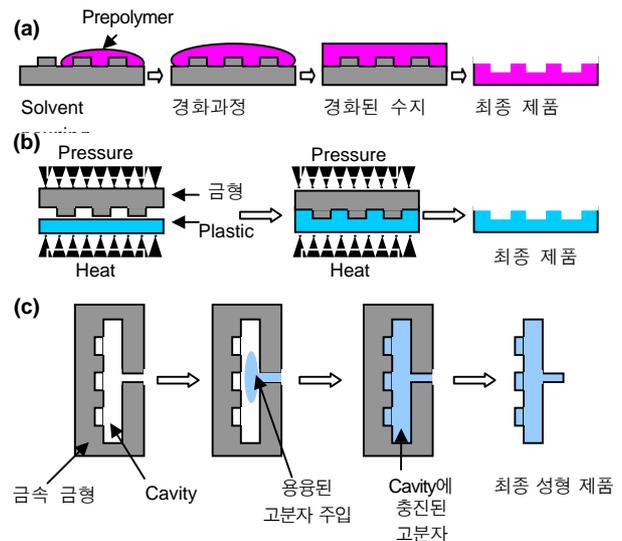
Electroplating이 매우 유용하게 사용되는 공정은 LIGA 공정이다. LIGA 공정은 앞 절에서 이미 설명한 바와 같이 표면이 매우 매끈하여 표면 특성이 매우 우수한 장점을 가지고 있다. 따라서 LIGA 공정 후 electroplating을 수행하면 표면이 매우 우수한 금속 금형을 제조할 수 있다. Electroplating 공정의 단점은 도금시 금속의 성장속도가 약 10~100  $\mu\text{m/hr}$ 로 매우 느리다는 것이다.

### 2.3 Plastic Replication

앞에서 이미 언급한 바와 같이 고분자 물질의 가장 큰 장점은 원하는 형태의 금형이 제조되면 이를 이용하여 replication 공정을 통해 대량생산이 가능하다는 것이다. 고분자 물질을 이용한 다양한 replication 방법이 개발되고 있지만, 가장 일반적으로 사용되고 있는 캐스팅(casting), 핫엠보싱(hot embossing), 그리고 사출성형(injection molding) 방법에 대해 소개하고자 한다. **그림 7**은 세가지 replication 방법에 대한 개략도를 나타내었고 각각의 공정에 대해 설명하고자 한다.

#### 2.3.1 캐스팅(Casting)

캐스팅 공정에<sup>36-38</sup> 있어서는 미세 유체 구조를 구현하는데 있어 캐스팅 물질로 silicon-based elastomer, 특히 PDMS 물질이 많이 사용된다. 최초의 캐스팅 방법은 1990년에 Ekstrom에 의해 보고되었다.<sup>39</sup> 이들은 미세 채널을 만들기 위해 실리콘 고무를 이용하였다. 캐스팅 방법은 일반적으로 평평한 미세 채널 구조 제조에 많이 이용되고, 사용되는 재료는 Sylgard 184라는 상품명 PDMS가 많이 이용되는데 PDMS는 230 nm 파장의 빛에 투명하여 우수한 광학 특성을 나타낸다.<sup>40,41</sup> 캐스팅 방법은 전구체(precursor)물질과 경화제를 혼합한 용액을 주형 위에 붓는다. 주형은 앞에서 언급한 silicon surface micromachining,<sup>41,42</sup> 식각 공정 등을<sup>43</sup> 이용하여 제조하고, 이형성을 증진하기 위해 표면처리를 수행하기도 한다. 경화가 끝난 후에는 PDMS 물질은 주형에서 쉽게 떨어진다. 이렇게 제조된 미세 구조물을 유리판이나<sup>41,44</sup> 플라스틱 슈트,<sup>43</sup> PCB기판에<sup>45</sup> 부착하여 미세 유체 채널을 형성



**그림 7.** 고분자를 이용한 micro/nano fabrication 공정 기술. (a) 캐스팅 공정, (b) 핫엠보싱 공정, (c) 사출성형 공정.

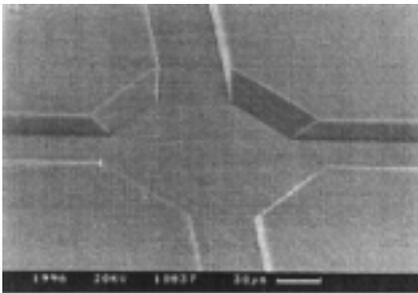
한다. 이러한 캐스팅 공정을 이용하여 수 nm의 패턴까지 구현이 가능하다. **그림 8**에 실리콘 주형으로부터 캐스팅 방법으로 제조한 구조물의 SEM 사진을 대표적으로 나타내었다.

### 2.3.2 핫엠보싱(Hot Embossing)

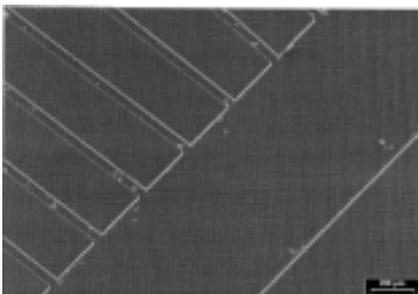
현재 미세 유체 소자 제조에 있어 채널구조 가공에 가장 널리 사용되고 있는 replication 공정이 핫엠보싱 공정이다.<sup>46-50</sup> 캐스팅 방법이 주로 상온에서 이루어지는 반면, 핫엠보싱은 비교적 높은 온도, 즉 고분자 물질의  $T_g$  보다 높은 온도에서 실시하며 공정에 필요한 다른 여러 조건들이 개발되어 왔다.<sup>51-53</sup> 핫엠보싱 방법은 mold master를 슈트 형태의 플라스틱과 함께 핫엠보싱 시스템에 장착한 후 **그림 7(b)**에서 보는 바와 같이 열과 압력을 가하고, 플라스틱 표면에 mold master의 패턴이 전사되기 까지 약 5분 내지 20분 정도의 시간을 유지한 후 냉각하고 플라스틱 슈트를 분리하여 최종 제품을 얻는다. 핫엠보싱 공정 시 작은 구멍(cavity)에 존재하는 기포를 제거하기 위해서는 진공을 걸어 주는 것이 필요하다. 또한 핫엠보싱 공정 전에 플라스틱 슈트의 수분을 제거하기 위해 건조 과정도 필요하다. 일반적으로 핫엠보싱에 필요한 힘은 대략  $0.5 \sim 2 \text{ kN/cm}^2$ 이다. **그림 9**에 핫엠보싱 공정을 이용하여 제조한 미세 채널의 SEM 사진을 대표적으로 나타내었다.

### 2.3.3 사출성형(Injection Molding)

사출성형은 고분자를 성형하는 가장 일반적이고 널리 이용되고 있는 공정 중의 하나이다. 사출성형은 열가소성 고분자 물질을 이용하여 거의 모든 형상의 구조물을 제조할 수 있는 가공방법이며, 수 밀리미터에서 센티미터 영역의 크기를 갖는 거의 모든 형상을 제조할 수 있다. 따라서 이러한 성형 기술을 미세 유체 소자를 제조하기 위해 마이크로 스케일의 영역에 적용한다는 것은 그리 놀라운 일이 아니다.<sup>54-56</sup> 사출성형 공정은 마이크로 스케일의 고분자 구조물을 값싸게 대량 생산할 수 있는 가공기술이다.<sup>57</sup> **그림**



**그림 8.** 캐스팅 공정으로 제조한 PDMS CE chip의 injection 영역.<sup>41</sup>

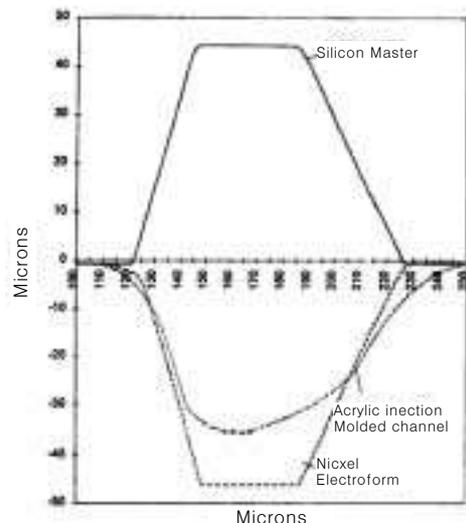


**그림 9.** PMMA substrate에 핫엠보싱 공정으로 제조한 미세 채널 구조.<sup>29</sup>

**6(c)**에 나타난 바와 같이 제작된 mold master를 사출기에 장착한 후 펠렛 형태의 고분자를 일반적인 사출공정에 따라 금형 안에 고분자를 충전시키고 냉각하여 원하는 제품을 생산하게 된다. 사출성형은 생산 속도를 크게 향상시켜 대량생산을 가능하게 해 주는 장점을 가지고 있다. 그러나 마이크로 스케일의 미세한 구조를 사출하기 위해서는 금형 내부에 높은 전단 응력이 발생하게 되는 등 보통의 사출성형 조건보다 processing window가 매우 좁다. 마이크로 스케일의 구조물을 사출성형할 경우 mold cavity를 고분자로 잘 충전하기 위해서 사용하는 고분자의 점도, 사출속도, 금형의 온도, 사출압력 등의 공정 조건을 잘 조절하여야 한다. 사출하고자 하는 구조물의 크기가 작아질수록 cavity에 충전되는 고분자의 양이 작아지게 되고 따라서 표면 대 부피비(surface-to-volume ratio)가 증가하게 되며 이는 미세한 구조를 가지는 금형 내부에서 고분자가 잘 흐를 수 있도록 금형의 온도를 거의 고분자의 용융온도까지 올려야 함을 의미한다. 이렇게 하여 고분자를 충전한 후 제품을 취출하기 위해 금형을 냉각한다. 이러한 일련의 과정을 variotherm이라 부르며 미세 구조물의 사출성형 공정에 사용한다. 그러나 이러한 방법은 사출공정의 사이클 시간(cycle time)을 길게 하여 생산성을 크게 떨어뜨린다. 또한 사출 시 금형의 온도와 취출 시 금형의 온도 차이가 크면 클수록 고분자의 수축률이 커 원하는 형상의 제품을 생산할 수가 없다. 따라서 master fabrication 공정을 통해 금형을 제조할 때에는 상변화에 따른 고분자 물질의 수축률을 고려하여 금형을 설계하여야 한다. **그림 10**에는 사출성형한 PMMA 미세 채널 구조의 profilometer scan 결과를 나타내었다. 사출성형된 고분자 구조와 master 구조가 서로 차이를 보이는 이유는 사출 시 성형조건을 최적화하지 않았기 때문이다. 사출성형 가공 시 모든 열가소성 고분자 재료를 이용할 수 있지만, 미세 유체 소자를 제조하기 위해 주로 사용되는 재료로는 PMMA, PE, PS, PC, 그리고 COC가 많이 사용되고 있다.

### 2.4 Bonding

지금까지 언급한 공정들을 이용하여 제조한 open된 형태의 미세 채널 구조를 이용하여 미세 유체 소자를 제조하기 위해서는 여



**그림 10.** 사출성형된 채널의 profilometer scan.<sup>28</sup>

러 가지 방법의 bonding 기술이 필요하다. 다음에 몇 가지 플라 스틱 bonding 기술에 대해 소개하고자 한다.

### 2.4.1 Lamination

Lamination 공정은 가열된 금속 물러를 이용하여 두 가지 필름 형태의 서로 다른 재료를 롤링하게 되면 접착층이 녹으면서 bonding을 하게 되는 공정이다. 일례로 접착층이 코팅된 PET 필름을 가열된 금속 물러에 미세 구조가 형성된 필름과 함께 롤링을 하게 되면 접착층이 녹으면서 bonding이 이루어 진다.<sup>58,59</sup> 채널의 크기가 매우 작을 때는 접착제가 채널을 막는 경우도 발생한다. **그림 11**에서는 PET/PE laminate 공정을 통해 제조된 미세 채널의 단면을 나타내고 있다.

### 2.4.2 Heat and Pressure

고분자에 열을 가한 후 압력을 가하여 채널을 sealing 하는 공정이 일부 연구자들에 의해 보고되었다.<sup>56</sup> 이러한 공정에서는 미세 채널이 파괴되지 않도록 세심한 주의를 기울여야 한다. 따라서 이 방법은 전체 칩 면적에서 매우 작은 부분에 적용할 때만 사용하도록 권고하고 있다.

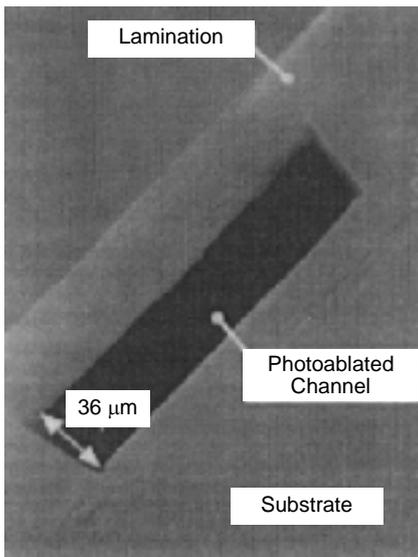
### 2.4.3 Laser Welding

고분자는 레이저를 이용, 국부적으로 열을 발생시켜 원하는 부위만을 선택적으로 붙일 수 있다. 이러한 방법이 마이크로 펌프를 제조하는 공정에서 성공적으로 확인되었다.<sup>60</sup> 그러나 아직까지 미세 채널에 적용한 경우는 보고되지 않고 있다.

### 2.4.4 Ultrasonic Welding

초음파를 이용하여 고분자를 접착시키는 공정은 이미 널리 잘 알려진 공정이다. 레이저를 이용한 경우와 마찬가지로 초음파를 이용하여 국부적으로 고분자를 용융시켜 고분자를 열 융착시킬 수 있다. 그러나 현재까지 미세 유체 시스템에서 초음파를 이용한 경우는 보고되지 않고 있다.

모든 bonding 공정에 있어서 공통적으로 적용되는 중요한 사실 한가지는 bonding 공정을 수행하기 위해서는 필수적으로 작은 입자에 의해 구조물이 오염되지 않도록 해야 한다는 것이다. 따라서 청정실에서 bonding 작업은 필수적이다.



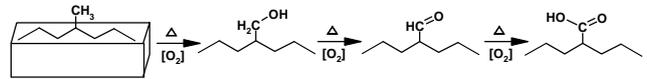
**그림 11.** PET/PE foil로 라미네이트된 미세채널.<sup>58</sup>

## 3. 표면 처리 기술

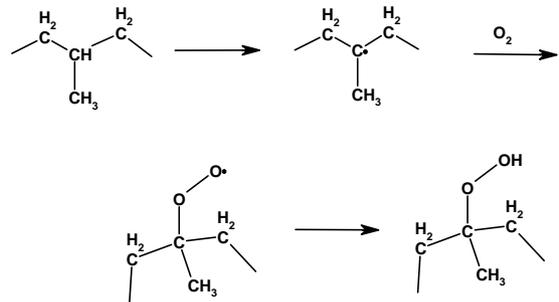
### 3.1 물리적 표면 개질 방법(Physical Surface Modification)

#### 3.1.1 Flame Treatment

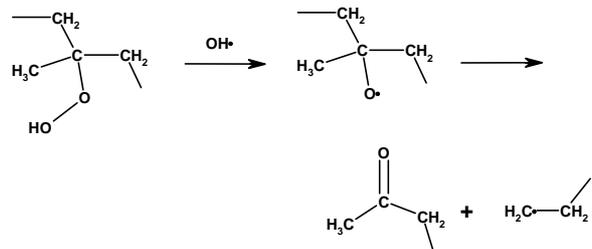
Flame을 이용한 고분자 표면 처리 기술은 PE, PP, PET와 같은 소수성 고분자의 표면을 산소와 같은 극성 기능기를 도입하여 젖음성(wettability), 중착성(adhesion) 등을 증가시키는 손쉬운 방법 중의 하나이다.<sup>61,62</sup> Flame 처리를 통하여 소수성 고분자 표면을 산화시켜 5~10 nm의 얇은 층에서 친수성 표면을 얻을 수 있다. 대표적인 알려진 올레핀 계열의 표면 개질 메커니즘은 아래와 같다.<sup>62</sup>



좀더 상세한 메커니즘을 살펴보면 개시 반응으로 탄소의 탈수소화 반응이 열에 의해 생김과 동시에 알킬 라디칼을 형성한다. 그 이후 산소와 알킬 라디칼이 반응하여 peroxy 라디칼을 경유하여 최종적으로 hydroperoxide 형태를 이루게 된다.



그 다음 hydroperoxide가 분해되면서 새로운 산소 반응 사이트(alkoxy radical)가 생기고 고분자 사슬이 끊기면서 케톤기와 새로운 라디칼을 형성하게 된다. 이와 동시에 다양한 탄소-산소 기능기(C-O, C=O, COOH)들이 도입된다



대표적인 flame treatment 장치의 구성은 **그림 12**와 같다.

Flame treatment 방법은 매우 저렴하며, 사용하기 쉬운 장점이 있으나, flame 온도, 접촉 시간, flame의 조성(air to gas ratio), 주입 가스 속도, flame과 고분자 표면과의 거리 등을 매우 정밀하게 조정해야 하며 최적화하는 시간이 매우 오래 걸리는 단점이 있다.<sup>61,62</sup> **그림 13, 14**에서 보듯이 주입되는 기체의 최적 비율 및 최적 flame과 고분자 표면과의 거리가 존재함을 알 수 있다.

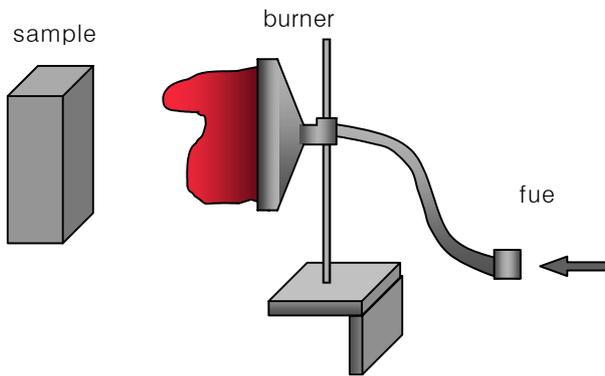


그림 12. Flame treatment 간략도 (<http://www.aerogen.co.uk>).

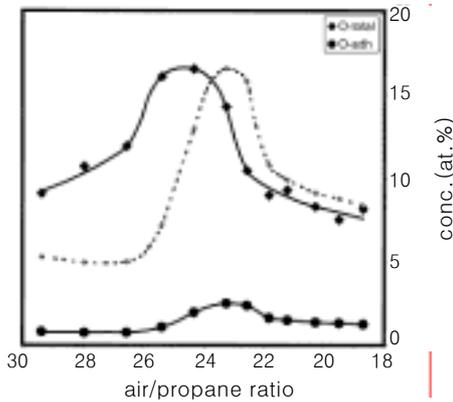


그림 13. XPS results of the determination of the total 'as received' oxygen concentration(O-total) and the adhesive oxygen concentration(O-adh), on the surface of flame treated black HI-PP as a function of the gas composition.<sup>62</sup>

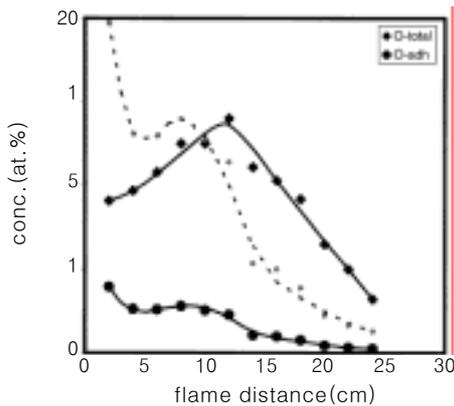


그림 14. The total 'as received'(O-total) concentration and the adhesive oxygen(O-adh) concentration on the surface of flame treated black HI-PP (determined by XPS) as a function of the flame distance(see text). The dashed line represents the  $O_{adh}$  concentration scaled to the level of O-total, to illustrate the differences in concentration of both species as a function of the flame distance.<sup>62</sup>

### 3.1.2 코로나 방전(Corona Discharge Treatment)

대기중에서 방전된 코로나( $4000 \sim 35000 \text{ Jm}^{-2}$ )를 이용하여 소수성 표면을 친수성 표면으로 개질시키는 방법이다. 개질 대상 고분자를 전극과 금속 롤 사이에 두고 강한 전기장을 걸어 유도 되는 전자들이 고분자 표면과 물리적인 강한 충돌을 하여 라디

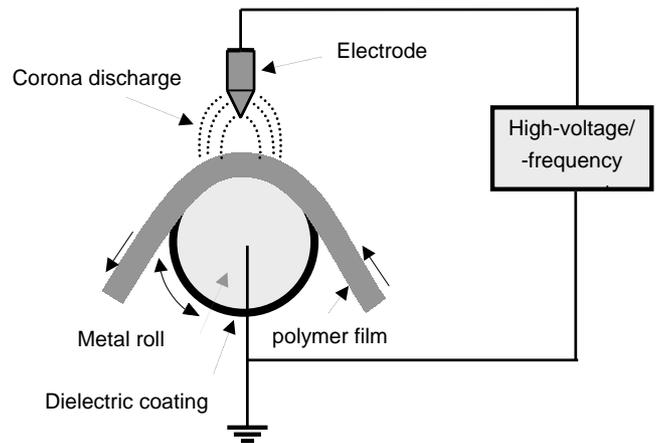


그림 15. Schematic diagram of corona discharge treatment.

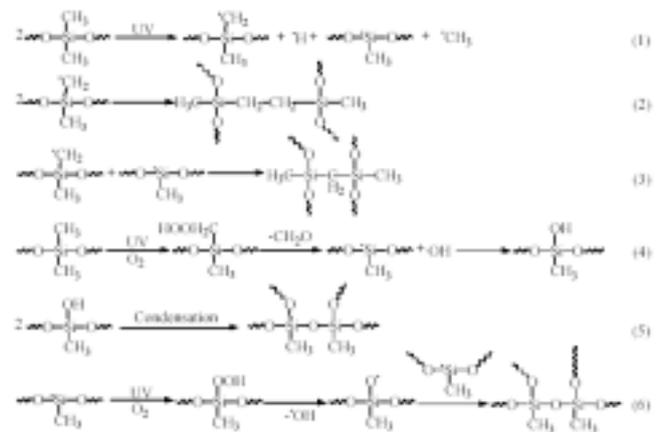


그림 16. The reactions involved in the discharge-induced oxidation of PDMS.

칼, 이온, 활성화된 포톤 및 활성 중간체를 생성하여 표면에 극성기를 도입하여 친수화시키는 방법이다(그림 15).<sup>63-65</sup>

코로나를 이용한 대표적인 PDMS 미세채널 개질 방법은 Hillborg 등이 그림 16과 같은 친수화 메커니즘을 제시하였다.<sup>66</sup> 먼저 코로나 방전에 의하여 강한 에너지는 자유 라디칼을 형성하게 되며 생성된 라디칼이 메틸기들과 결합을 하게 되고 동시에 실록산 결합이 가수분해가 일어나 실라놀 그룹을 형성하게 된다. 하지만 너무 강한 에너지를 조사하게 되면 표면에 균열(crack)이 발생하게 되면서 취성이 나타나게 되어 식각(etching) 효과를 보이게 된다.<sup>63,66</sup>

### 3.1.3 플라즈마(Plasma Treatment; Ablation and Transformation)

가장 범용적으로 사용되고 있는 고분자 개질 방법중의 하나인 플라즈마 처리를 이용한 표면 개질 방법은 처리 공정이 매우 간편하고 비교적 공정 가격이 싸서 많은 연구 그룹들이 이용하고 있는 방법 중의 하나이다(그림 17).<sup>67-71</sup> 플라즈마를 이용한 표면 개질 방법의 장점은 다음과 같다. 첫째, 표면 개질이 표면층(0.5~50 nm)에서 형성되어 고분자 자체의 물성(bulk property)을 변화시키지 않는다. 둘째, 표면에서의 플라즈마 세기가 매우 높아 빠르고 쉽게 표면을 개질할 수 있다. 셋째, 개질된 표면이 비교적 균

일하며 안정적이다. 넷째, 열에 민감한 고분자 물질도 쉽게 개질이 가능하다. 다섯째, 3차원 구조물도 플라즈마 표면 처리를 통해 표면을 개질할 수 있다. 여섯째, 플라즈마 처리를 통한 표면 개질 방법은 친환경 공정이다. 마지막으로 미세 유체 채널 제작 시 수용액의 흐름 중간에 발생하는 공기 방울을 최소화할 수 있다.

특히, 미세 유체 채널 제작 시 가장 대표적으로 많이 사용되는 PDMS/glass 혹은 PDMS/PDMS의 경우 표면 처리를 한 경우 전기 삼투흐름( $\mu_{eo}$ )을 비교해보면 플라즈마를 처리한 경우 전기 삼투흐름이 증가함을 알 수 있으며 이는 소수성 표면이 친수성 표면으로 개질되었음을 보여준다(표 4).<sup>70</sup> 산소 플라즈마를 이용한 소수성 PDMS 표면의 친수화 개질은 매우 간편하며 효과적이거나 가장 큰 문제는 시간이 지나감에 따라 소수성 표면으로 변성된다는 것이다. 이런 현상은 전기 삼투흐름을 이용한 전기 영동 칩을 제작할 경우 시간이 지남에 따라 표면 성질이 바뀌어 생체 물질 분리에 이용할 경우 전기 삼투흐름이 변하여 분리능의 재현성이 매우 낮아지는 문제점을 지니고 있다. 따라서, 이런 문제를 낮추는 대안으로는 친수화시킨 표면을 수용액에 담궈서 보관하게 되면 14일 이내에는 비교적 안정적인 표면을 유지한다고 알려져 있다. 표면 성질의 회복은 플라즈마로 표면을 친수화시키면 열역학적으로 친수화된 표면이 불안정하여 bulk PDMS 내의 저분자량 PDMS들이 표면으로 나와 다시 열역학적 안정화 과정으로 회복된다고 알려져 있다. 이 이론에 근거하여 최근 thermal aging

(85 °C)을 통하면 플라즈마로 처리된 PDMS 표면이 비교적 안정적으로 개질된 친수성 표면을 얻을 수 있다는 보고도 있다.<sup>67</sup>

### 3.1.4 자외선 조사(UV Irradiation)

자외선(180~250 nm)을 가지고 고분자 표면을 조사하게 되면 고분자 표면이 활성화되거나 표면 위에 붙어있는 오염물을 분해하게 되어 표면 세정과 동시에 표면을 개질시킬 수 있는 좋은 방법의 한 예이다.<sup>73</sup> 빛 에너지는 표면 근처에서 화학 반응을 유발하며 포토 마스크를 통한 패터닝도 수행할 수 있다. 대표적인 방법의 한 예는 UV excimer laser(KrF, 248 nm)를 이용하여 PMMA 마이크로 채널의 표면을 개질시키는 방법이다(그림 18).<sup>73</sup>

전기장이 가해진 마이크로 채널 내의 전기 삼투적 흐름에서 기존의 채널 표면(벽면)의 코팅이나 채널의 물리적인 차원을 변화시키는 것 없이 UV excimer laser를 이용하여 이미 형성된 채널 내의 표면을 개질시킴으로써 자외선에 노출된 표면과 노출되지 않은 표면과 비교했을 때, 노출된 표면에 표면 전하가 증가하는 것을 확인했으며, 국부적으로 노출된 표면에서 전기 삼투적 흐름이 증가했고 또한 흐름의 방향이 바뀌는 부분에서 국부적으로 노출된 표면의 경우 band broadening 효과를 낮추는 것을 확인했다. 이를 통해 마이크로 채널 내에서 자외선 노출을 통해 표면을 개질시킬 수 있을 것이다.

전기 삼투흐름을 증가시키는 다른 한 방법은 자외선/오존 처리를 하는 방법이다. 이 방법은 산소 플라즈마를 처리한 경우에 비하여 균열(crack) 발생이 없으며 산화 박막이 두꺼워 개질 표면이 안정하다는 장점이 있다. 상기의 방법으로 소수성 PDMS인 경우 130일 동안 안정적으로 친수성 표면을 유지할 수 있었다(그림 19). 이는 자외선/오존이 투과되는 깊이가 산소 플라즈마를 사용할 경우보다 깊게 투과되어 친수화되는 표면의 박막 두께가 훨씬 두꺼워 저분자량의 PDMS의 이동이 매우 느려지므로 소수성으로 회복도 느려지는 것으로 알려져 있다.<sup>71</sup>

## 3.2 화학적 표면 개질 방법(Chemical Surface Modification)

### 3.2.1 금속 증착(Metalization)

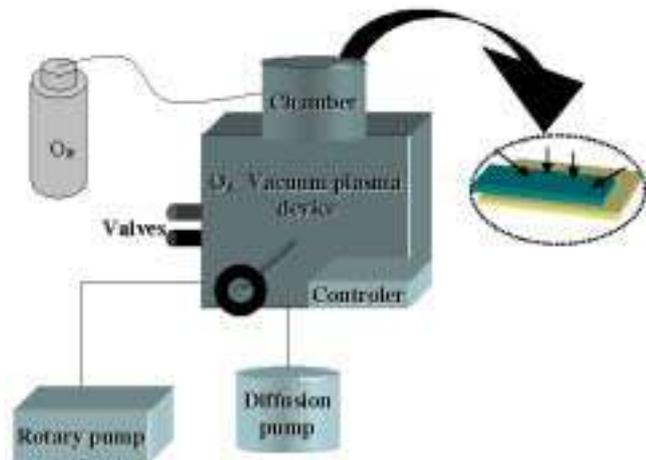


그림 17. Schematic diagram of plasma treatment.

표 4. Contact Angles of PDMS surfaces and  $\mu_{eo}$  of PDMS Micro-channels before and after Oxidative Treatment<sup>70</sup>

| device     | PDMS surface treatment | contact angle of PDMS surface Q[°] | $\mu_{eo} \times 10^{-4}$ [cm <sup>2</sup> /Vs] <sup>a</sup> |
|------------|------------------------|------------------------------------|--|
| PDMS/glass | native                 | 117                                | 2.3 (0.04)   |
|            | UV (3 min)             | 115                                | 2.6 (0.1)  |
|            | UV (60 min)            | 25                                 | n.a.   |
|            | plasma (30 s)          | <10                                | 3.1 (0.5)  |
|            | plasma (60 s)          | <10                                | -  |
| PDMS/PDMS  | native                 | -                                  | 1.7 (0.1)  |
|            | UV (3 min)             | -                                  | 3.1 (0.3)  |
|            | plasma (30 s)          | -                                  | 3.4 (0.3)  |

<sup>a</sup>Standard deviations are given in brackets.

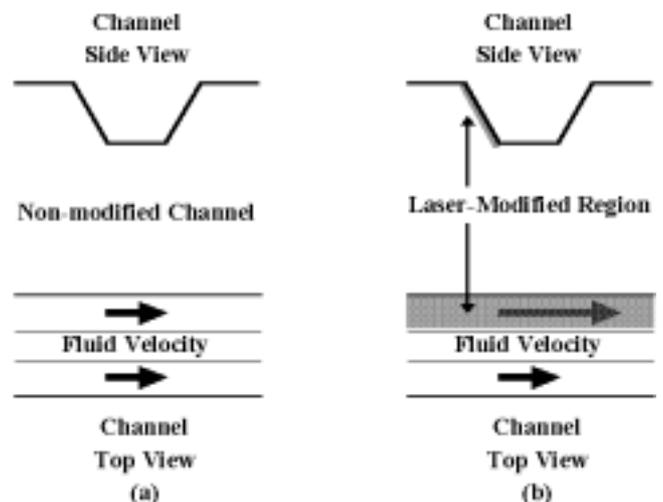
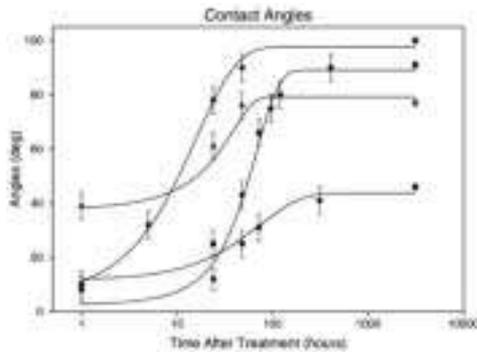


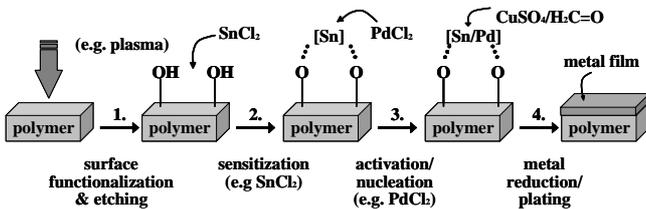
그림 18. 채널의 옆면과 윗면의 모습에 대한 모식도와 그에 상응하는 전기 삼투적 profile의 (a) 표면(벽면)이 개질 되지 않은 그리고 (b) UV에 의해 개질된 hot-imprinted 마이크로 채널. (b) UV에 의해 표면(벽면)이 개질된 것을 보여준다.<sup>73</sup>

고분자 표면에 금속 박막을 증착하는 방법은 크게 기상 증착, sputtering 그리고 화학적 반응을 통한 증착 방법으로 크게 나뉜다. 먼저 기상 증착 방법은 진공에서 전자빔 혹은 글로우 방전을 통해 금속을 evaporation시켜 증착시키는 방법이다. Sputtering 방법은 매우 낮은 압력(e. g. Ar 5mTorr)하에서 플라즈마를 발생시켜 고분자 표면을 플라즈마 이온이 공격하여 원자로부터 발생되어 나오는 전자가 결합하여 증착하는 방법이다.<sup>74,75</sup> 마지막으로 화학적 반응을 통한 금속 증착 방법은 용융성 금속염의 화학적 환원 방법을 통해 금속 박막을 증착하는 방법으로 대표적인 방법은 **그림 20**과 같다.

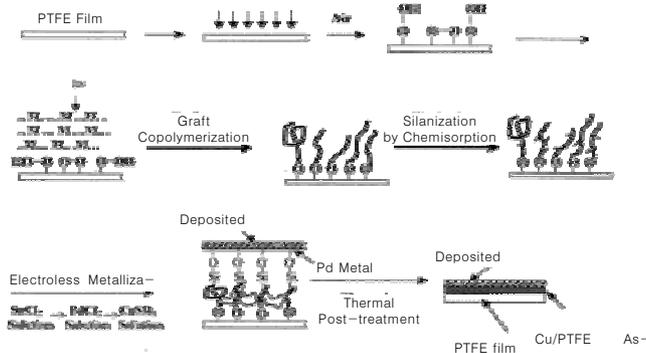
상기의 방법을 더욱 확장시켜 그래프트 중합 및 실란 반응을 복합적으로 융합한 새로운 고분자 박막과 금속 증착을 동시에 수행할 수 있는 방법이 소개되기도 하였다. 그 간략한 방법은 **그림**



**그림 19.** Contact angles vs. time (logarithmic scale). Traces: (●) 14 μm PDMS membrane treated with UV/ozone for 60 min; (◆) bulk PDMS treated with RF oxygen plasma for 1 min; (▲) bulk PDMS treated with UV/ozone for 30 min; and (■) is the 14 μm PDMS membrane with 120 min UV/ozone exposure.<sup>71</sup>



**그림 20.** 산화·환원 반응을 통한 금속 증착.

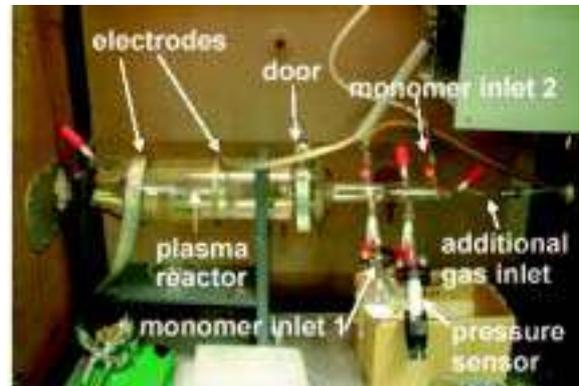


**그림 21.** Schematic diagram illustrating the processes of graft copolymerization, silanization, sensitization, and electroless metal deposition on the PTFE film.<sup>75</sup>

**21**과 같다.<sup>75</sup>

### 3.2.2 플라즈마를 이용한 고분자 중합(Plasma Polymerization)

플라즈마 고분자 중합(plasma polymerization; plasma enhanced chemical vapor deposition)은 플라즈마를 이용한 표면 처리 방법의 일종으로 플라즈마 처리를 하면서 단량체 혹은 고분자를 기상으로 주입하여 표면에 고분자 박막을 형성하는 방법이다.<sup>76-78</sup> 이 방법은 CAP(competitive ablation polymerization)으로 불리우는 기작을 따르게 된다. 즉 표면에서 ablation과 동시에 고분자 중합이 서로 경쟁적으로 반응을 하게 된다. 이 방법은 최대 1 μm 까지의 두께를 지니는 가교된 고분자 박막을 만들 수 있으며 개질된 표면이 매우 균일한 박막을 얻을 수 있는 큰 장점이 있다(**그림 22**). 가장 일반적으로 사용되는 플라즈마 중합을 통한 소수성 표면 개질 메커니즘은 산화, 환원 및 제거 반응을 통해 생성된다(**표 5**). 따라서, 플라즈마 중합이 일어나면 표면 필름에서 C-O-C, C=O, 및 OH 기능기들이 발생하게 된다. 대표적인 반응물인 ethylether, methyl acetate, ethylacetate 그리고 2-propanol을 사용하면 **표 6**과 같은 결과를 얻을 수 있다. 상기와 같은 결과를 이용하여 고체상 추출법으로 사용 가능한



**그림 22.** The schematic diagram of polymer “Grafting to”.

**표 5.** Reaction Mechanisms of Oxygen Containing Groups During Plasma Polymerization<sup>77</sup>

|             |   |
|-------------|---|
| Elimination | $\begin{array}{c} R \\   \\ C \\   \\ O \end{array} - \begin{array}{c} A^+ \\   \\ O \\   \\ R_1 \end{array} \Rightarrow \begin{array}{c} R \\   \\ C \\   \\ O \end{array} - A + OR_1$                                 |
| Oxidation   |   |
| Esters      | $\begin{array}{c} R \\   \\ C \\   \\ O \end{array} - \begin{array}{c} O \\   \\ R_1 \end{array} \xrightarrow{A^+} R + CO_2 + R_1A$   |
| Reduction   |   |
| Esters      | $\begin{array}{c} R \\   \\ C \\   \\ O \end{array} - \begin{array}{c} O \\   \\ R_1 \end{array} \xrightarrow{AH^+} \begin{array}{c} R \\   \\ C \\   \\ HO \end{array} + A + R_1$                                      |
| Reduction   |   |
| Esters      | $\begin{array}{c} R \\   \\ C \\   \\ O \end{array} - \begin{array}{c} O \\   \\ R_1 \end{array} \xrightarrow{A^+} \begin{array}{c} R \\   \\ C \\   \\ O \end{array} - \begin{array}{c} O \\   \\ R_1 \end{array} + A$ |
| Esters      | $\begin{array}{c} R \\   \\ C \\   \\ O \end{array} - R_1 \xrightarrow{AH^+} R-OH + A + R_1$  |

**표 6.** Contact Angle Measurements Using Aqueous Solution for Plasma Polymerized Ethyl Ether, Methyl and Ethyl Acetate Deposited on Three Different Substrates<sup>77</sup>

| Reagents       | Deposition mode | Substrate | Contact angle (°) |      |                                 |     |                                    |      |    |
|----------------|-----------------|-----------|-------------------|------|---------------------------------|-----|------------------------------------|------|----|
|                |                 |           | H <sub>2</sub> O  |      | H <sub>2</sub> O:acetone (vol.) |     | H <sub>2</sub> O:2-propanol (vol.) |      |    |
|                |                 |           | 1:0               | 1:10 | 1:50                            | 1:0 | 1:10                               | 1:50 |    |
| Ethyl ether    | Open chamber    | Si        | 68                | 59   | 68                              | 72  | 37                                 | 62   | 72 |
|                |                 | Acrylic   | 72                | 62   | 78                              | 82  | 35                                 | 69   | 79 |
|                |                 | HMDS      | 65                | tf   | tf                              | tf  | 35                                 | 66   | 75 |
|                | Closed chamber  | Si        | 47                | 52   | 62                              | 66  | 37                                 | 63   | 66 |
|                |                 | Acrylic   | 43                | 42   | 53                              | 58  | 24                                 | 46   | 48 |
|                |                 | HMDS      | 63                | 64   | 74                              | 89  | 48                                 | 75   | 75 |
| Ethyl acetate  | Open chamber    | Si        | 65                | 59   | 71                              | 74  | 41                                 | 65   | 75 |
|                |                 | Acrylic   | 45                | 59   | 74                              | 74  | 38                                 | 66   | 77 |
|                |                 | HMDS      | 72                | 73   | 75                              | 91  | 44                                 | 71   | 86 |
|                | Closed chamber  | Si        | 49                | 51   | 61                              | 66  | 37                                 | 59   | 66 |
|                |                 | Acrylic   | 50                | 43   | 49                              | 58  | 27                                 | 46   | 52 |
|                |                 | HMDS      | 57                | 52   | 82                              | 89  | 29                                 | 61   | 71 |
| Methyl acetate | Open chamber    | Si        | 63                | 57   | 66                              | 70  | 39                                 | 58   | 68 |
|                |                 | Acrylic   | 71                | 72   | 76                              | 80  | 47                                 | 70   | 75 |
|                |                 | HMDS      | 70                | 63   | 73                              | 77  | 45                                 | 68   | 76 |
|                | Closed chamber  | Si        | 57                | 61   | 69                              | 72  | 42                                 | 61   | 67 |
|                |                 | Acrylic   | 48                | 66   | 70                              | 71  | 42                                 | 58   | 64 |
|                |                 | HMDS      | -                 | 55   | 72                              | 75  | 42                                 | 67   | 73 |

tf: Thin film.

정지상을 미세 유체 채널 안에 구현할 수 있으며 이를 바탕으로 극성 시료의 농축에 이용할 수 있을 것이다.

### 3.2.3 Polymer “Grafting to”

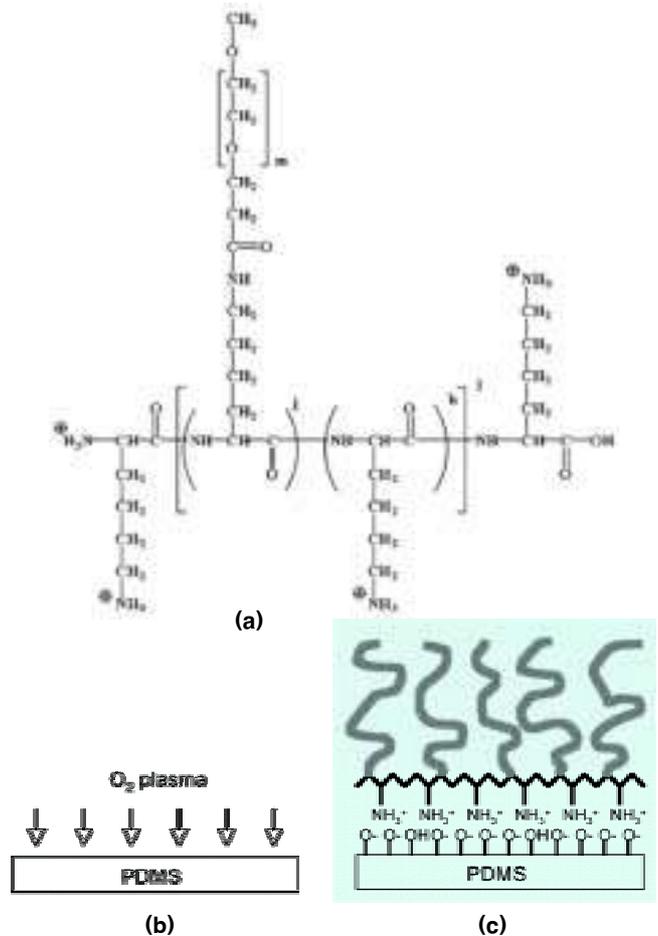
“Grafting to” 개질 방법은 표면에서 개질시키고자 하는 고분자를 결합시키는 방법으로 일종의 polymer brush 단층막을 구성할 수 있는 방법이다. 이때 박막 구조를 결정하는 가장 중요한 인자는 결합시키고자 하는 고분자들간의 거리, 고분자의 3차원 공간에서의 구조, 및 고분자 분자량이 매우 중요하다.<sup>79,80</sup> 먼저 반응 표면에 기능을 활성화시켜 표면에 결합할 수 있는 링커를 도입한다. 그리고 결합시키고자 하는 고분자의 기능기와 링커를 화학 결합시킨다(그림 23).

대표적인 “Grafting to” 방법은 미세 유체 채널의 젖음성과 단백질의 비특이적 흡착 방지를 위해 PEG를 고분자 미세 채널에 결합시킨 것이다. 먼저 PDMS 채널을 산소 플라즈마를 처리하여 표면을 산화시킨 후 실란기가 결합된 PEG(disialne-PEG)와 반응하여 표면을 PEG로 개질시켜서 친수화시키는 방법이다. 고분자 PEG(3,400 g/mol)를 도입함으로써 PDMS 표면 개질 “hydrophobic recovery”를 방지하면서 3주 이상 안정한 표면을 유지할 수 있게 된다. 또 다른 방법은 poly(L-lysine)-graft-poly(ethylene glycol) (PLL-g-PEG)를 산소 플라즈마로 처리되어 음전하로 하전된 PDMS 표면에 정전기적 인력을 이용하여 개질하는 방법도 있다.<sup>81</sup>

COC로 제작된 미세 유체 칩을 이용한 단백질 분리(isoelectric focusing)에 이용할 경우 표면에 자외선을 이용하여 polyacrylamide를 도입하는 방법도 소개되었다.<sup>79</sup>

### 3.2.4 Polymer “Grafting from”

“Grafting from” 방법은 크게 radical surface graft po-



**그림 23.** Schematic showing the PEG-ylation of PDMS surface in This Work. (a) The molecular structure of PLL-g-PEG. (b) Oxygen-plasma treatment of a PDMS surface. (c) Generation of PLL-g-PEG adlayer on top of oxidized PDMS surface driven by the electrostatic interaction between PLL backbone and negatively charged surface.<sup>81</sup>

lymerization과 controlled radical polymerization으로 나뉜다(그림 24). 이 방법은 개질하고자 하는 표면에서 고분자를 성장시켜가며 표면을 개질하는 방법이다(그림 25).<sup>82-84</sup>

대표적인 방법으로는 PDMS 미세 유체 채널을 친수성 단량체인 acrylic acid(AA), acrylamide(AM), dimethyl acrylamide(DMA), 2-hydroxyethyl-acrylate(HEA), 및 poly(ethylene glycol) monomethoxyl acrylate(PEGA)등을 흡수시키고 자외선 조사를 통해 그래프팅 고분자 중합시킬 수 있다.<sup>82</sup> 간략한 중합 메커니즘은 그림 26과 같다. 이 방법을 통해 균일한 그래프팅 고분자를 얻기 위해서 benzyl alcohol(10%)을 단량체 용액에 혼합하여 개시 반응을 유도하면 매우 균일한 표면을 얻을 수 있다(그림 26). 왜냐하면 고분자 중합 과정에서 benzyl alcohol이 chain transfer agent로 작용하며 동시에 chain termination과 정에도 관여하여 결론적으로 단량체 용액의 점도를 증가시킴으로써 반응성이 좋은 단량체 및 올리고머가 소수성 PDMS로 잘 확산되도록 도와주기 때문이다. 또한 그래프팅되는 고분자의 밀도는 자외선 조사 시간과 매우 밀접한 관계를 갖고 있으며 특히 중

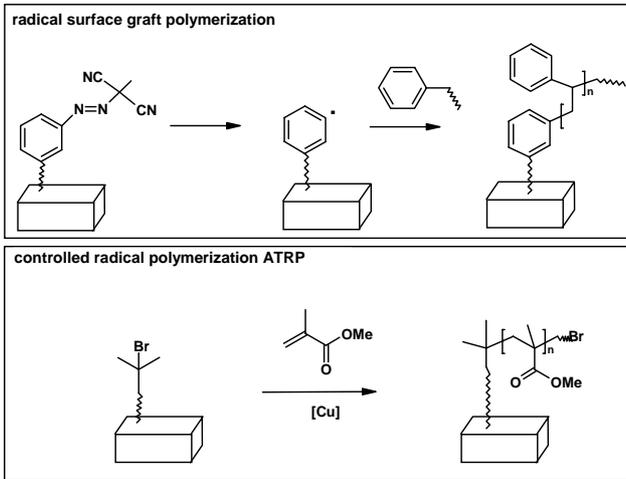


그림 24. Comparison of radical surface graft polymerization and controlled radical polymerization.



그림 25. The schematic diagram of polymer "Grafting from".

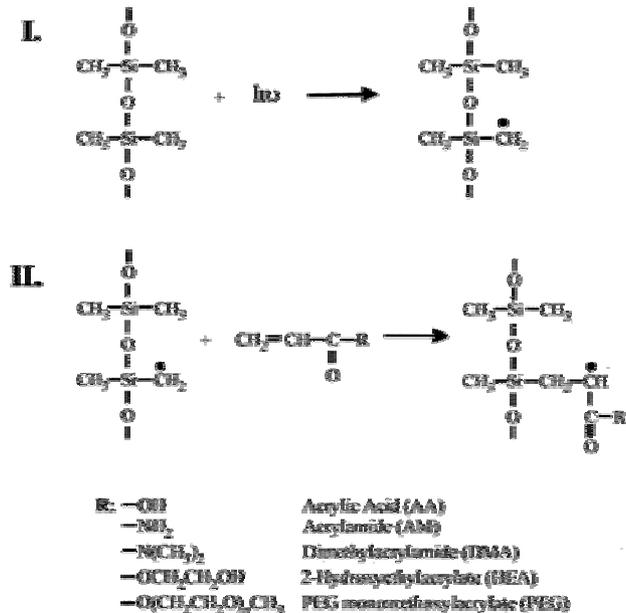


그림 26. Reaction scheme for UV graft polymerization on a PDMS surface. Step I illustrates the formation of radicals on the PDMS surface by UV light. Step II displays the initiation step in the polymerization reaction. R is the monomer side group.

분한 라디칼을 형성하기 위해서는 조사 시간을 4시간으로 증가시킬 경우 그래프팅 밀도(>100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )가 매우 균일하게 증가한다.

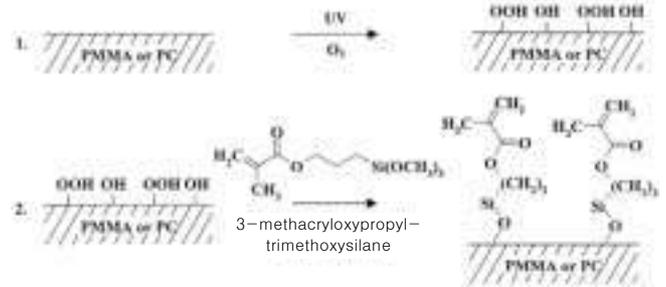


그림 27. Schematic Diagram of the Chemical Modification Procedure Used to Modify PMMA and PC Polymer Surfaces. First, the surface is oxidized by exposure to UV/O<sub>3</sub>; second, the activated surface is reacted with 3-methacryloxypropyltrimethoxysilane, forming pendant methacrylate groups that can act as polymerization anchor points for acrylamide monomers during the UV graft polymerization.

또 다른 방법은 촉매를 이용한 그래프팅 고분자 중합 방법이다. Regnier's 그룹은 먼저 cerium(IV)를 촉매를 이용하여 PDMS 표면에 실라놀 라디칼을 형성한 후 vinyl sulfonic acid (VSA), acrylic acid (AA), 2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid (AMPS), 4-styrenesulfonic acid (SSA), 및 stearylme-thacrylate (StMA) 등의 단량체와 라디칼 중합을 하게 된다.<sup>85</sup>

PMMA 혹은 PC 등으로 제작된 미세 유체 채널의 경우는 자외선/오존 처리를 통하여 표면에 COOH, OH 기능기를 먼저 도입하고 중합 단량체와 산화된 표면을 반응시켜 중합 사이트를 도입한다(그림 27). 마지막으로 도입된 중합 단량체로부터 자외선 조사를 통한 그래프팅 고분자를 중합한다. 이러한 방법으로 개질된 고분자 미세 유체 채널은 전기영동 실험을 수행하는 경우 표면 내 구성과 시료 분리능을 크게 증가시켰다.<sup>83</sup>

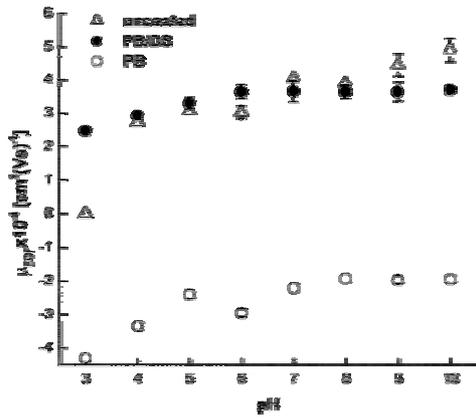
### 3.2.5 흡착(Adsorption)

흡착을 이용한 방법은 가장 단순한 표면 개질 방법으로 개질하고자 하는 표면과 흡착력을 지니는 계면활성제 또는 고분자 물질을 미세 유체 채널에 흘려주면서 코팅을 하는 방법이다. 특히 이 방법은 가격이 저렴한 일회용 미세 유체 채널의 대량 생산에 가장 적합한 효율적인 공정이기도 하다. 대표적으로 많이 사용되는 물질은 hydroxyethyl-cellulose (HEC), methyl-cellulose (MC), hydroxypropylmethyl-cellulose (HPMC), poly(vinyl alcohol) (PVA), pluronic polyol, 비이온성 계면활성제(Brij 35, 76, 78), poly(vinyl pyrrolidone) (PVP), epoxy poly(dimethylacrylamide) (EPDMA), polybrene (PB), sodium dodecylsulfate (SDS), dodecyltrimethylammonium chloride (DTAC), cetyltriethylammonium bromide (CTAB), dextran sulfate (DS), poly(acrylamide) (PA) 등이다.<sup>20,86</sup>

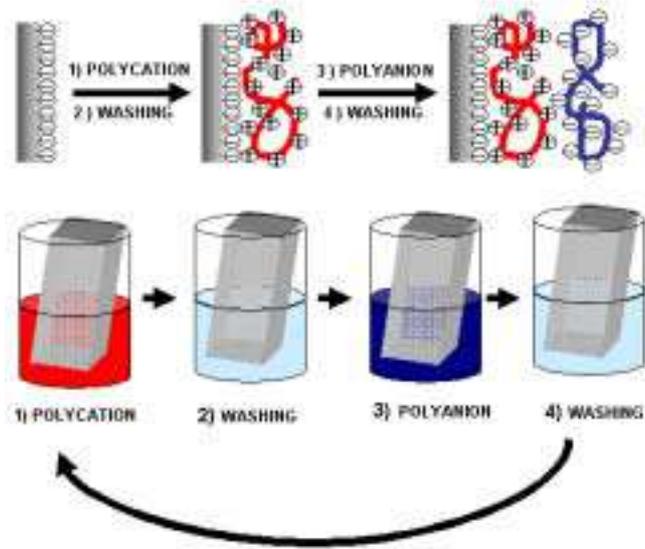
대표적인 예로는 PDMS CE Chip에서 PB 및 PB/DS를 통해 표면을 개질할 경우 양전하인 PB로 표면을 개질할 경우 전기 삼투 흐름(EOF)이 반대방향으로 형성되거나 음전하를 지닌 DS로 개질할 경우 양의 방향으로 전기 삼투 흐름이 형성됨을 보여준다(그림 28).<sup>20,87</sup>

### 3.2.6 다층박막 증착 방법("Layer-by-Layer" Deposition)

다층박막 증착 방법은 먼저 하전된 표면에 반대 전하를 지닌 전해질 고분자를 정전기적 인력을 통하여 흡착시킨 후 다시 반



**그림 28.** EOF comparison of uncoated ( $\Delta$ ), PB-coated ( $\circ$ ), and PB/DS-coated ( $\bullet$ ) PDMS/glass chips. Applied voltage, 1200 V; buffer, 10 mM phosphate buffer; pH, 3.0–10.0; channel length, 4.2 cm. Error bars are within symbols unless shown.<sup>87</sup>

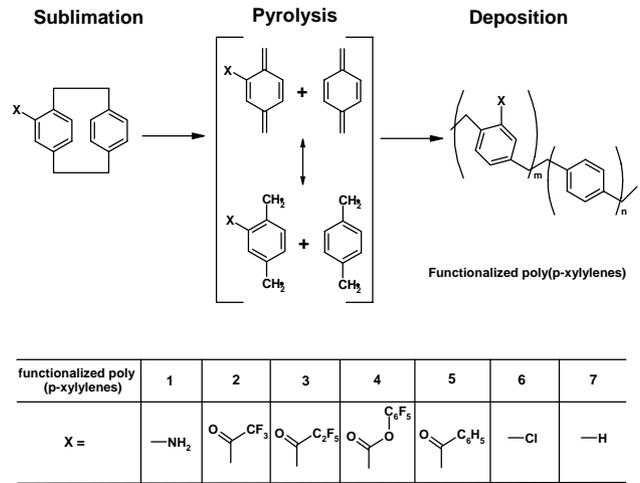


**그림 29.** Schematic diagram of LBL deposition.

대 전하를 지닌 전해질 고분자를 흡착시켜 고분자 표면을 개질하는 방법이다(그림 29). 가장 널리 사용되는 고분자 전해질은 poly(styrene sulfonate) (PSS), poly(allylamine hydrochloride) (PAH), poly(acrylic acid) (PAA), 및 poly(diallyldimethylammonium chloride) (PDADMAC) 등이 있다. 이 방법은 매우 간편하고 경제적이고 다양한 고분자 물질을 가지고 표면을 다양하게 개질할 수 있는 방법으로 매우 유용하다. 일반적으로 형성되는 박막의 두께는 코팅 횟수와 비례하여 사용자가 원하는 두께 조절이 매우 용이한 장점을 지니고 있다.<sup>20,88–91</sup>

이 방법은 1990년도 처음 개발된 이후로 다양한 분야로 응용이 되고 있다. 예를 들면, 콘택트 렌즈 코팅, 서방성 약물 전달 기구, 바이오 센서 및 기타 다양한 기능성 신소재 개발 등에 계속적으로 이용되고 있다.

미세 유체 칩에 응용한 대표적인 연구는 PS 또는 PETG(poly(ethylene terephthalate) glycol) 표면을 polyelectrolyte(PAH & PSS)를 가지고 표면을 개질하여 유체의 흐름을 조절할 수 있었으며<sup>88</sup> 이를 통해 젖음성의 증가로 채널 내에 유체를 쉽게 채울



**그림 30.** Functionalized poly(*p*-xylylenes) prepared via chemical vapor deposition polymerization.

수 있었다. 이 방법을 통해 모세관 전기영동 칩을 제작하여 매우 안정적인 분리능을 보여주었다.<sup>88</sup>

### 3.2.7 화학 증착 고분자 중합 방법(Chemical Vapor Deposition Polymerization)

상기에 열거된 여러 방법은 소수성 고분자를 친수성 표면으로 개질시키는 좋은 응용 방법이나, 가장 널리 사용되고 있는 실리콘 고분자인 PDMS인 경우 소수성 성질로 다시 변환하거나 장기간 사용으로 인한 단백질의 비특이적 흡착 방지 능력이 상실되는 문제점이 생겼다. 위의 문제점을 해결하는 새로운 방안으로 제시된 것이 화학 증착을 이용한 소위 반응성 코팅(Reactive coating) 방법이다.<sup>92</sup>

이 방법은 먼저 functionalized [2.2] paracyclophanes을 승화시킨 후 열분해시켜 quinodimethanes 중간체를 형성하여 고분자 표면에 증착하게 하는 방법이다. 이 방법은 다양한 기능기(아민, 알데히드, 불소, 알코올, 염소 등)를 가지는 paracyclophanes을 사용함으로써 고분자 표면 개질과 더불어 생체 물질의 고정화에 사용될 수 있는 다양한 기능기를 도입할 수 있는 좋은 방법이다(그림 30).

## 4. 결론

지금까지 다양한 방법에 의한 고분자 미세 유체 칩의 제작 방법 및 표면 개질에 관한 연구들이 보고되고 있는 것이 현실이다. 고분자 미세 유체 칩의 응용 목적에 맞는 적절한 표면 개질 기술은 미세 유체 칩을 바탕으로 하는 다양한 형태의 바이오 칩의 응용성을 넓히는 매우 중요한 핵심 기술이다. 특히 소수성 표면의 안정적인 친수화 개질, 생체 물질의 비특이적 결합 방지 기술, 선택적 영역에서의 소수/친수화 개질 기술, 고분자 바이오 칩의 본딩 및 패키징 등의 모든 바이오 칩 제작과 응용에 있어서 많은 발전을 이루고 있다.

향후, 바이오 칩의 상용화 특히, 미세 유체 기술을 바탕으로 하는 Lab on a chip의 상품화를 위해 가격 경쟁력이 우수하며 고

기능성 부여를 위해서는 본 논고에서 고찰한 다양한 공정 기술과 표면 처리 기술이 필수 불가결한 기술이다.

**감사의 글** : 본 연구는 2005년 산학연 공동기술개발 컨소시엄 사업 및 한국과학재단 특정기초연구지원(R01-2005-000-10558-0)에 의하여 수행되었으므로 이에 감사 드립니다.

### 참고문헌

1. M. U. Kopp, H. J. Crabtree, and A. Manz, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1**, 410 (1997).
2. K. Tsukagoshi, N. Jinno, and R. Nakajima, *FEBS J.*, **272**, 502 (2005).
3. E. Dempsey, D. Diamond, M. R. Smyth, G. Urban, G. Jobst, I. Moser, E. M. J. Verpoorte, A. Manz, H. M. Widmer, K. Rabenstein, and R. Freaney, *Anal. Chim. Act.*, **346**, 341 (1997).
4. R. Freaney, A. McShane, T. V. Keaveny, M. McKenna, K. Rabenstein, F. W. Scheller, D. Pfeiffer, G. Urban, I. Moser, G. Jobst, A. Manz, E. Verpoorte, M. W. Widmer, D. Diamond, E. Dempsey, F. J. S. DeViteri, and M. Smyth, *Ann. Clin. Biochem.*, **34**, 291 (1997).
5. P. S. Dittrich and A. Manz, *Anal. Bioanal. Chem.*, **382**, 1771 (2005).
6. O. P. Kallioniemi, *Ann. Med.*, **33**, 142 (2001).
7. F. F. Bier and F. Kleinjung, *Fresen. J. Anal. Chem.*, **371**, 151 (2001).
8. D. Stoll, M. F. Templin, M. Schrenk, P. C. Traub, C. F. Vohringer, and T. O. Joos, *Front. Biosci.*, **7**, C13 (2002).
9. M. Ferrari, S. Stenirri, P. Bonini, and L. Cremonesi, *Clin. Chem. Lab. Med.*, **41**, 462 (2003).
10. K. K. Jain, *Curr. Opin. Drug. Disc.*, **7**, 285 (2004).
11. P. S. Dittrich and A. Manz, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **5**, 210 (2006).
12. S. W. Yeung and I. M. Hsing, *Biosens. Bioelectron.*, **21**, 989 (2006).
13. K. K. Jain, *Trends Biotechnol.*, **20**, 184 (2002).
14. F. von Heeren, E. Verpoorte, A. Manz, and W. Thormann, *Anal. Chem.*, **68**, 2044 (1996).
15. P. C. Li and D. J. Harrison, *Anal. Chem.*, **69**, 1564 (1997).
16. H. Becker and C. Gartner, *Electrophoresis*, **21**, 12 (2000).
17. Y. Ito, H. Hasuda, M. Morimatsu, N. Takagi, and Y. Hirai, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **16**, 949 (2005).
18. M. Bowden, O. Geschke, J. P. Kutter, and D. Diamond, *Lab. Chip.*, **3**, 221 (2003).
19. D. Belder and M. Ludwig, *Electrophoresis*, **24**, 3595 (2003).
20. H. Makamba, J. H. Kim, K. Lim, N. Park, and J. H. Hahn, *Electrophoresis*, **24**, 3607 (2003).
21. T. Thorsen, R. W. Roberts, F. H. Arnold, and S. R. Quake, *Phys. Rev. Lett.*, **86**, 4163 (2001).
22. R. Muruganathan, Y. Zhang, and T. M. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 3474 (2006).
23. A. E. Kamholz, B. H. Weigl, B. A. Finlayson, and P. Yager, *Anal. Chem.*, **71**, 5340 (1999).
24. C. S. Lee, S. H. Lee, Y. K. Kim, J. H. Lee, Y. K. Kim, and B. G. Kim, *Biosens. Bioelectron.*, in press (2006).
25. S. H. Lee, S. I. Cho, C. S. Lee, B. G. Kim, and Y. K. Kim, *Sensor. Actuat. B-Chem.*, **110**, 164 (2005).
26. S. H. Lee, C. S. Lee, B. G. Kim, and Y. K. Kim, *J. Micromech. Microeng.*, **13**, 89 (2003).
27. L. Martynova, L. E. Locascio, M. Gaitan, G. W. Kramer, R. G. Christensen, and W. A. MacCrehan, *Anal. Chem.*, **69**, 4783 (1997).
28. R. M. McCormick, R. J. Nelson, M. G. Alonso-Amigo, D. J. Benvegnu, and H. H. Hooper, *Anal. Chem.*, **69**, 2626(1997).
29. H. Becker and U. Heim, *Proc. MEMS '99*, Orlando, FL, p 228 (1999).
30. H. Guckel, *Proc. IEEE*, **86(8)**, 1586(1998).
31. E. W. Becker, W. Ehrfeld, P. Hagmann, A. Maner, and D. Munchmeyer, *Microelectron. Eng.*, **4**, 35(1986).
32. K. Y. Lee, N. LaBianca, S. A. Rishton, S. Zolgharnain, J. D. Gelorme, J. Shaw, and T. H. P. Chang, *J. Vac. Sci. & Technol.*, **B13**, 3012 (1995).
33. K. Roberts, F. Williamson, G. Cibuzar, L. Thomas, *Proc. Thirteenth Biennial University / Government/Industry Microelectronics Symposium*, Minnesota, pp.139-141 (1999).
34. P. Rai-Choudhury, Ed., *Handbook of Microlithography, Micromachining and Microfabrication* SPIE, Bellingham, 1997.
35. L. Ming, C. Bao-qin, Y. Tiam-Chun, Q. He, and X. Qiuxia, *Proc. 6<sup>th</sup> Int. Conf. Solid-State and Integrated-Circuit Technol.*, IEEE, pp.452-455 (2001).
36. S. Y. Chou, C. Keimel, and J. Gu, *Nature*, **417**, 835(2002).
37. C. S. Effenhauser, G. J. M. Bruin, A. Paulus, and M. Ehrat, *Anal. Chem.*, **69**, 3451(1997).
38. D. C. Duffy, J. C. McDonald, O. J. A. Schueller, and G. M. Whitesides, *Anal. Chem.*, **70**, 4974(1998).
39. B. Ekstrom, G. Jacobsen, O. Ohman, and H. Sjodin, *International Patent WO 91/16966*, 1990.
40. D. Qin, Y. Xia, J. A. Rogers, R. J. Jackman, X. M. Zhao, and G. M. Whitesides, *Microsystem Technology in Chemistry and Life Science*, A.Manz, H.Becker, Eds., Springer, Heidelberg, pp. 2-20 (1998).
41. C. S. Effenhauser, G.I.Bruin, A.Paulus, and M.Ehrat, *Anal. Chem.*, **69**, 3451(1997).
42. C. S. Effenhauser, G. I. Bruin, A. Paulus, and M. Ehart, *Anal. Methods Instrum. 1996, Special issue  $\mu$ -TAS '96*, pp.124-125 (1996).
43. K. Hosokawa, T. Fujii, and I. Endo, *Proc. Micro-TAS '98*, Banff, Canada, pp.307-362 (1998).
44. A. E. Bruno, E. Baer, R. Volkel, and C. S. Effenhauser, *Proc. Micro-TAS '98*, Banff, Canada, pp.281-285 (1998).
45. S. J. Baldock, N. Bektas, P. R. Fielden, N. J. Goddard, L. W. Pickering, J. E. Prest, R. D. Snook, B. J. Treves Brown, and D. I. Vaireanu, *Proc. Micro-TAS '98*, Banff, Canada, pp. 359-362 (1998).
46. L. E. Locascio, M. Gaitan, J. Hong, and M. Eldefrawi, *Proc. Micro-TAS '98*, Banff, Canada, pp.367-370 (1998).
47. M.Niggemann, W.Ehrfeld, L.Weber, *Proc. SPIE Micromachining and Microfabrication Process Technology IV*, 3511, Santa Clara, CA

- pp.204–213 (1998).
48. H. Becker, W. Dietz, P. Dannberg, *Proc. Micro-TAS '98*, Banff, Canada, pp.253–256 (1998).
  49. H. Becker, W. Dietz, *Proc. SPIE Microfluidic Devices and Systems*, Santa Clara, CA, pp.177–182 (1998).
  50. R. Konrad, W. Ehrfeld, H. J. Hartmann, P. Jacob, R. Pommersheim, and I. Sommer, *Proc. 3rd int. Conference on Microreaction Technologies*, Frankfurt, 1999.
  51. L. Martynova, L. Locascio, M. Gaitan, G. W. Kramer, R. G. Christensen, and W. A. MacCrehan, *Anal. Chem.*, **69**, 4783 (1997).
  52. H. Becker, W. Dietz, and P. Dannberg, *Proc. of Micro-Total Analysis Systems '98*, Banff, Canada, 1998; D. J. Harrison, and A. van den Berg, ed., 253 (Kluwer, Dordrecht, 1998, p.253).
  53. H. Becker and U. Heim, *Sens. Actuators*, **A83**, 130 (2000).
  54. V. Piottter, T. Hanemann, R. Ruprecht, and J. Haubelt, *Microsystem Technol.*, **3**, 129 (1997).
  55. L. Weber, W. Ehrfeld, H. Freimuth, M. Lacher, H. Lehr, B. Pech, *Proc. SPIE Micromachining and Microfabrication Process Technology II*, 2879, Austin, TX, pp.156–167 (1996).
  56. A. Paulus, S. J. Williams, A. P. Sassi, P. K. Kao, H. Tan, and H. H. Hooper, *Proc. SPIE Microfluidic Devices and Systems*, 3515, Santa Clara, CA, pp.94–103 (1998).
  57. R. M. McCormick, R. J. Nelson, M. G. Alonso–Amigo, J. Benvegnu, and H. H. Hooper, *Anal. Chem.*, **69**, 2626 (1997).
  58. M. A. Roberts, J. S. Rossier, P. Bercier, and H. Girault, *Anal. Chem.*, **69**, 2035 (1997).
  59. D. S. Soane, Z. M. Soane, H. H. Hooper, and M. G. Alonso–Amigo, *International Patent WO98/45693*, 1998.
  60. K. P. Kamper, J. Dopper, W. Ehrfeld, and S. Oberbeck, *Proc. MEMS'98*, Heidelberg, pp.432–437 (1998).
  61. M. Strobel, N. Sullivan, M. C. Branch, V. Jones, J. Park, M. Ulsh, J. M. Strobel, and C. S. Lyons, *J Adhes Sci Technol*, **15**, 1 (2001).
  62. A. P. Pijpers and R. J. Meier, *J Electron Spectrosc*, **121**, 299 (2001).
  63. J. Kim, M. K. Chaudhury, and M. J. Owen, *J. Colloid. Interf. Sci.*, **293**, 364 (2006).
  64. J. H. Choe, S. J. Lee, Y. M. Lee, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *J. Appl. Polym. Sci.*, **92**, 599 (2004).
  65. A. Groza, M. Ganciu–Petcu, A. Surmeian, and I. I. Popescu, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **416**, 217 (2004).
  66. H. Hillborg and U. W. Gedde, *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical. Insulation*, **6**, 703 (1999).
  67. H. Ye, Z. Gu, and D. H. Gracias, *Langmuir*, **22**, 1863 (2006).
  68. S. Lee and J. Voros, *Langmuir*, **21**, 11957 (2005).
  69. B. A. Langowski and K. E. Uhrich, *Langmuir*, **21**, 10509 (2005).
  70. W. Hellmich, J. Regtmeier, T. T. Duong, R. Ros, D. Anselmetti, and A. Ros, *Langmuir*, **21**, 7551 (2005).
  71. Y. Berdichevsky, J. Khandurina, A. Guttman, and Y. H. Lo, *Sensor Actuat B-Chem.*, **97**, 402 (2004).
  72. D. T. Eddington, J. P. Puccinelli, and D. J. Beebe, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **114**, 170 (2006).
  73. T. J. Johnson, D. Ross, M. Gaitan, and L. E. Locascio, *Anal. Chem.*, **73**, 3656 (2001).
  74. T. J. O'Keefe and R. D. Christie, *J. Dent. Res.*, **56**, 595 (1977).
  75. S. Y. Wu, E. T. Kang, K. G. Neoh, and K. L. Tan, *Langmuir*, **16**, 5192 (2000).
  76. D. Barton, A. G. Shard, R. D. Short and J. W. Bradley, *J Phys Chem B*, **109**, 3207 (2005).
  77. R. R. Lima, R. A. M. Carvalho, A. R. Nascimento, M. L. P. Silva, and N. R. Demarquette, *Sensor. Actuat B-Chem.*, **108**, 435 (2005).
  78. A. Choukourov, H. Biederman, D. Slavinska, L. Hanley, A. Grinevich, H. Boldyryeva, and A. Mackova, *J. Phys. Chem. B*, **109**, 23086 (2005).
  79. C. Li, Y. Yang, H. G. Craighead, and K. H. Lee, *Electrophoresis*, **26**, 1800 (2005).
  80. N. Idota, A. Kikuchi, J. Kobayashi, Y. Akiyama, K. Sakai, and T. Okano, *Langmuir*, **22**, 425 (2006).
  81. S. Lee and J. Voros, *Langmuir*, **21**, 11957 (2005).
  82. S. Hu, X. Ren, M. Bachman, C. E. Sims, G. P. Li, and N. Allbritton, *Anal. Chem.*, **74**, 4117 (2002).
  83. R. A. Zangmeister and M. J. Tarlov, *Langmuir*, **19**, 6901 (2003).
  84. Y. W. Lin and H. T. Chang, *J. Chromatogr. A*, **1073**, 191 (2005).
  85. B. E. Slentz, N. A. Penner, and F. E. Regnier, *J. Chromatogr. A*, **948**, 225 (2002).
  86. G. Ocvirk, M. Munroe, T. Tang, R. Oleschuk, K. Westra, and D. J. Harrison, *Electrophoresis*, **21**, 107 (2000).
  87. Y. Liu, J. C. Fanguy, J. M. Bledsoe, and C. S. Henry, *Anal. Chem.*, **72**, 5939 (2000).
  88. S. L. Barker, M. J. Tarlov, H. Canavan, J. J. Hickman, and L. E. Locascio, *Anal. Chem.*, **72**, 4899 (2000).
  89. Y. Liu, H. Lu, W. Zhong, P. Song, J. Kong, P. Yang, H. H. Girault, and B. Liu, *Anal. Chem.*, **78**, 801 (2006).
  90. X. Bai, C. Roussel, H. Jensen and H. H. Girault, *Electrophoresis*, **25**, 931 (2004).
  91. W. Tan and T. A. Desai, *Biomaterials*, **25**, 1355 (2004).
  92. H. Y. Chen, Y. Elkasabi, and J. Lahann, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 374 (2006).