Journal of the Korean Society of Manufacturing Technology Engineers 28:3 (2019) 166~175

https://doi.org/10.7735/ksmte.2019.28.3.166

J. Korean Soc. Manuf. Technol. Eng.
ISSN 2508-5107(Online)

하이드로겔과 미세유체채널을 이용한 단속적 약물 공급소자

장웅기[a], 서영호[b], 김병희[a,b*]

Intermittent Drug Supply Device Using Hydrogel and Microfluidic Channel

Woong Ki Jang[a], Young Ho Seo[b], Byeong Hee Kim[a,b*]

[a] *Kangwon Institute of Inclusive Technology, Kangwon National University, 1, Kangwondaehakgil, Chunchon, Gangwon, 24341, Korea*
[b] *Division of Mechanical & Biomedical, Mechatronics, and Materials Science and Engineering, Kangwon National University, 1, Kangwondaehakgil, Chunchon, Gangwon, 24341, Korea*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 05 April 2019
Revised 09 May 2019
Accepted 28 May 2019

Keywords:
Drug delivery dystem
Infusion pump
Hydrogel
Micro channel
Time delayed micro shape

ABSTRACT

In this study, we propose a device that uses the expansive force of a hydrogel to inject a small amount of a drug over a long duration. The proposed microfluidic drug injection device has a hydrogel in the injection chamber. The expansive force of the hydrogel provides the injection pressure to control the drug injection period, time required for supplying water to the hydrogel, and hydrogel expansion time. The use of a hydrogel is difficult due to its powdery texture. Hence, the hydrogel was mixed with polydimethylsiloxane (PDMS) and converted into hydrogel disks. A stop valve was also designed to generate flow resistance in the microfluidic device, which supplies water to the hydrogel. The drug injection intermittently supplied the hydrogel's expansive force along with the drug, with ~2.1 μℓ of the drug being administered. Results demonstrate that the hydrogel expansive force can be used to achieve intermittent drug supply.

1. 서 론

최근, 생명 연장 및 삶의 질 향상에 대한 사회적 요구 및 환경 변화에 따라 보건, 의료분야의 기술 및 제품개발은 사회·경제적인 파급효과를 미치며 국가의 주요 성장 요인으로 자리매김하고 있다. 따라서 최근 많은 개발 기간이 소요되며 고비용이 필요한 신약개발보다는 제네릭 개발로 전환하는 제약환경의 변화 속에서 약물 전달 기술을 기반으로 한 지능형, 맞춤형 약물 전달체 및 약물 전달 기술 개발이 활발히 이루어지고 있다.[1]

약물 전달체 및 약물 전달기로 투입되는 약물은 약리효과가 최적으로 발현되며 적용이 편리한 제형으로 가공된 후 여러 경로로 생체에 투여 된다. 투여된 약물은 제형으로부터 방출된 후 흡수되고 혈류를 따라 각 장기로 분포된 다음 대사 및 배설 과정을 통하여 체외로 소실된다. 이러한 과정에서 약물의 약리효과는 생체 내의 작용부위에 도달한 약물에 비례하여 발현되고 작용부위 이외의 부위에 도달한 약물은 부작용의 원인이 된다.[2] 약물 전달 시스템(Drug Delivery System: DDS)은 약물을 효율적으로 전달하여 약물의 부작용을 줄이고 약물에 대한 우리 몸의 순응도를 높이며 효능 및 효과를 극대화할 수 있도록 기존의 약물의 제형을 설계하고 약물 치료를 최적화하기 위한 기술로 정의되며 향상된 생체 이용률, 향상된 치료 효과, 감소된 부작용, 화자의 순응도 증진 같은 효율 향상을 목적으로 약물 전달 분야가 개발되고 있다[3,4]. 약물

* Corresponding author. Tel.: +82-33-250-6374
Fax: +82-33-259-5548
E-mail address: kbh@kangwon.ac.kr (Byeong Hee Kim).

전달 시스템은 의약품의 단순한 배합에서부터 고도의 기능성을 갖는 제형까지 통칭하는 것으로 경구, 주사, 경피, 점막, 이식 등 인체의 다양한 경로를 통하여 환자에게 적용되고 있다. 약물 전달 시스템의 투여방법에 따라 분류하면 경구투여형, 경피투여형, 주사형, 폐흡입형, 점막 투여형으로 나뉘게 된다. 약물 전달 시스템 중 경구투여형이나 주사형이 많이 사용되고 있다. 그러나 경구투여형의 경우는 위장관 또는 간에 좋지 않은 약물 흡수를 가져오고 효소의 저하 등 부정적인 영향을 미친다. 이러한 문제점 때문에 일반적으로 피하 주삿바늘로 약물을 주입하는 방식인 주사형이 그 안정성과 효율성으로 인해 많이 사용되고 있지만, 주사 시 통증으로 인한 주사 공포증,재사용으로 인한 감염 위험성, 많은 양의 의료 폐기물이 발생 그리고 혈중농도의 큰 굴곡 현상이 심하여 약물이 치료범위를 넘어 독소가 되는 위험 등의 단점들을 가지고 있다. 이러한 단점들을 극복하기 위하여 약물의 주입 양을 조절할 수 있는 주입펌프를 결합하기도 하지만 부피가 크고, 휴대성이 떨어진다는 단점이 있다. 그래서 패치를 사용하여 피부를 통해 약물을 전달하는 방법인 경피투여형 약물 전달 시스템이 대안으로 여겨지고 있다. 그러나 경피투여형 약물 전달 시스템은 피부 장벽에 의해 약물의 투과도가 낮고 약물이 전달되는 시간 또한 장시간이 소요된다. 그 대안으로 많은 방법들이 나왔지만 그 방법들 또한 주사형같이 즉각적인 반응시간을 보이진 않는다.

피부를 통해 약물을 전달시키는 경피투여형 약물 전달 시도는 이미 오래전부터 사용됐다. 그러나 초기의 경피투여형 약물 전달 시스템은 손상된 부위를 대상으로 국소적인 작용을 기대하는 것이었으며, 피부는 외부의 각종 유해 물질, 미생물 또는 화학물질 등의 침입으로부터 인체를 보호하는 방어막으로 인식되어 왔다. 그 후 1981년 최초의 패치제인 Transderm-Scop가 시판되면서 경피형 약물 전달 시스템의 개발이 가속화되었다[5].

경피투여형 약물 전달 시스템은 경구투여형 약물 전달 시스템에 비해 약물의 부작용이 현저히 감소되고, 주사형 약물 전달 시스템과 비교하여 사용자의 편의성 증대가 두드러진 장점이 있다. 또한 위장관 장애가 없으며 개체 간 흡수 편차가 적고 초회 통과 효과 등 약물 대사에 의한 소실 위험이 없으며 1회 적용으로 장기간 약효가 지속되고, 반감기가 짧은 약물의 지속적인 전달이 가능하며 부작용 발생 시에 투여의 중단이 용이하다[6]. 그러나 경피투여형 약물 전달 시스템에 해당하는 약물은 낮은 투여량, 짧은 반감기, 적은 분자량과 함께 적절한 융점, 친유성, 피부 투과도, 피부에 대한 저자극성이 확인되어야 하며, 이외에도 경구 투여 시 생체이용률이 낮은 약물이 연구 대상 약물로 적절하다. 또한 피부 투과 촉진 작용, 피부 자극 등의 안전성 문제와 약물, 점착제와의 안정성이 동시에 고려되어야만 한다.

피부는 표피(epidermis), 진피(dermis), 피하조직(subcutaneous fatty tissue)으로 구성되어 있으며 피지선, 한선, 모낭과 같은 피부 부속물들은 경피형 약물 전달 시스템의 약물 투과를 저해하는 장벽 역할을 한다. 즉 피부의 장벽들에 의해 약물의 투과도가 낮아진다[7,8]. 이러한 피부의 투과 장벽을 극복하고 약물의 경피 흡수 속도를 증가시키기 위하여 여러 가지 방법이 시도되고 있다. 그 예로 화학적 물질을 이용한 방법[9,10]과 이온토포레시스(iontophoresis)과 일렉트로포레이션(electroporation)[11-13] 그리고 압력 파장이나 음파장등을 가해주는 방법[14-16] 등이 있다. 그중에서 미세바늘(microneedle)을 이용한 방법은 활발히 연구되고 있으며[17-24] 미세바늘을 이용한 경피 약물 전달 시스템은 주사기와 패치의 장점을 결합한 형태이다. 약물의 전달에 방해되는 표피의 각질 부분을 관통하는 미세바늘은 다양한 크기로 약물을 효과적으로 체내에 전달할 수 있게 하고, 미세바늘의 길이를 조절하면 통증 없이 약물 전달을 할 수 있다. 현재 연구되고 있는 미세바늘 중 대표적인 두 가지 방법은 약물 자체가 미세바늘 형태를 갖는 solid-microneedle[25-29]과 미세바늘에 구멍이 뚫려있어 구멍으로 약물이 주입되는 hallow-microneedle[30-33] 형태의 미세주사 바늘로 구분된다. Solid-microneedle은 피부와 접촉하여 약물이 녹아 확산에 의해 체내로 흡수된다. Hallow-microneedle은 약물이 저장소에 저장되어 있다가 미세바늘의 구멍을 통해 약물이 주입되고 확산되어 체내로 흡수된다.

본 연구에서는 약물의 반응시간이 짧고 과 주입으로 인한 치료범위를 넘어 독소로 변형될 위험을 줄일 수 있도록 Hallow-microneedle과 결합이 가능한 약물 주입 소자를 제시하였다. 약물 주입 소자는 하이드로겔 디스크의 팽창력을 이용하고 미세유체 채널의 모형 변화를 통해 유동 저항을 발생시켜 단속적으로 약물이 주입될 수 있도록 하였다.

2. 약물 주입 소자 설계

2.1 하이드로겔 팽창력과 미세유체채널 기반 소자

본 연구는 하이드로겔 팽창력과 미세유체 채널 기반 소자는 하이드로겔이라는 고 흡수성 폴리머를 사용하였다. 이 고 흡수성 폴리머는 고분자 사슬 간 가교결합을 통한 3차원 망상구조 또는 단일 사슬 구조에서 친수성기의 도입에 따른 유체의 흡수 현상을 나타내는 폴리머로 정의될 수 있다. 하이드로겔은 상당량의 수분을 흡수하여 팽윤되면서도 3차원 그물 구조의 고분자 집합체를 그대로 유지하며, 고분자 자체의 무게보다 10~100배의 유체를 흡수할 수 있다. 하이드로겔이 유체를 흡수하는 메커니즘은 화학적인 부분과 물리적인 부분으로 나누어서 해석할 수 있다. 먼저 화학적 메커니즘은 고분자 내의 친수성 그룹과 물 분자 간의 상호작용을 통한 기구로 해석된다. 예로써 카르복실 그룹(carboxyl group)이 이에 속하며 이들은 물에 대한 강한 친화력을 갖고 있다. 특히 이들 그룹

이 수산화나트륨(NaOH)과 같은 염기에 의해 중화되어 전하를 가지게 되면 정전기력을 통해서 이온들과 직접적인 접촉을 일으키며 동시에 이온들은 많은 양의 물 분자들을 동반하게 된다. 같은 전하를 가진 카르복실 이온들은 반발력에 의해서 일정한 공간을 차지하려는 성질 때문에 주변에 충분한 물 분자들의 공급은 이러한 반발력을 크게 하는 원인이 된다. 결과적으로 뭉쳐 있는 고분자 사슬들은 팽창하게 되며 고분자 내에 전하를 가진 친수성 그룹의 증가에 비례하여 고분자 사슬 간의 팽창과 함께 더 많은 함량의 물 분자를 수용할 수 있게 되는 것이다. 물리적 현상으로는 고 흡수성 그물망 구조의 고분자는 사슬 간의 작은 통로들을 가지고 있으며 이 사슬들은 모세관 현상에 의해서 유체들을 빨아들이게 한다. 이로 인해 더 많은 양의 수용액이 삼투압 작용에 의해서 고분자 사슬 내로 들어올 수 있게 한다. 따라서 고 흡수성 폴리머의 전체적인 물에 대한 흡수 메커니즘은 화학적인 요소와 물리적인 요소의 동반된 원인으로 해석할 수 있다. 하이드로겔의 물을 흡수하여 부피가 팽창하는 팽창력을 이용하여 약물을 밀어내어 주입하게 된다. 하이드로겔의 팽창력에 의해 밀려나는 약물의 주입시간을 조절하기 위해 하이드로겔이 위치한 곳으로 유체를 운반하는 미세유체 채널 부분에 형상을 바꾸어 유체의 흐름을 지연하는 모세관 밸브를 설계하였다. 이 모세관 밸브는 직선 채널에서의 유체와 채널 벽면의 접촉각을 줄여 압력 장벽이 생성되게 하는 원리를 이용하여 설계를 하였다.

2.2 기본구조 및 동작 원리

약물주입 소자의 크기는 40 × 19 × 3 (mm)이며, 구성은 크게 세 부분으로 나눌 수 있다. Fig. 1에서 보는 것과 같이 압력 주입 원인 하이드로겔(hydrogel)이 들어있는 챔버 부분, 하이드로겔로의 물 공급 시간을 조절하는 시간 조절 부분, 약물이 저장되어 있는 약물 저장소로 나누어진다. 미세유체 채널은 폭 100 μm, 높이 10 μm로 이루어져 있다. 미세유체 채널의 역할은 하이드로겔이 들어있는 챔버로 물을 전달하는 것과 미세유체 채널의 형상을 변화한 모세관 밸브에 의해 하이드로 겔이 일정한 시간 간격을 두고 순차적으로 팽창할 수 있도록 물 공급 시간을 지연하는 것이다. 하이드로겔이 시간 간격을 두고 순차적으로 팽창할 수 있도록 하기 위해 스톱 밸브(stop valve)를 설계하여 물 공급 시간을 조절할 수 있도록 하였다. 하이드로겔 챔버는 직경 5 mm, 높이 200 μm로 이루어진 원통형이며, 한 개의 약물 주입 소자에 3개의 하이드로겔 챔버를 갖는다. 챔버의 윗부분은 맴브레인(membrane)으로 이루어져 있으며, 얇은 박막의 두께는 100 μm이다. 또한 얇은 박막은 하이드로겔이 팽창할 때 같이 팽창하며 변형을 일으킨다. 하이드로겔이 저장되어 있는 챔버에 물이 잘 주입되어 팽창에 용이하도록 챔버 바닥면에 미세유체 채널을 만들었다. 약물 저장소는 직경 5 mm,

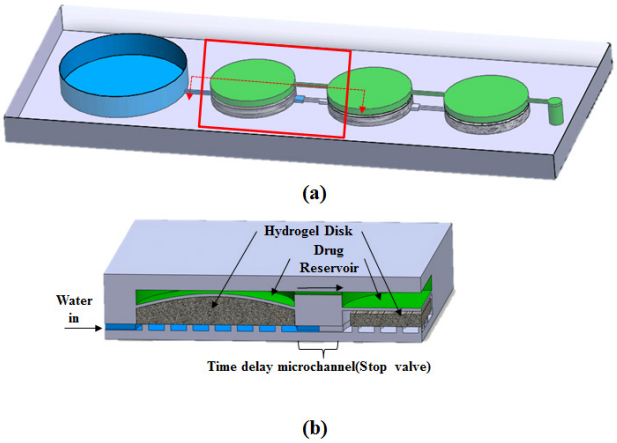


Fig. 1 Configuration of intermittent drug delivery device : (a) Overview; (b) Cross-sectional view

높이 100 μm로 이루어져 있다. 약물 저장소 역시 하이드로겔과 같이 한 개의 약물 주입 소자에 3개의 약물 저장소를 갖는다. 이 세 약물 저장소는 각각 1.96 μl의 약물을 저장하고 있고, 총 5.88 μl의 약물을 저장하고 있다.

기본적인 작동원리는 하이드로겔이 물을 흡수하여 팽창하고 하이드로겔이 팽창하면서 얇은 박막을 밀어 올리며 변형을 일으키고, 그 얇은 박막이 약물 저장소에 저장되어 있는 약물을 밖으로 밀어 배출하는 형식으로 이루어진다. Fig. 2를 보면 물 주입구에 물이 주입되면 미세유체 채널을 통하여 하이드로겔이 저장되어 있는 챔버로 이동을 한다. 그 후 하이드로겔은 미세유체 채널을 통하여 들어오는 물을 흡수하여 부피 팽창을 하게 되고, 팽창을 하면서 위 부분의 얇은 박막을 밀어 올려 얇은 박막의 변형을 일으키게 된다. 변형된 얇은 박막은 약물 저장소에 저장되어있는 약물에 압력을 가하게 되고 그로 인해 약물은 다음 약물 저장소로 이동을 하게 된다. 이때 모든 약물 저장소에는 약물이 모두 저장되어 있으므로 처음 부분의 약물이 두 번째 약물 저장소로 이동하면서 기존에 약물을 밀어낸다. 이렇게 서로 밀어내면서 마지막에 저장된 약물은 밖으로 배출 되게 된다.

2.3 부품 요소 설계

요소의 부품 중 가장 중요한 부분은 유체의 주입 시간을 조절하는 부분으로 밸브를 설계하였다. 밸브는 액체의 흐름을 제어하는데 사용되는 기능적 요소이다. 일반적으로 다수의 여러 밸브들이 미세유체 시스템에서 사용되고 있으며 부품이 이동을 하거나 정전기, 전자파, 공압, 열, 수력 등을 사용하여 작동을 한다. 이러한 밸브는 액체의 압력을 컨트롤하거나 펌핑을 위한 액체의 반복적인 작동에 적합하다. 또한 이러한 밸브는 움직이는 부품이 없이는 작동을 하지 않는다. 그러나 모세관 시스템(capillary systems)에서는 소수성 밸브(hydrophobic valves)[34,35], 확산 밸브(diffuser

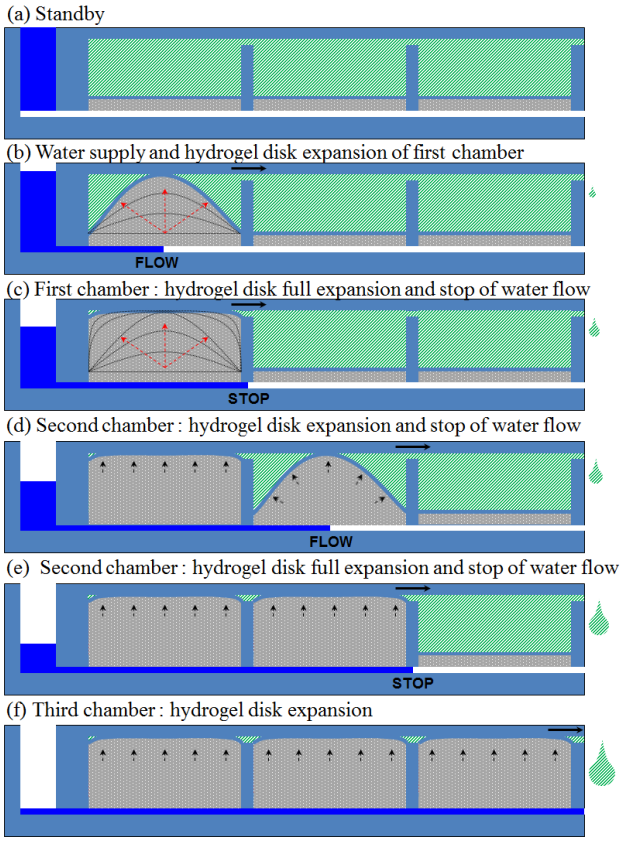


Fig. 2 Working principle of intermittent drug delivery device

valves)[36], pH 민감성 밸브(pH-sensitive valves)[37] 그리고 모세관 밸브(capillary valves)[38-42] 등은 움직이는 부품 없이 작동을 한다. 모세관 밸브는 모세관에 액체가 흐를 때 생기는 초승달 모양의 곡률의 변경으로 모세관 압력을 변경하여 작동한다. 이때 생기는 밸브의 압력 장벽은 액체-고체-기체 인터페이스 시스템의 계면 에너지의 합으로 추측을 할 수 있다. 모세관 시스템에 흐르는 액체의 모세관 압력 $\boldsymbol{P}$는 다음과 같다.

$$P = -\frac{\delta E_T}{\delta V_1} = \Upsilon_{la}\left(\cos\Theta_c \frac{\delta A_{sl}}{\delta V_1} - \frac{\delta A_{la}}{\delta V_1}\right) \tag{1}$$

모세관 시스템의 총 계면 에너지 E_T, 액체의 볼륨 V_1, 액체-공기 인터페이스의 표면장력 Υ_{la} 와 면적 A_{la}, 모세관 시스템의 벽면과 유체의 접촉각 Θ_c, 침수표면적 A_{sl}이다.

직선 채널에서의 채널 벽면과 유체의 표면장력에 의해 발생되는 초승달 모양의 곡률은 다음과 같다.

$$\alpha = \frac{\pi}{2} - \Theta_c \tag{2}$$

Fig. 3에서 보는 것과 같이 갑자기 확대되는 마이크로채널에서

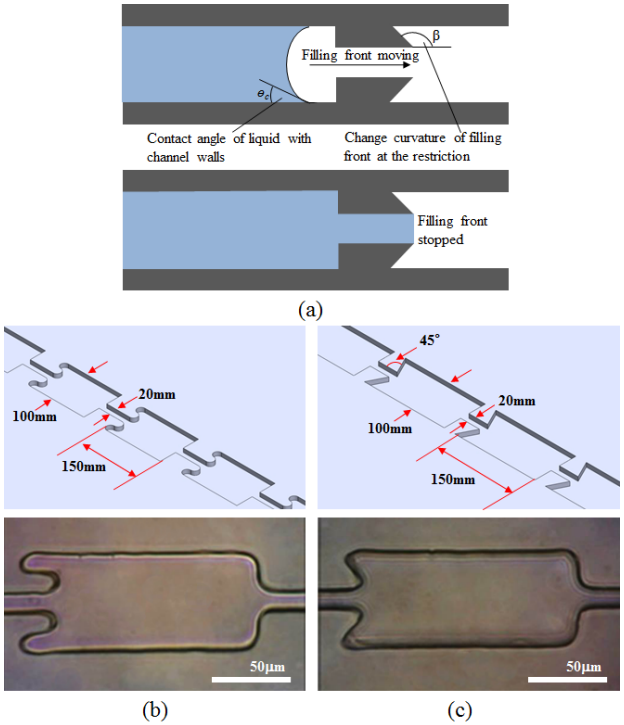


Fig. 3 Design of time-delayed component, stop-valve, : (a) Theoretical model; (b) Rong-time stop-valve; (c) Short-time stop-valve

지나온 영역과 앞으로 지나갈 영역의 사이의 변형된 벽면이 이루는 각도는 β이며 이때

$$\beta = \frac{\pi}{2} - \Theta_c = \alpha \tag{3}$$

값을 가지거나 모세관 압력 $P = 0$ 으로 저하되면 유체의 곡률은 없어지게 된다. 그러면서 폭이 넓어지는 지점에서 압력 장벽이 생기게 되며 흐르던 유체는 압력 장벽에 의해 잠시 동안 유체의 흐름이 멈추는 현상이 발생하게 된다. 이 부분이 스톱 밸브(stop valve)의 역할을 하게 되며 이것을 가지고 주입시간을 조절하게 된다. 본 논문에서는 β의 값을 135°와 180° 두 가지로 설계하였다.

3. 제작공정

하이드로겔 팽창력과 미세유체 채널 기반 소자의 제작은 4인치 실리콘 웨이퍼를 사용한 리소그래피 공정을 통하여 몰드를 제작하였고, 사용된 감광제는 SU-8 2100(Micro chem)와 AZ4620(AZ Electronic Materials)을 사용하였다. AZ4620을 사용하여 제작한 몰드는 여러 번 사용할 경우 몰드의 형상이 변형되어 PDMS를 사용하여 몰드를 복제하여 사용하였다. 제작된 몰드를 사용하여 PDMS 캐스팅 공정으로 소자를 제작하였다. 그 후 제작된 PDMS

소자를 O_2-플라즈마(O_2-plasma)처리를 통하여 접합면의 표면 에너지를 높인 후 얼라인(align) 과정을 통해 위치시키고 접합하여 조립(assembly)을 하고 약물을 채워 넣었다.

3.1 요소부품제작

약물 주입 소자를 제작하기 위하여 SU-8을 이용한 리소그래피 공정과 AZ4620을 이용한 리소프래피 공정을 사용하여 몰드를 제작하였다. 먼저 미세유체 채널의 몰드를 제작하기 위해 감광제(Photo Resister; PR)로 AZ4620을 사용하여 제작하였다. 4인치 크기, 500 μm 두께의 실리콘웨이퍼에 희석한 불산(HF) 용액으로 세정하여 자연산화막을 제거한 후 AZ4620 감광제를 Spin-on Method 방법(1차 스핀코팅(spin-coating)속도와 시간 – 500 rpm에서 15초, 2차 스핀코팅 속도와 시간 – 1500 rpm에서 40초)으로 10 μm 높이의 AZ4620을 코팅 시켰다. 이 감광제를 원하는 채널 형상을 만들기 위해 포토마스크(photomask)를 위치시키고 UV에 125 unit (1000 mJ/cm^2) 만큼 노출시켰다. 현상액(AZ-developer)을 사용하여 필요 없는 부분을 모두 식각하여 10μm 높이의 미세유체 채널 몰드를 제작하였다. 하이드로겔이 들어갈 챔버는 감광제로 SU-8 2100을 사용하였으며 미세유체 채널 몰드를 만들 때와 같이 4인치 웨이퍼에 자연산화막을 제거하고 Spin-on Method 방법(1차 스핀코팅(spon-coating) 속도와 시간 – 700 rpm에서 30초, 2차 스핀코팅 속도와 시간 – 1300 rpm에서 60초)으로 200 μm 높이로 감광제를 코팅한 후 포토마스크를 위치시켜 UV에 80 unit (640 mJ/cm^2) 만큼 노출시키고, 현상액(SU-developer)을 사용하여 필요 없는 부분을 식각하였다. 약물 저장소의 몰드 제작 방법은 하이드로겔 챔버 몰드 제작 방법과 같으며, 스핀코팅의 조건만 1차 1500 rpm에서 15초, 2차 3000 rpm에서 60초로 하는 것이 다르며, UV에 노출은 30 unit (240 mJ/cm^2) 만큼 노출시킨 것이 다르다. 제작된 모든 몰드는 모두 양각(positive)으로 제작하였다. AZ4620을 사용하여 제작된 몰드는 여러 번 사용할 경우 패턴의 형상이 변형되어 PDMS (polydimethylsiloxane, Sylgard-184, Dow Corning Inc.)를 사용하여 몰드를 복제하여 사용하였다. PDMS는 상대적으로 넓은 영역의 기질에 안정적으로 점착할 수가 있다. 이는 평탄하지 않은 기질에 대해서도 동일하게 만족할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 그리고 계면 자유 에너지가 낮아서 PDMS로 다른 폴리머를 몰딩(molding) 할 때 접착이 잘 일어나지 않아 성형 가공성이 좋다. 또한 등방성(isotropic)이고, 광학적으로는 300 nm의 두께까지 투명하여 광학 장치를 만드는데 이용될 수 있으며, 내구성이 매우 강한 탄성중합체(elastomer)다. 몰딩 한 PDMS 마스터로 수십 번, 수백 번을 사용해도 무방하다. 이러한 장점을 이용하여 제작된 몰드를 기초로 소자로 제작하였다.

Fig. 4는 PDMS를 이용하여 미세유체 채널과 하이드로겔 챔버, 약물 저장소를 제작하는 제작 공정을 보여주고 있다. 미세유체 채널을 제작하기 위해서 먼저 제작된 몰드는 PDMS와의 원활한 이형을 위해 1시간 동안 진공 챔버에서 실렌(Trichloro (1H, 1H, 2H, 2H-perfluoroctyl) silane - Sigma Aldrich)을 진공 증발 증착 방법으로 코팅을 하였다. PDMS 폴리머와 경화제의 비율을 10 : 1로 혼합한 후 PDMS를 친수성 성분으로 변경하기 위하여 1 wt%의 비율로 계면 활성제인 silwet-L77을 섞은 혼합물을 준비된 몰드 위에 도포한 후, 진공 챔버를 이용하여 혼합과정에서 발생한 기포를 제거하고 85°C에서 3시간 동안 경화시켜 제작하였다.

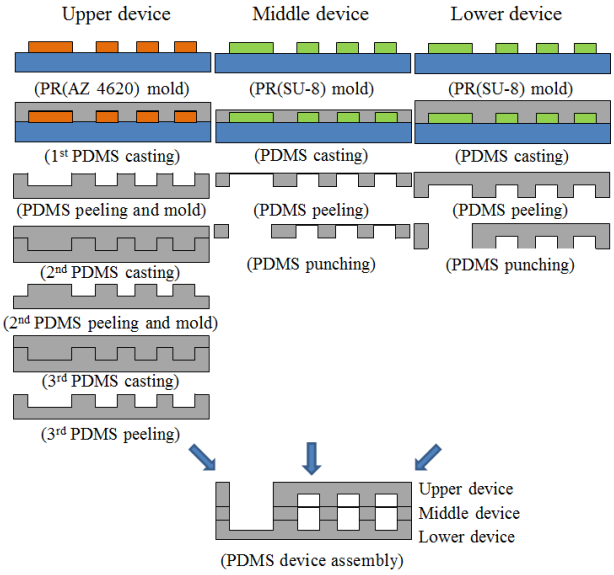


Fig. 4 Fabrication process of time-delay PDMS device and assembly

하이드로겔 챔버는 멤브레인과 같이 제작되는데 멤브레인의 두께가 얇아 실렌 처리만으로는 이형이 어렵다. 때문에 몰드의 표면에 테플론(Teflon AF-77, 3M inc.) 처리를 하였다. 2,000 rpm으로 스핀코팅(spin coating) 하며 FluorinertTM 전자액체(3M FC-770)와 0.03 wt% 희석된 테플론을 얇게 퍼지게 주사하였다. 다음으로 표면 처리된 테플론이 표면의 형상에 영향을 미치지 않게 하기 위하여 4,000 rpm에서 60초 동안 회전시켰다. 표면처리 후에는 155°C의 핫플레이트(hot plate) 위에서 15분 동안 가열하여 남은 전자 액체를 증발시킨 후 175°C 핫플레이트 위에서 15분 동안 가열하여 테플론을 경화시켰다. 그 후 경화제와 PDMS를 10 : 1 혼합한 후에 1 wt%의 비율로 silwet을 섞은 혼합물을 몰드 위에 도포 후 테플론 처리한 글라스웨이퍼로 덮고 압력을 가해 주어 85°C에서 3시간 동안 경화 공정을 수행하였다. 물 주입구와 공기구멍을 마이크로펀치(micropunch)를 이용하여 펀칭(punching) 하였다. 약물 저장소는 위의 미세유체 채널 제작방법과 동일한 방법으로 제작하였다. 하이드로겔은 분말(powder) 형태로 이루어져 있어 다루기가 힘들다. 그래서 PDMS와 파우더 형태의 하이드로겔을 혼

합하여 다루기 쉬운 모형으로 제작을 하였다.

PDMS 폴리머와 경화제의 비율을 10:1로 섞은 혼합물과 하이드로겔을 2 : 1의 무게비로 혼합하였다. 테플론 처리한 틀과 글라스 웨이퍼 사이에 혼합물을 넣고 압력을 가하며 85°C에서 3시간 동안 경화시켰다. 150 μm 높이의 경화물을 제작하였고, 원하는 크기의 마이크로펀치를 이용하여 블랭킹(blanking)하여 하이드로겔 디스크를 제작하였다.

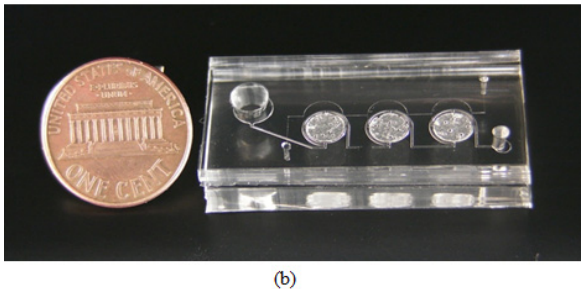
3.2 약물 주입 소자 조립

제작된 미세유체 채널 소자와 하이드로겔 챔버 소자의 접합되는 표면 부분에 O_2-플라즈마(O_2-plasma) 처리를 한 후 블랭킹(blanking)한 하이드로겔 디스크가 들어갈 챔버에 위치한 후에 미세유체 채널과 하이드로겔 챔버와 얼라인(align)을 하여 위치시키고 접합 후 200°C의 핫플레이트에서 1시간 동안 열을 가하여 완전히 접합하였다. 약물 저장소 역시 같은 방법으로 서로 접합될 부분에 플라즈마 처리 후 하이드로겔 챔버와 약물 저장소의 얼라인을 맞추고 200°C의 핫플레이트에서 1시간 동안 열을 가하여 완전히 접합하였다. Fig. 5는 완성된 소자와 하이드로겔 디스크를 보여준다. 그다음 약물 저장소에 주사기 펌프(syringe pump)를 사용하여 5 μl/min의 유량으로 버블이 생기지 않도록 약물을 채워 넣었다.

4. 실 험

하이드로겔 팽창력과 미세유체 채널 기반 소자는 하이드로겔이

(a)



(b)

Fig. 5 Photograph of components of intermittent drug delivery device : (a) Hydrogel disk; (b)Assembly of intermittent drug delivery device

물과 만나 팽창하면서 얇은 탄성 박막을 밀어 올리면서 약물을 주입하게 된다. 그래서 하이드로겔의 팽창력을 실험하고 미세유체 채널에서 시간 지연을 위한 스톱밸브가 작동되는지 실험하였다. 그 후에 두 소자를 결합하여 시간이 지연되며 하이드로겔이 팽창하는지를 실험하였다. 이때 미세유체 채널에서 유체의 유동은 실린지 펌프(syringe pump), 마이크로 펌프(micro pump), 마이크로 버블펌프(miro bubble pump), 일렉트로웨팅 펌프(electrowetting pump) 등과 같이, 외부의 압력이나 힘으로 발생하는 경우가 있지만, 소형화, 간편함, 시간 단축 등이 문제가 되며, 외부 전원을 따로 사용하기에 어려움이 많다. 그래서 미세유체 기반 소자에서는 샘플이 자동적이고 즉각적으로 유체의 이동을 발생시키기 위해 모세관력(capillary force)을 이용하였다. 모세관 현상은 표면이나 계면의 영향으로 인하여 거시적인 유체의 유동이 있는 것을 말하며, 물과 같은 액체가 좁은 관을 젖을 때 생기는 Laplace pressure에 의해 액체가 상승하거나 하강하는 현상이다. 간단한 예를 들어 유리관이 물 또는 수은이 담긴 수조에 담겨있을 때 물의 경우는 접촉각이 90°보다 작으므로 모세관 상승을 일으키고, 수은의 경우는 접촉각이 90° 보다 크게 되어 모세관 하강을 일으킨다. 이때 Young-Laplace 식은 다음과 같다.

$$\triangle P = \frac{2\gamma}{r}\cos\theta \tag{4}$$

$\triangle P$ ($=\rho g h$)는 곡률에 의해 생기는 Laplace pressure, γ는 액체의 표면장력, r은 채널의 지름, θ는 접촉각, ρ는 액체의 밀도, g는 중력 가속도이다. 따라서 마이크로 채널에서 모세관 유동은 접촉각과 압력차로 인해 발생시킬 수가 있다.

4.1 하이드로겔 팽창

하이드로겔은 분말(powder) 형태이며 다루기 어려워 쉽게 다루기 위해 PDMS와 혼합하여 150 μm 높이의 디스크 형태로 만들었다. 하이드로겔 디스크가 물과 만나 팽창을 하는지를 실험하였다. 물을 잘 흡수하고 전달하는 모세관으로 이루어진 크롬 평판을 준비하고 그 위에 제작된 하이드로겔 디스크를 올려놓고 크롬 평판의 한 쪽에 물을 공급하였다. 공급된 물이 하이드로겔 디스크와 만나면서 Fig. 6(a)에서처럼 시간이 흐르면 부피가 팽창하는 것을 알 수 있었다. 하이드로겔 디스크의 팽창 부피는 팽창되는 부피의 단면을 촬영하여 단면 모양이 180° 회전한 것으로 간략화하여 부피를 계산하였다. 하이드로겔 디스크가 최대로 팽창하는데 걸린 시간은 5분이 소요되었다. 하이드로겔 디스크가 물을 흡수할수록 하이드로겔의 높이가 높아지면서 부피가 선형적으로 변하는 것을 확인하였다. Fig. 6(b)를 보면 초기에 2.9 μl 부피의 하이드로겔

디스크는 물을 흡수하여 5분이 흐른 뒤 그 부피는 45 μl로 약 15.5 배의 부피 팽창하는 것을 알 수 있었다.

4.2 하이드로겔을 이용한 탄성 박막 팽창

하이드로겔 디스크가 물과 만나 팽창하는 것을 확인하였다. 이제 하이드로겔 디스크가 PDMS 소자의 챔버에 위치하여 물과 만나 팽창하여 얇은 탄성 박막을 밀어 올리는지를 실험하였다. 실험을 위해 미세 유채 채널이 있는 PDMS 소자와 하이드로겔 디스크가 위치하는 PDMS 소자에 하이드로겔 디스크를 넣고 접합 한 후 미세 유체 채널을 통하여 물을 주입하였다. 미세유채 채널을 통하여 물을 공급받은 하이드로겔 디스크는 Fig. 7(a)과 같이 팽창을 하여 얇은 탄성 박판을 밀어 올리는 것을 확인하였다. 표면의 검은색 점은 박막의 변형을 더욱 쉽게 보기 위하여 박막의 표면에 비드를 올려놓았다. 하이드로겔이 팽창하면서 변형되는 박막의 높이는 박막의 단면을 촬영하여 측정하였다. 팽창되어 밀어올린 부피는 박막이 돔 형태로 가정하여 부피를 계산하였다. Fig. 7(b)를 보면 하나의 하이드로겔 디스크가 얇은 탄성 박막을 밀어 올리는 데 소요된 시간은 약 3분 30초고, 팽창된 박막의 최대 높이는 약 270 μm 이며, 팽창되어 밀어올린 부피는 1.1 μl를 밀어 올렸다. 이것은 하이드로겔 디스크를 팽창 시킨 것보다 1분 30초 더 빠르고, 팽창한 부피는 현저히 줄어든 것을 알 수 있었다. 이것은 하이드로겔 디스크가 팽창을 하면서 얇은 탄성 박막을 밀어 올릴 때 얇은 탄성 박막은 복원하려는 힘이 생성되며 이것은 하이드로겔 디스크의 팽창을 방해하는 요소가 된다. 그 때문에 하이드로겔이 3분 30초 이후 더 이상 팽창하지 않는 것은 하이드로겔 디스크가 얇은 탄성 박막을 최대로 밀어 올린 것임을 알 수 있으며, 그때 부피는 1.1 μl 임을 알 수 있었다.

4.3 시간지연용 미세유체채널

미세유체 채널은 하이드로겔 디스크로 물을 주입하는 역할을 한다. 이때 미세유체 채널의 형상을 변형하여 스톱밸브를 만들어 물 주입 시간을 조절할 수 있도록 하였다. 그래서 스톱밸브에서 유체가 멈추는지와 지연되는 시간을 실험하였다. Fig. 8(a)는 β 값이 180°인 스톱밸브에 유체가 흐르는 모습이다. 이것은 스톱밸브 하나가 유체의 흐름을 약 60초 지연 시키는 효과를 보였다. Fig. 8(b)는 β 값이 135°인 스톱밸브에 유체가 흐르는 모습으로 스톱밸브 하나를 지날 때 유체는 약 40초의 시간 지연이 발생한다는 것을 알 수 있었다. 이 두 형상으로 볼 때 β 의 값이 클수록 시간 지연이 더 많이 된다는 것을 알 수 있었으며, 본 연구에서는 60의 시간지연을 보이는 스톱밸브의 형상을 사용하기로 선정하였다. 또한 시간 지연용 미세유체 채널은 하이드로겔 디스크 사이에 3개씩 배치하여 총 5분 이상의 시간이 지연 되도록 하였다. 하이드로겔 디스크가 팽창을 하여 얇은 탄성 박막을 밀어 올리는 것을 확인할 수 있었고, 미세유체 채널의 스톱 밸브를 통하여 시간 지연을 할 수 있는 것을 확인하였다. 스톱밸브가 없는 미세유체 채널과 여러 개의 하이드로겔 디스크로 이루어진 소자의 순차적인 팽창을 실험하

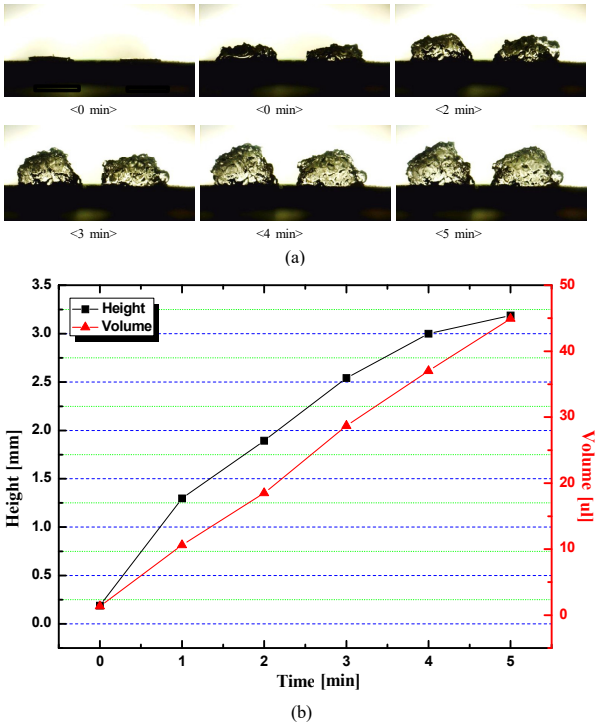


Fig. 6 Experimental result of hydrogel expansion: (a) Sequential image of expansion of hydrogel disk; (b) Hydrogel disk volume change with respect to time

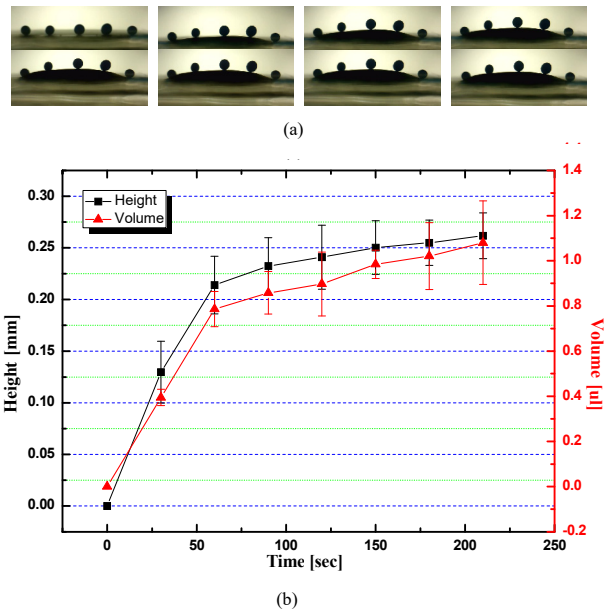


Fig. 7 Experimental result of membrane expansion using hydrogel: (a) Sequential image of membrane expansion; (b) Volume change due to membrane expansion

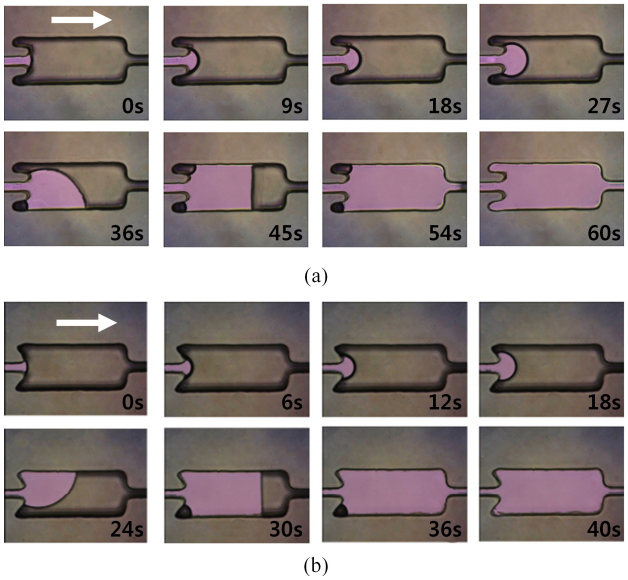


Fig. 8 Experimental result of time-delayed microchannel : (a) Long time stop delay (delayed time = 60 ± 2 sec); (b) Short time stop delay (delayed time = 40 ± 2 sec)

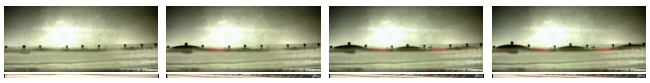


Fig. 9 Experimental result of drug infusion

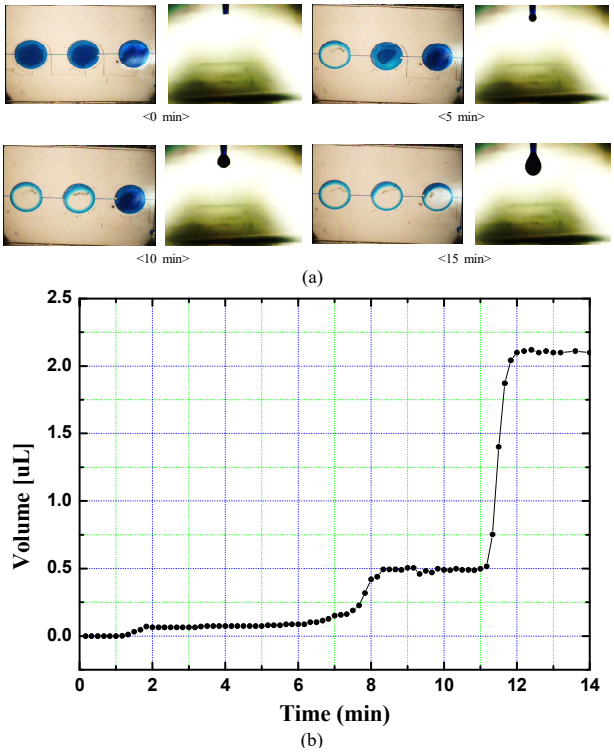


Fig. 10 Experimental result of liquid droplet: (a) Sequential image; (b) Flow rate graph

였다. Fig. 9는 시간 지연 미세유체 채널이 없는 3개의 하이드로겔 디스크로 이루어진 챔버에 물을 주입하여 팽창한 사진이다. 3개로 이루어진 소자는 물이 주입되면서 순차적으로 팽창하는 것을 볼 수 있다. 그러나 시간을 지연하는 부분이 없어서 3개의 챔버의 하이드로겔 디스크가 팽창하는 시간이 약 5분으로 위에서 실험한 하나의 하이드로겔 디스크가 팽창하는 것과 시간의 차이가 없었다. 이는 한 개의 챔버가 팽창하는 동안 물을 주입하는 채널을 통해 물이 다음 챔버로 이동하여 동시에 챔버가 팽창하기 때문에 짧은 시간에 3개의 하이드로겔 디스크 챔버가 모두 팽창을 한 것이다. 때문에 시간 지연용 미세유채 채널이 같이 존재해야 하이드로겔의 동시적인 팽창이 아닌 순차적인 팽창이 가능하다.

4.4 약물 주입 성능 평가

하이드로겔 디스크가 팽창하여 얇은 탄성 박막을 밀어 올리는 것을 확인 후 탄성 박막이 밀어 올려지면서 약물 저장소의 약물을 밖으로 배출시키는 실험을 하였다. Fig. 10은 약물이 저장되어있는 소자를 위에서 시간의 변화에 따라 관찰 한 것으로서 물이 주입되어 하이드로겔 디스크가 팽창하여 얇은 탄성 박막을 밀어 올려 약물 저장소의 약물을 밖으로 밀어내어 배출 시키는 모습을 보여주고 있으며, 챔버의 중앙이 아닌 아래쪽부터 약물이 배출되는 것을 볼 수 있는데 이것은 물의 공급이 챔버의 아래쪽에서 먼저 이루어지므로 중앙이 아닌 아래쪽부터 팽창하는 것을 보여준다. 배출된 후 약물 저장소의 사이드 쪽에 미량의 약물이 남아 있는 것을 확인할 수 있다. 이것은 박막이 약물 저장소의 모서리 부분까지 밀어 올리지 못하기 때문에 나타나는 현상이다. 소자에서 밖으로 배출된 약물의 양은 2.1 μl이며 손실된 약물의 양은 약 3.78 μl이다. 챔버 하나가 팽창하는데 약 3분 30초의 시간이 소요되었으며 다음 챔버가 팽창할 때 까지는 약 1분의 시간 지연이 있는 것을 확인할 수 있었다. 설계한 약물주입 소자는 모든 약물이 주입되는데 16분의 시간이 소요될 것으로 예측했지만 실제적인 실험에서는 약 14분의 시간이 소요되어 2분의 오차가 발생하였다. 이는 시간 지연 미세유체 채널의 시간 지연이 1개의 채널 모형 당 1분으로 가정했지만 총 3개의 채널 모형이 1분의 시간 지연을 갖는 것으로 파악되었다. 이것은 단일 모형으로 실험했을 때 보다 유입되는 물의 압력이 강하여 더 빠른 속도로 시간 지연 채널을 통과하게 되기 때문이다. 이를 해결하기 위해서는 현재 같은 높이로 시간 지연 미세유체 채널이 제작되었지만 단차를 두어 시간 지연 미세유체 채널의 물이 유입되는 통로를 좁게 하면 더욱 긴 시간 동안 시간 지연이 가능할 것으로 판단된다. 또한 약물 주입이 균일한 시간과 양으로 배출되지 않는 것은 약물이 저장되어 있는 챔버의 박막이 변형하며 챔버 용량보다 더 많은 약물을 보유하게 되면서 생기는 것으로 파악되었다. 이는 추후 약물 저장소의 변형이 없으며 하이드로겔 디스크가 충분히 팽창할 수 있는 탄성 박막의 두께를 선정하여 제작하게 되면 해결될 것으로 판단된다.

5. 결 론

본 연구에서는 약물의 반응 시간이 짧고 또한 치료 범위를 넘지 않아 독소가 될 위험을 줄일 수 있도록 하며 경피형 약물 전달 시스템의 효율을 높이기 위해 미세바늘에 약물 주입소자를 결합하여 약물이 확산에 의해서만 주입되는 것이 아닌 압력에 의해서도 약물이 주입될 수 있도록 하는 약물 주입 소자를 제시하였다. 하이드로겔 팽창력과 시간 지연형 미세유체 채널 기반의 약물 주입 소자는 SU-8과 AZ4620을 이용한 리소그래피 공정으로 통해 몰드를 제작하였으며, 제작된 몰드와 silwet-PDMS를 사용한 캐스팅 공정으로 소자를 제작하였다. 하이드로겔은 분말 형태로 다루기 힘들어 PDMS와 혼합하여 하이드로겔 디스크를 만들었다. 하이드로겔 디스크는 물을 공급받아 5분 동안 약 45배의 부피 팽창을 보였다. 또한 하이드로겔 챔버에서 물을 공급받아 얇은 탄성 박막을 밀어 올리는데 3분 30초의 시간이 소요되었으며 1.1 μl의 부피만큼 팽창을 하였다. 시간을 지연하기 위한 미세유체 채널의 스톱밸브는 마이크로채널에서 지나온 영역과 앞으로 지나갈 영역의 사이의 변형된 벽면이 이루는 각도 β를 135°와 180°로 설계하여 실험하였으며 135°의 각을 갖는 스톱밸브는 40±2초의 시간 지연을 보였으며, 180°의 각을 갖는 스톱 밸브는 60±2초의 시잔 지연을 보였다. 여러 개의 하이드로겔 챔버를 갖는 소자의 실험 중 스톱밸브가 존재하지 않을 경우 3개의 챔버가 모두 팽창하는데 5분이 소요되었으며 이것은 첫 번째, 두 번째, 세 번째 챔버가 순차적이 아닌 시간의 지연 없이 물의 공급을 받아 짧은 시간에 세 챔버가 모두 팽창하는 것을 보였다. 소자의 미세유체 채널에 스톱밸브가 존재하는 경우에는 첫 번째 챔버 부터 순차적으로 하이드로겔이 팽창하면서 약물을 밀어냈으며 하나의 챔버가 팽창하는 시간은 4분이 소요되었으며 배출된 약물의 양은 2.1 μl였다. 본 연구에서는 하이드로겔이의 팽창력에 의해 약물이 배출되는지와 스톱밸브를 통한 미세유체 채널에서의 시간 지연을 조절할 수 있는지를 실험적으로 분석하였다. 하이드로겔의 팽창에 의해 약물이 배출되는 것을 확인하였으며, 스톱밸브를 통해 유체의 공급 시간을 조절할 수 있음을 확인하였다.

후 기

본 연구는 2015년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(No. 2015R1A5A1037668)이며, 2019년도 정부(산업통상자원부)의 재원으로 한국산업기술진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임(P0002092, 2019년 산업전문인력역량강화사업).

References

[1] Kim E. J., 2009, Drug Delivery System and Utilization Technology, Biotech Policy Research Center, Republic of Korea.

[2] Herrmann, G., Kim, B. H., 2008, Research Trends and Technology Prospects of Drug Delivery System, Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology, Republic of Korea.

[3] Korean Intellectual Property Office, 2002, 2002 New Technology Trends Survey Report-Drug Delivery System, Korean Intellectual Property Office, Republic of Korea.

[4] Gwon, I. C., 2010, Drug Transfer Technology Using Nanoparticles, News & Information for Chemical Engineers, 28:2 177-182.

[5] Han, S, G., 2008, Development Status and Prospect of Drug Transfer System, Biotech Policy Research Center, Republic of Korea.

[6] Im, K. B., 2010, Technical Trends of Drug Transfer System, News & Information for Chemical Engineers, 25:2 170-170.

[7] Bronaugh, R. L., Maibach, H. I., 1999, Percutaneous Absorption: Drugs Cosmetics-Mechanisms-Methodology, Marcel Dekker, New York.

[8] Touitou, E., 2002, Drug Delivery Across the Skin, Expert Opin. Biol. Ther. 2 723-733.

[9] Barry, B., 2003, A. Williams, Penetration Enhancers, Adv. Drug Deliv. Rev. 56 603-618.

[10] Cevc, G., 2004, Lipid Vesicles and Other Colloids as Drug Carriers on the Skin, Adv. Drug Deliv. Rev., 56 675-711.

[11] Kalia, R. Y., 2005, Guy, Iontophoresis, Adv. Drug Deliv. Rev., (in press).

[12] Preat, V., Vanbever, R., 2004, Skin Electroporation for Transdermal and Topical Delivery, Adv. Drug Deliv. Rev., 56 659-674.

[13] Kang, G. S., Kim, M. J., Kim, M. S., Lee, H. B., 2007, Recent Advances in Microneedles for Transdermal Delivery Systems, Theories and Applications of Chem. Eng., 13:2 2602.

[14] Doukas, A., 2004, Transdermal Delivery with a Pressure Wave, Adv. Drug Deliv. Rev., 56 559-579.

[15] Mitragotri, S., Kost, J., 2004, Low-Frequency Sonophoresis: a Review, Adv. Drug Deliv. Rev., 56 589-601.

[16] Prausnitz, M. R., 2004, Microneedles for Transdermal Drug Delivery, Advanced Drug Delivery Reviews., 56 581-587.

[17] Wijaya, M., Davis, S. P., Holiday, N. R., Wang, J., Gill, H. S., Prausnitz, M. R., 2005, Transdermal Delivery of Insulin Using Microneedles in Vivo, Pharmaceutical Research., 21:6 947-952.

[18] Jing, J., Francis, E. H., Tay, Jianmin, M., Ciprian, I., 2006, Microfabricated Microneedle with Porous Tip for Drug Delivery, J.

Micromech. Microeng., 16:5 958-964.

[19] Bal, S. M., Caussina, J., Pavel, S., Bouwstra, J. A., 2008, In Vivo Assessment of Safety of Microneedle Arrays in Human Skin, European Journal of Pharmaceutical Sciences., 35:3 193-202.

[20] Paik, S. J., Kim, S. H., Wang, P. C., Wester, B. A., Allen, A. G., 2010, Dissolvable-Tipped, Drug-Reservoir Interated Microneedle Array for Transdermal Drug Delivery, 2010 IEEE 23rd International Conference., 312-315.

[21] Escobar-Chávez, J. J., Bonilla-Martínez, D., Villegas-González, M.A., Molina-Trinidad, E., Casas-Alancaster N., Revilla-V, L. A., 2010, Microneedles: A Valuable Physical Enhancer to Increase Transdermal Drug Delivery, The Journal of Clinical Pharmacology., 51:7 964-977.

[22] Bodhale, D. W., Nisar, A., Afzulpurkar, N., 2010, Structural and Microfluidic Analysis of Hollow Side-Open Polymeric Microneedles for Transdermal Drug Delivery Applications, Microfluid Nanofluid., 8:3 373-392.

[23] Henry, S., Mcallister, D. V., Allen, M.G., Prausnitz, M. R., 1998, Microfabricated Microneedles: A Novel Approach to Transdermal Drug Delivery, Journal of Pharmaceutical Sciences., 87:8 922-925.

[24] Nuxoll, E. E., Siegel, R. A., 2009, BioMEMS Devices for Drug Delivery, IEEE engineering in medicine and biology magazine., 28:1 31-39.

[25] Parka, J. H., Allenb, M. G., Prausnitz, M. R., 2005, Biodegradable Polymer Microneedles: Fabrication, Mechanics and Transdermal Drug Delivery, Journal of Controlled Release., 104:1 51-66.

[26] Martanto, W., Moore, J. S., Couse, T., and Prausnitz, M. R., 2006, Mechanism of Fluid Infusion During Microneedle Insertion and Retraction, Journal of Controlled Release., 112:3 357-361.

[27] Lee, J. W., Park, J. H., Prausnitz, M. R., 2008, Dissolving Microneedles for Transdermal Drug Delivery, Biomaterials., 29:13 2113-2124.

[28] Sullivan, S. P., Murthy, N., Prausnitz, M. R., 2008, Minimally Invasive Protein Delivery with Rapidly Dissolving Polymer Microneedles, Adv. Mater., 20:5 933-938.

[29] Sullivan, S.P., Koutsonanos, D. G., Martin, M. P., Lee, J. W., Zarnitsyn, V., Choi, S. O., Murthy, N., Compans, R. W., Skountzou, I., Prausnitz, M. R., 2010, Dissolving Polymer Microneedle Patches for Influenza Vaccination, Nature Medicine., 16:8 915.

[30] Kim, M. Y., Jung, B. Y., Park, J. H., 2012, Hydrogel Swelling as a Trigger to Release Biodegradable Polymer Microneedles in Skin, Biomaterials., 33:2 668-678.

[31] Chu, L. Y., Choi, S. O., Prausnitz, M. R., 2010, Fabrication of Dissolving Polymer Microneedles for Controlled Drug Encapsulation and Delivery: Bubble and Pedestal Microneedle Designs, Journal of Phaharmaceutical Sciences., 99:10 4428-4238.

[32] Chen, B., Wei, J., Iliescu, C., 2010, Sonophoretic Enhanced Microneedles Array (SEMA)—Improving the Efficiency of Transdermal Drug Delivery, Sensors and Actuators B., 145:1 54-60.

[33] McAllister, D. V., Allen, M. G., Prausnitz, M. R., 2002, Microfabricated Microneedles for Gene and Grug Delivery, Annu. Rev. Biomed. En., 2:1 289-313.

[34] Andersson. H., Wijngaart, W., Griss, P., Niklaus, F., Stemme, G., 2001, Hydrophobic Valves of Plasma Deposited Octafluorocy-clobutane in Drie Channels, Sens Actuators B., 75:1-2 136-141.

[35] Lu, C. M., Xie, Y. B., Yang, Y., Cheng, M. M. C., Koh, C. G., Bai, Y. L., Lee, L. J., 2007, New Valve and Bonding Designs for Microfluidic Biochipscontaining Proteins, Analytical Chem., 79:3 994-1001.

[36] Stemme, E., Stemme, G., 1993, A Valveless Diffuser/Nnozzle-Based Fluid Pump, Sens Actuators A Phys., 39:2 159-167.

[37] Beebe, D. J., Moore, J. S., Bauer, J. M., Yu, Q., Liu, R. H., Devadoss, C., Jo, B., 2000, Functional Hydrogel Structures for Autonomous Flowcontrol Inside Microfluidic Channels, Nature., 404:6778 588-590.

[38] Man, P. F., Mastrangelo, C. H., Burns, M. A., Burk, D. T.. 1998, Microfabricated Capillarity-Driven Stop Valve and Sample Injector., In: Proceedings of the Eleventh Annual International Workshop on Micro Electro Mechanical Systems. An Investigation of Micro Structures, Sensors, Actuators, Machines and Systems., 45-50.

[39] Leu, T. S., Chang, P. Y., 2004, Pressure Barrier of Capillary Stop Valves in Micro Sample Separators, Sens Actuators A Phys., 115:2-3 508-515.

[40] Siljegovic, V., Milicevic, N., and Griss, P., 2005, Passive, Programmable Flow Control in Capillary Force Driven Microfluidic Networks, In the 13th International Conference on Solid-State Sensors. Actuators and Microsystems. Digest of Technical Papers., 2 1565-1568.

[41] Cho, H., Kim, H. Y., Kang, J. Y., Kim, T. S., 2007, How the Capillary Burst Microvalve Works, J Colloid Interface Sci., 306:2 379-385.

[42] Chen, J. M., Huang, P. C., Lin, M. G. 2005, Analysis and Experiment of Capillary Valves for Microfluidics on a Rotating Disk., Microfluid Nanofluid Microfluidics and Nanofluidics., 4:5 427-437.