액적기반 미세유체기술

DOI: 10.3938/PhiT.22.037

최창형·남진오·이창수

Droplet Microfluidics: Droplet Formation and Its Applications

Chang-Hyung CHOI, Jin-Oh NAM and Chang-Soo LEE

This article introduces a droplet-based microfluidic system and numerous applications of that system. Droplet-based microfluidics is a remarkably growing interdisciplinary field of research that combines material science, biology and diagnostics. It is the science and technology of systems that handle tiny volumes of fluids by using microchannels with dimensions of tens to hundreds of micrometers. An obvious effect of the miniaturized system is the tremendous increase in surface area relative to volume, which allows more efficient mass and heat transfer in microsystems. Also, this system provides a benefit in that it enables controlled and rapid mixing of fluids in a droplet, resulting in decreased reaction times. Because of its great capability to precisely generate and manipulate droplets, this technology has the potential to solve biomedical engineering challenges in diagnostics and therapeutics. Droplet-based systems have been used as microreactors to synthesize novel functional materi-

als such as protein crystals, nanocrystals, organic compounds, and complex-shaped colloids for applications in biotechnology and material-science.

서론

과학은 인류의 편의를 위해 발전하였으며 지금도 그 사실에는 변함이 없다. 과거 농경사회에는 가치 창출을 위해 막대한 노동력을 필요로 하였고, 이후에는 기계의 힘을 빌리는 산업혁명이 일어나게 된다. 인류는 산업혁명과 함께 급속도로 발전하게 되었고 사회, 경제 등의 커다란 변혁을 가져온다. 이렇듯 과학의 발전은 인류의 편의를 증가와 함께 해왔다. 이러한 편의는 신속성과 정확성에 기준을 두고 있으며 이 두 가지를 이루기 위해 현재 과학은 끊임없이 발전하고 있다. 미세유체시스템은 그 대표적인 예이다. 기존 벌크기반 시스템에서 구현할 수 없었던 양적, 질적 문제를 해결할 수가 있었으며 또한, 비용을 절감할 수 있다는 측면도 있어 다양한 분야에서 매우 촉망받는 분야로 손꼽히고 있다.

미세유체시스템이란 무엇인가? 이는 수십에서 수백 마이크로미터 영역의 크기를 가진 미세유체를 사용하여 매우 적은 양의 유체를 생산하는 기술을 말한다.^[1] 기존 벌크시스템에서의 크기 영역대에서 마이크로 규모로 작아짐으로써 물질이 반응하는 데 필요한 부피와 비용을 감소시켰고 짧은 시간을 필요로 하게 되었다. 또한 이 기술은 단위부피당 표면적이 증가함에 따라 열전달이나 물질전달 효율을 상승시킬 수 있었기에 화학 및 생물 분야 등의 산업분야에서 필요로 한다.

미세유체기술은 20년 전에 처음 소개된 이래 최근에 다양한 학문분야에서의 폭발적인 관심을 받았으며 급속하게 연구가 진행되어 다양한 기초 및 응용분야의 학제간 융합을 통해 약물전달, 현장진단기술, 유기합성 및 소형화학반응기 등에 적용되고

저자약력

최창형 학생은 충남대학교 화학공학과 박사과정 학생으로서 미세유체기술 내 표면장력제어를 이용한 고분자 입자합성 기술개발에 참여하고 있다. (changhyung.choi@gmail.com)

남진오 학생은 충남대학교 화학공학과 석사과정 학생으로서 액적기반 미세유체기술을 이용한 기능성 입자 합성 기술개발에 참여하고 있다. (1003nam@gmail.com)

이창수 교수는 서울대학교에서 공학박사(2003) 후 MIT 박사 후 연수과정을 거쳐 2004년부터 충남대학교 화학공학과에 재직 중이며, 정적/동적 미세유체 칩 기반 기능성 입자제조 및 이를 통한 자기조립 연구, DNA, 단백질 및 세포 기반 바이오센서 연구, 나노입자 합성 및 이를 통한 촉매능 연구, 박테리아 주화성 및 바이오필름에 대한 연구, Micro-gravity에 대한 연구 (NASA와 공동연구) 등을 수행하고 있다. (rhadam@cnu.ac.kr)

REFERENCES

- [1] G. M. Whitesides, Nature **442**, 368 (2006).

Fig. 1. Droplets formed from various microfluidic emulsification methods.

있다. 미세유체시스템의 특징은 미세유로 내에서 유체를 미세유속으로 흘려주어 1보다 낮은 레이놀즈수(Reynolds number)를 가지게 되고 미세 유체의 흐름이 층류(Laminar flow)를 띠게 한다는 것이다. 이와 같은 미세유체시스템은 연속흐름기반 미세유체시스템과 액적기반 미세유체시스템으로 크게 나눌 수 있다.^[1] 우선 연속흐름기반 미세유체시스템(Continuous-flow based microfluidics)은 온도 및 농도구배(Temperature and concentration gradient) 등의 다양하고 복잡한 마이크로 환경을 제어 및 제공함으로써 동물세포나 박테리아의 거동연구에 활용할 수 있다. 하지만, 연속흐름기반 미세유체시스템의 경우 분석하고자 하는 실험조건의 수가 증가함에 따라 장치의 크기도 비례하여 증가를 하게 되어 시스템 구축에 한계점을 나타내었다.

이를 해결하기 위한 방안으로 액적기반 미세유체시스템(Droplet based microfluidics)이 새롭게 각광을 받기 시작했다. 액적기반 미세유체시스템은 서로 섞이지 않는 두 유체를 이용하며, 미세유로 내에서 다양한 조성을 함유한 여러 액적을 형성하고 상호간 분리된 구역을 가지도록 하였다. 형성된 각각의 균일한 액적은 일종의 마이크로 규모의 화학반응기로서 이동, 혼합, 분석 등의 다양한 제어를 통해 널리 활용되고 있다.^[2,3] 뿐만 아니라, 복잡한 모양을 가진 액적을 형성하여 기능성 입자제조에 활용되고 있다.^[4-7] 본 논문에서는 다양한 형태를 가진 액적형성 및 제어기술과 이를 이용한 다양한 적용분야에 대하여 소개한다.

액적형성기술

미세액적(혹은 에멀전)은 1879년에 Rayleigh에 의해 액적형성 원리가 밝혀졌고, 1934년에 Taylor에 의해 형성된 액적의 안정성에 관한 여러 변수들에 연구가 진행되었다.^[8] 초창기에는 벌크반응기 내에서 섞이지 않는 두 상을 통해 매우 불균일한 액적을 형성하였다. 이러한 기술적 한계로 인해 당시에는 액적의 적용 가능한 크기 범위가 매우 한정되어 있었다. 하지만, 최근 미세유체기술 개발 및 진보를 통해 우리는 각각의 액적 크기를 제어하고 특성을 조절할 수 있어, 생명공학, 재료과학 분

Fig. 2. Schematics of microfluidic system: (A) fabrication of microfluidic device and (B) injection of fluids into the device.

야에서 널리 사용되고 있다.

미세유체기술을 통해 매우 안정하고 균일한 액적을 형성하기 위해서 미세유체장치제작 및 유체제어기술이 필요하다. 그림 2에서와 같이 미세유체장치는 PDMS(Polydimethylsiloxane) 고분자를 활용한 소프트리소그래피(Soft-lithography) 기술을 이용하여 제작된다. 이를 위해, 반도체 공정으로 제작된 양각 미세 패턴을 보유한 실리콘 기반 위에 고분자를 부어 복제된 음각의 패턴을 가진 고분자 물드를 준비하고, 이를 유리기판에 접합하여 미세유로를 구현할 수 있다. 그림 1에서와 같이 액적 형

REFERENCES

- [1] J. J. Agresti, E. Antipov, A. R. Abate, K. Ahn, A. C. Rowat, J. C. Baret, M. Marquez, A. M. Klibanov, A. D. Griffiths and D. A. Weitz, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **107**, 6550 (2010).
- [2] H. Song, D. L. Chen, R. F. Ismagilov, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **45**, 7336 (2006).
- [3] N. Prasad, J. Perumal, C. H. Choi, C. S. Lee and D. P. Kim, Advanced Functional Materials **19**, 1656 (2009).
- [4] C. H. Choi, J. H. Jung, T. S. Hwang and C. S. Lee, Macromolecular Research **17**, 163 (2009).
- [5] C. H. Choi, J. H. Jung, D. W. Kim, Y. M. Chung and C. S. Lee, Lab Chip **8**, 1544 (2008).
- [6] C. H. Choi, J. H. Jung, Y. W. Rhee, D. P. Kim, S. E. Shim and C. S. Lee, Biomedical Microdevices **9**, 855 (2007).
- [7] J. Atencia and D. J. Beebe, Nature **437**, 648 (2005).

Fig. 3. Passive breakup at T junctions: (A) the geometry of micro-channel, (B) droplet splitting, (C) droplet are sequentially broken to form small drops (D) the droplets flow downstream with hexagonal-close-packed ordering.

성원리는 미세유로의 구조에 따라 T-junction, flow-focusing, sheath flow로 구분된다.^[9-11]

액적 생성 및 이를 제어하는 데 있어 매우 간단한 방법 중에 하나는 'T-junction'을 이용한 방법이다. T 형태의 미세유로구조는 두 개의 섞이지 않는 두 상이 만나 전단력에 의해 액적이 형성되도록 하는 방법이다. 액적형성은 미세유체장치 표면의 소수성정도 및 섞이지 않는 두 상의 상대적 유속과 관련되어 있다. 또한, 여러 개의 T 형태를 가진 미세유로구조를 이용하여 보다 복잡한 모양을 가진 이중액적 생성이 가능하다. 이와 같이 간단한 구조임에도 불구하고, T 형태의 미세유로구조는 액적 형태 제어가 가능하다.

미세초점(Flow-focusing) 방법은 분산상이 주입되는 유로를 기준으로 두 개의 연속상이 대칭으로 주입되는 형태로서 유로 접합부에서 연속상의 전단력에 의해 액적이 형성된다. 해당 방법은 연속상에 의해 대칭적인 전단력이 발생하므로 T-junction에 비해 보다 정확하고 안정적인 액적 형성이 가능하다.

외피유동(Sheath flow)을 이용한 액적형성방법은 유리 재질 모세관을 활용하여 유체를 주입하는 방법으로, 일반적으로 단면이 사각형태인 모세관 내부에 원형 단면을 가진 모세관을 삽입함으로써 손쉽게 제작이 가능하다. 분산상은 원형 모세관을 통해 주입되고, 연속상은 사각형 모세관을 통해 주입된다. 연속상과 분산상 사이에 작용하는 표면에너지에 비해 연속상에 의한 외피유동에 의한 힘이 커지게 되면 구형 액적이 형성된다. 다른 미세유체장치와 구별되는 점은 유로의 표면에 영향을 받지 않고, 유리기반장치의 장점으로 유기용매의 사용이 가능하다는 점이다.

액적 제어 기술

형성되는 액적은 특정 조건을 가진 화학반응기로 간주되며,

Fig. 4. Droplet merging: (A) hydrodynamic controlled droplet merging (B) Surface-induced droplet merging (C) Pillar-induced droplet merging.

해당 액적의 크기나 형태를 제어하여 매우 다양한 실험을 단기간 내에 수행하거나, 보다 높은 기능성을 가진 입자제조에 활용할 수 있다. 최근에 해당 분야의 관심이 증가되면서 액적 형성 외에도 액적 분할 및 액적융합기술이 소개되고 있다.

균일한 액적은 동일한 부피를 가지는 화학반응조건을 말하며, 액적 분할기술을 통해 이들을 여러 개로 나눌 경우 분석처리속도를 급격히 증가시킬 수 있다(그림 3). 또한, 특정 화학물질을 포함한 액적이 분할됨으로써 반응농도조건을 조절하는데 이용이 되기도 한다. 액적 분할을 위해 주로 사용되는 미세유로 구조는 T-junction, Branched 유로, 유로 내 미세구조 등 채널의 구조를 이용하는 방법이다.^[12] 액적의 분할은 연속상의 유속과 유로의 폭에 기인한 저항에 의해 제어된다.

액적 융합기술은 두 개 이상의 화학물질을 혼합하기 위해 매우 정교한 부피를 필요로 하는 기술로서, 분석화학, 바이오센서, 유무기합성, 단백질 구조분석, 기능성 입자제조 등과 같은 분야에서 사용된다. 중요한 점은, 원하는 시점 혹은 원하는 영역에서 액적 융합이 이루어지도록 하는 것이다. 만약 유로 내 액적 융합이 정교하게 조절이 되지 않을 경우 측정된 데이터의 신뢰

REFERENCES

- [9] S. L. Anna, N. Bontoux and H. A. Stone, *Appl. Phys. Lett.* **82**, 364 (2003).
- [10] A. S. Utada, E. Lorenceau, D. R. Link, P. D. Kaplan, H. A. Stone and D. A. Weitz, *Science* **308**, 537 (2005).
- [11] T. Thorsen, R. W. Roberts, F. H. Arnold and S. R. Quake, *Phys. Rev. Lett.* **86**, 4163 (2001).
- [12] D. R. Link, S. L. Anna, D. A. Weitz and H. A. Stone, *Phys. Rev. Lett.* **92**, 054503-1 (2004).

Fig. 5. Microfluidic chemical reactor: (A) protein crystallization, (B) nanocrystal, (C) organic synthesis.

도가 현저하게 낮아지기 때문이다. 일반적으로, 장치 내 액적 융합 효율은 형성 빈도수(frequency)에 의해 결정되며, 이는 사용되는 유체의 표면장력, 유속, 유로 구조 등에 의해 조절된다.

미세유로 내 액적 융합을 위한 다양한 접근법이 소개되고 있다(그림 4). 대표적으로 유로 내 유체의 압력강하를 증가시켜 앞서 형성된 액적과 그 후에 형성된 액적의 융합을 유도하는 방법이다(그림 4(A)).^[13] 또는 유로의 중간에 친수성 표면처리하여 수용액상의 액적이 해당 구간에서 젖음성에 의해 혼합이 되도록 유도함으로써 여러 개의 액적이 한 번에 혼합되도록 하는 기술이 소개되었다(그림 4(B)).^[14] 최근에는 미세유로 내부에 여러 개의 구조물을 이용하여 액적을 순차적으로 융합시키는 기술이 개발되어 보다 높은 효율성을 증명하였다(그림 4(C)).^[15]

액적기반 미세유체기술의 활용

액적기반 미세유체장치에서 형성된 액적은 개별적으로 하나의 독립된 반응기 역할로서 단위부피당 표면적이 증가되고 이로부터 여러 이점을 얻을 수 있다. 또한, 형성된 액적이 복잡한 형태의 유로 구조를 흐르도록 하여 액적 내 난류를 형성함으로써 보다 효과적인 혼합을 유도할 수 있다. 액적 내 혼합은 유로의 표면 성질, 유체의 유속, 반응물의 표면장력 등 여러 변수들에 의해 영향을 받는다. 앞서 제시한 방법 이외에도 액적기반 미세유체장치는 다양한 혼합기술을 이용해 액적 내에서의 단백질 결정,^[16] 나노입자,^[17] 유기합성^[18] 등 마이크로 반응기로서의 연구가 진행되고 있다(그림 5).

또한, 미세유체기술은 기능성 재료 개발에도 널리 활용되고

Fig. 6. Generation of multiple emulsions: (A) PDMS based microfluidic device, (B) glass capillary device.

있다. 특히, 다중액적은 다양한 기능성 물질을 하나의 액적에 포함할 수 있어, 향장산업, 페인트, 식료품 등의 다양한 산업에 활용되고 있다. 종래에는 다중액적을 생성하기 위해 불균일한 전단력을 가하는 교반기를 사용한 벌크방법이 사용되어 균일한 액적을 형성할 수 없었지만, 현재 정교한 유체제어가 가능한 액적기반 미세유체 기술을 통해 손쉽게 해결하게 되었다. 액적기반 미세유체 기술은 각 연속상과 분산상의 유속을 조절함으로써 형성되는 액적의 크기를 제어할 수 있다는 장점을 가지고 있어 원하는 크기를 가진 다중액적을 생산할 수 있다(그림 6). 다중액적을 제조하기 위한 미세유체기술은 크게 두 종류로 구분할 수 있다. 첫 번째로는 반도체공정(soft-lithography)을 통한 고분자기반 미세유체장치(그림 6(A)), 두 번째로는 유리모세관을 유로로 활용하여 제작된 미세유체장치가 있다(그림 6(B)).

REFERENCES

- [13] Y. C. Tan, J. S. Fisher, A. I. Lee, V. Cristini and A. P. Lee, *Lab Chip* **4**, 292 (2004).
- [14] L. M. Fidalgo, C. Abell and W. T. Huck, *Lab Chip* **7**, 984 (2007).
- [15] X. Niu, S. Gulati, J. B. Edel, A. J. deMello, *Lab Chip* **8**, 1837 (2008).
- [16] C. J. Gerdt, V. Tereshko, M. K. Yadav, I. Dementieva, F. Collart, A. Joachimiak, R. C. Stevens, P. Kuhn, A. Kossiakoff and R. F. Ismagilov, *Angewandte Chemie-International Edition* **45**, 8156 (2006).
- [17] M. I. Bodnarchuk, L. Li, A. Fok, S. Nachtergaele, R. F. Ismagilov and D. V. Talapin, *Journal of the American Chemical Society* **133**, 8956 (2011).
- [18] J. Ji, Y. Zhao, L. Guo, B. Liu, C. Ji and P. Yang, *Lab Chip* **12**, 1373 (2012).

Fig. 7. Generation of multiple emulsions using phase separation: (A) mechanism for phase separation of microdroplets, (B) possible formation of complex emulsions, (C) synthesis of functional particles using emulsion template synthesis.

고분자기반의 미세유체장치는 표면처리기술을 통해 친수성과 소수성 표면을 형성하고 소수성 표면을 가진 유로 영역에서 W/O(water-in-oil) 액적을 형성하고, 두 번째 친수성 표면 영역에서 W/O/W(water-in-oil-in-water) 액적을 형성하게 된다.^[19] 미세유체장치는 손쉽게 제작가능하나, 다중액적을 형성하기 위해서는 유로의 표면처리가 필수적이며, 고분자의 특성상 유기용매의 사용이 어렵다는 단점을 가지고 있다.

반면, 유리모세관을 이용한 장치에서는 분산상이 주 채널의 벽면에 닿지 않고 직접 연속상과 접촉하기 때문에 별도의 표면 처리 없이 다중 액적을 만드는 것이 가능하다(그림 6(B)). 또한 액적의 내부에 섞이지 않는 액적의 개수도 정교하게 제어가 가

능하다는 장점이 있다.^[10] 하지만 미세유체장치의 제작이 어렵고 한번에 다양한 상을 사용하여 다중액적을 생산하기가 어렵다는 단점을 가지고 있다.

최근에는, 상기 언급된 문제들을 해결하고자 복잡한 장치 없이 액적 내에 상분리를 유도함으로써 여러 층을 가지는 다중액적을 형성할 수 있는 기술이 개발되었다(그림 7(A)).^[20] 연속상에 포함되어 있는 화학물질이 액적 내부로 확산됨과 동시에 분산상 액적을 두 개 이상의 영역으로 분리함으로써 매우 손쉽게 여러 형상을 지닌 다중액적을 제조할 수 있었다(그림 7(B)). 뿐만 아니라, 형성되는 액적의 고형화를 통해 다양한 형태의 기능성 마이크로 입자제조에도 활용될 수 있다(그림 7(C)).

맺음말

인류는 시대를 살아오면서 편의를 추구하였고 신속하고 정확한 시스템을 원해왔다. 시행착오와 노력으로 18세기경 산업혁명을 시작하면서 인류는 대량생산의 꿈을 이룰 수가 있었다. 더 나아가 현재는 기존의 시스템을 보완하여 좀 더 편리함을 가진 시스템을 원하게 되었고, 이와 같은 맥락으로 미세유체시스템과 같은 기술들이 개발되어 현재까지 매우 각광을 받고 있다.

미세유체시스템이 생기고 십수 년이 지난 지금 과학기술 분야에서 눈부신 발전을 이뤘다. 그 중 액적기반 미세유체시스템은 빠른 액적생산과 정확한 농도와 반응속도를 제어할 수 있어 액적의 생성, 분열, 융합, 혼합 등의 연구에 활용되며 이는 화학 및 생물 분야의 과학자들에게 응용될 수 있었다.

본 연구팀은 액적기반 미세유체시스템을 통해 정적/동적 미세유체제어기반 기능성 입자제조 및 입자 자기조립 연구, DNA, 단백질 및 세포 기반 바이오센서 연구 기능성 입자 연구 등을 수행하고 있다. 이는 앞서 언급한 인류의 편의를 위해 시작되었으며 본 연구진은 과학적 진보를 가져오기 위해 이 연구에 몰두할 것이다.

REFERENCES

- [19] A. R. Abate, J. Thiele and D. A. Weitz, Lab Chip **11**, 253 (2011).
- [20] C. H. Choi, D. A. Weitz and C. S. Lee, Advanced Materials **25**, 2536 (2013).