

총 설

액적 기반의 미세유체 시스템의 현황

정재훈 · 이창수[†]

충남대학교 화학공학과
305-764 대전시 유성구 궁동 220
(2010년 4월 16일 접수, 2010년 6월 14일 채택)

Droplet Based Microfluidic System

Jae-Hoon Jung and Chang-Soo Lee[†]

Department of Chemical Engineering, Chungnam National University, 220 Gung-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea
(Received 16 April 2010; accepted 14 June 2010)

요 약

최근 액적 기반의 미세유체 시스템은 물리, 화학, 생물학등의 기초과학과 재료과학 분야까지 매우 폭넓게 활용되고 각광받고 있는 기술분야이다. 본 총설은 액적기반 미세유체 시스템의 미세유체 반응기 제작 기술, 액적 형성 원리, 액적 혼합 및 제어, 그리고 새로운 기능성 재료의 합성등의 폭넓은 응용분야에 관해 자세하게 소개하고자 한다. 더불어 액적기반 미세유체 시스템의 가장 큰 장점인 입자의 크기 조절 방법, 형태, 모양 및 구조의 제어 기술에 관해 논의하고자 한다.

Abstract – Recently, droplet-based microfluidic systems are widely used in various areas ranging from fundamental science including chemistry, biology, and physics to material science and engineering. This article reviews recent development in the droplet based microfluidic system from basic fabrication of tiny device, principle of droplet formation, merging, mixing, control of droplets, and application for the synthesis of novel functional materials. We discuss strong advantages of the droplet based microfluidics in point of control of particle size, morphologies, shapes, and structures.

Key words: Microfluidics, Droplets, Particles, Microfiber, Bioassay

1. 서 론

미세유체 시스템(microfluidic system)을 이용해서 얻을 수 있는 장점으로는 소량의 시약만을 사용, 반응시간의 단축, 다양한 조건의 실험을 하나의 칩에서 한번에 수행함으로써 high-throughput screening 이 가능하다는 점 등이 있다. 미세유체 시스템이 가지는 이러한 장점들로 인해, 지난 십 수년간 마이크로 스케일에서의 유체의 흐름에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다[1,2]. 이런 연구는 point-of-care 시스템을 위한 진단용 칩[3], 유기합성[4], 세포배양[5], 마이크로 반응기[6] 등, 생물학에서부터 고분자, 화학 등에 이르기까지 다양한 분야에 걸쳐 있다.

전통적인 미세유체 시스템에서의 유체의 흐름은 매우 낮은 레이놀즈수(Reynolds number)로 인해 기본적으로 층류(laminar flow) 형태를 띠게 된다. 연속흐름(continous-flow) 기반의 미세유체 시스템은 이런 현상을 이용해서 부분적인 온도 제어[7], 세포실험을 위한 칩 내 시약의 농도 구배[8] 등의 다양한 마이크로 환경을 조성해 줄 수 있다. 다양한 미세유체 시스템에서 나노리터 스케일의 유체의 물

리적 특성에 관한 리뷰가 2005년도에 소개된 바 있다[9]. 연속흐름 기반 시스템을 사용하면 이렇게 유체 흐름의 정교한 제어가 가능하지만, 수행하는 실험의 수가 늘어남에 따라 장치의 크기도 거의 선형적으로 증가를 하게 되기 때문에 장치의 스케일링-업(scaling-up)에 한계를 가지게 된다. 또한, 이러한 층류 흐름 특성으로 인해 칩 내의 유체의 빠른 혼합에는 어려움이 있었다.

반면, 서로 섞이지 않는 두 유체를 이용해 펌프로부터 나노리터 스케일의 부피로 나누어지는 액적 기반의 미세유체 시스템을 이용하면 이러한 문제를 해결할 수 있다. 장치의 크기를 늘리지 않고도 다양한 실험을 하나의 칩에서 수행할 수 있게 된다. 칩 내부에서 전단력(shear force) 등의 외부 힘으로 인해 형성된 액적은 매우 균일한 크기를 가지며, 그 크기는 넓은 범위에서 제어가 가능하다(직경 1~100 μm). 마이크로 스케일에서의 높은 표면적 대 부피비로 인해 물질전달 및 열 전달에 걸리는 시간과 두 물질간의 확산에 필요한 거리가 획기적으로 줄어들게 되고, 이러한 특성으로 인해 칩 내에서의 매우 빠른 반응이 가능해 진다.

액적 기반의 미세유체 시스템은 또한 각각의 액적에 대한 개별적인 제어가 가능하다. 칩 내에서 형성된 매우 균일한 크기 분포를 가지는 액적은 그 각각이 하나의 마이크로 반응기로서 이동, 혼합, 분

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: rhadum@cnu.ac.kr

석 등에 이용이 될 수 있다[10,11]. 또한, 비교적 짧은 시간 안에 서로 독립된 다수의 마이크로 반응기를 형성시킬 수 있기 때문에 high-throughput screening 등의 응용에 있어 기존의 연속 반응기에 비해 유리하다.

본 총설에서는 2000년대 이후 활발히 발표되었던 다양한 형태의 미세유체 시스템을 이용한 액적의 형성과 제어 방법, 그리고 이를 이용한 응용 분야들에 대해 알아보려고 한다.

2. 미세유체 장치

미세유체 장치를 만드는데 사용되는 재료와 액적 형성에 사용된 유체의 종류는 미세유체 시스템을 이용한 액적 형성에 영향을 주는 중요한 변수이다. 초기의 미세유체 장치들은 유리[12]와 실리콘[13] 등을 이용한 MEMS(Microelectromechanical Systems) 기술을 이용해 만들어졌다. 이러한 유리나 실리콘 기반의 미세유체 시스템 장치들은 우수한 기계적 강도를 지니고 있지만, 장치의 제작 공정이 복잡하고 비용이 많이 든다는 단점을 가지고 있다.

그 이후, 생명공학을 포함한 다양한 분야로 미세유체 기술이 적용됨에 따라 유리나 실리콘과 같은 무기재료가 아니라 poly(dimethyl)siloxane(PDMS), polymethylmethacrylate (PMMA) 등과 같은 고분자 재료가 사용되기 시작하였다[14]. 이러한 고분자를 이용해 제작된 미세유체 시스템 장치는 값이 저렴해 일회용으로 사용할 수 있어 생물학 실험에 응용할 경우 필요한 멸균과정을 생략할 수 있고, 비교적 탄성을 자유롭게 조절할 수 있으며[15], 소프트리소그래피(softlithography)[16] 공정을 통해 대량 생산이 가능하다.

미세유체 시스템을 만드는데 사용이 되는 가장 대표적인 재료인 PDMS는 상대적으로 저렴한 가격, 소프트리소그래피를 통한 가공성, 기체 투과성, 높은 투명도 등의 다양한 장점을 가지고 있는 반면, 다양한 유기용매(organic solvent)에 의해 swelling 혹은 변형되는 특성을 가지고 있어 실험에 사용할 수 있는 시약의 종류가 제한된다는 단점을 가지고 있다. 이러한 단점 극복을 위해 최근에는 PDMS의 재료적 장점을 그대로 가지면서 유기용매에 내구성을 가지는 세라믹 재료를 sol-gel 방법을 이용해 PDMS 칩의 채널 벽면에 코

팅하는 등의 기술도 보고된 바 있다[17]. Fig. 1에 다양한 재료를 이용해 만들어진 미세유체 시스템 장치가 나타나 있다.

3. 미세유체 시스템을 이용한 액적 형성

마이크로 스케일의 액적 또는 입자는 약물전달 시스템(drug delivery system), 바이오센서 등의 분야에 다양하게 활용될 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 그 입자의 화학적, 생물학적 성질은 그 크기와 형태에 모두 영향을 받기 때문에 정확한 부피와 조성 조건에서 액적을 형성시키는 것이 매우 중요하다. 하지만 그 동안의 전통적인 액적 및 입자 형성 방법은 매우 넓은 사이즈 분포를 가지는 액적 및 입자가 형성된다는 단점을 가지고 있다[18]. 반면, 미세유체 기술을 이용하게 되면 1% 이하로 매우 좁은 사이즈 분포를 가지는 액적 형성이 가능하다[19].

소프트리소그래피 공정을 통해 만든 액적 기반의 미세유체 시스템 장치는 채널의 구조적인 차이에 따라 크게 T-junction, flow-focusing, 마이크로밸브를 이용한 칩으로 나뉘어 진다. 또한, 마이크로 스케일의 채널에서 액적을 형성함에 있어 매우 중요한 요소 중 하나는 채널의 표면성질(surface property)인데, PDMS가 기본적으로 가지고 있는 소수성(hydrophobic) 성질로 인해 소수성 액적을 형성시키기 위해서는 별도로 PDMS의 표면을 개질하는 과정이 필요하다.

그 외에, 소프트 리소그래피 공정을 사용하지 않고, 유리모세관(glass capillary)을 이용해 만든 칩으로 co-flowing stream을 만들어 액적을 형성시키는 방법도 이용이 되고 있다. 이 방법은 소프트리소그래피 공정에 비해 비교적 제작과정이 복잡하다는 단점이 있지만, 분산상이 주 채널의 표면에 닿지 않고 주입이 되기 때문에 채널의 표면성질에 구애 받지 않고 소수성 혹은 친수성의 액적을 자유로이 형성하는 것이 가능하다. 또한 칩 제작에 사용된 재료의 특성으로 인해 PDMS 기반의 장치와 달리 다양한 유기용매를 제약 없이 이용할 수 있다는 장점 또한 가지고 있다.

미세유체 시스템 장치를 이용해 액적을 형성하는 가장 대표적인 방법은 물과 기름과 같이 서로 섞이지 않는 두 종류의 유체를 서로 다른 주입구를 통해 미세유체 시스템 장치의 내부에 위치하는 마이크로 채널로 주입을 하고 두 채널의 교차하는 지점에서 만나게 하는 방법이다. 서로 섞이지 않는 두 유체 간의 높은 계면장력에 의해 상대적으로 채널 표면에 대한 높은 젖음성(wetability)을 가지고 있는 유체는 연속상으로서 채널벽면을 타고 흐르게 되고, 상대적으로 낮은 젖음성을 가진 유체는 액적을 형성한 후 연속상의 흐름에 따라 채널을 이동하게 된다. 미세유체 시스템을 이용한 다양한 액적형성 방법에 관한 리뷰가 2007년도에 소개가 된 바 있다[20].

이와 유사한 방법으로 액체-액체뿐만 아니라 미세유체 시스템 장치를 이용한 기체-액체 액적 시스템에 관한 연구도 진행이 되어졌다[21,22]. 이 외에도 점성력, 계면화학, 채널의 구조 역시 미세유체 시스템 장치를 이용한 액적 형성에 중요한 역할을 하게 된다[23,24].

3-1. T-junction

T-junction을 이용한 칩에서는 T자 형태의 서로 수직으로 접해 있는 채널 접합부(T-junction)에서 서로 섞이지 않는 연속상(continuous phase)과 분산상(dispersed phase)이 각각의 inlet으로 주입이 되어 만나 두 상의 경계면이 생기게 된다. 연속상과 분산상을 계속해서 주입함에 따라 분산상의 경계면의 가장 앞부분은 주 채널로 들어가게 되고, 연

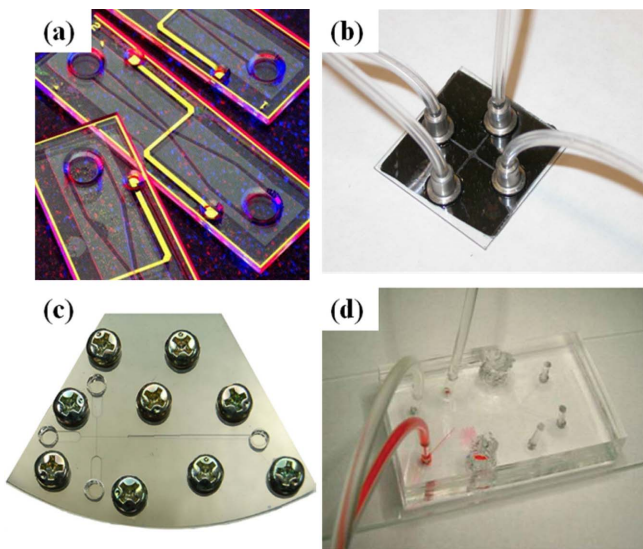


Fig. 1. Photographs of microfluidic devices made from various materials. (a)glass[52] (b)silicon[53] (c)PMMA[54] (d)PDMS[37].

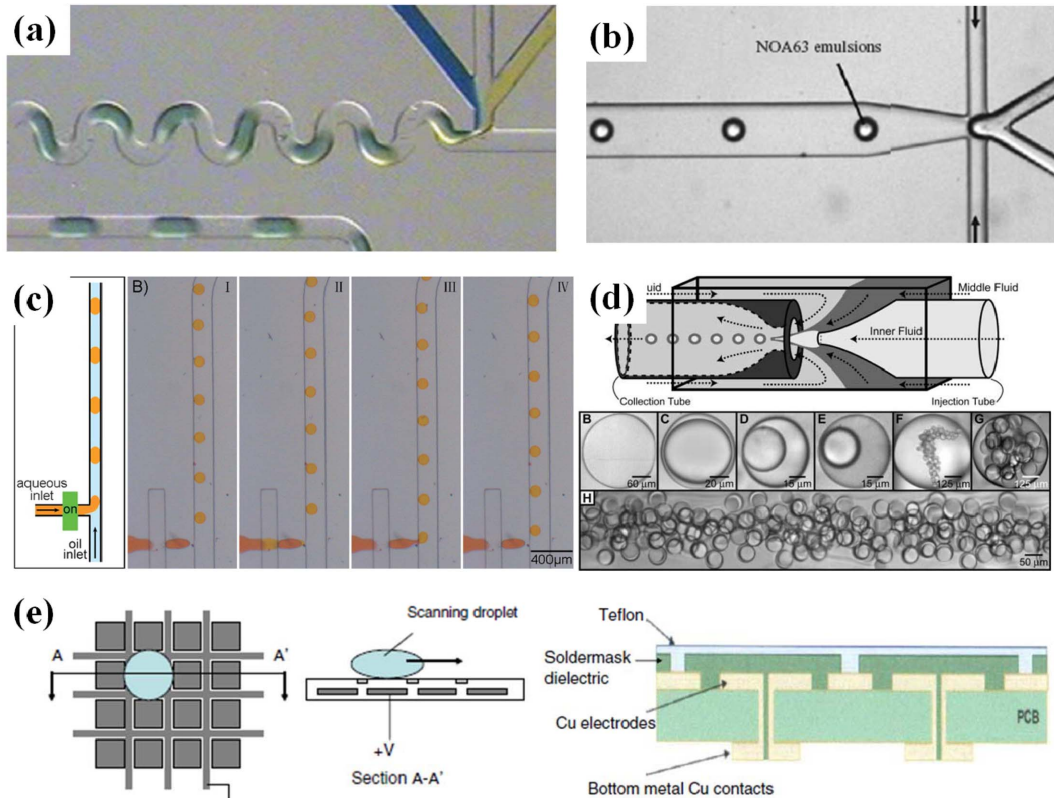


Fig. 2. Various methods for generation of emulsions in microchannel (a)T-junction[37] (b)Flow-focusing[43] (c)Microvalve[29] (d)Co-flowing stream using capillary device[12] (e)Digital microfluidics[11].

속상에 의해 형성된 전단력(shear force)에 의해 채널 접합부에는 순차적인 압력 구배(pressure gradient)가 형성된다. 이에 의해 T-junction에 위치하고 있는 분산상의 목 부분은 점차 가늘어지다가 결국 연속상에 의해 완전히 끊어지게 되고, 이렇게 끊어져 형성된 액적은 연속상의 흐름을 따라 미세유체 시스템 장치의 주 채널을 따라 이동하게 된다. 이런 과정이 두 상의 연속적인 주입에 의해 반복적으로 일어나 균일한 액적이 연속적으로 형성된다[25](Fig. 2a). 이때 형성되는 액적의 크기는 칩으로 주입해 주는 두 유체의 유속, 채널의 크기, 두 상간의 계면장력(interfacial tension) 등의 다양한 변수들을 제어함으로써 조절이 가능하다. 액적 형성에 영향을 주는 변수들과 T-junction을 이용한 액적 형성 메커니즘에 대해 2006년에 구체적으로 보고된 바 있다[26].

3-2. Flow-focusing

Flow-focusing 방법을 이용한 칩에서는 분산상과 연속상이 미세유체 시스템 장치의 각 주입구 채널의 접합부에서 만나게 되고, 대칭적으로 존재하는 연속상의 주입 채널로부터 발생하는 전단력을 통해 보다 더 안정적이고 조절이 잘 된 액적을 얻을 수 있다(Fig. 2b). Flow-focusing에서 좀 더 변형된 형태로는 shear-focusing 방법이 있다. 이 방법은 미세유체 시스템 장치의 각 채널의 접합점에 위치한 노즐(nozzle)을 통해 유체를 통과시켜 전단력을 더욱 집중하는데 그 특징이 있고[27,28], 이 노즐을 통해 분산상의 유체 흐름으로부터 균일한 액적이 형성되어 연속상으로 떨어져 나온다. 형성되는 액적의 크기 및 액적 형성 빈도는 연속상과 분산상의 유속에 의해 조절될 수 있다.

T-junction 및 flow-focusing 방법 모두 유체의 전단에 기초를 두고 있기 때문에, 두 방법을 이용한 액적의 형성은 서로 유사한 변수에 의해 영향을 받게 된다. 채널의 구조, 유속, 유체의 점도 등은 액적 형성 및 제어에 큰 영향을 주는 변수이다.

3-3. 마이크로밸브

비록 유체의 연속 흐름을 이용한 미세유체 시스템 장치는 마이크로 스케일의 유체에서 가질 수 있는 다양한 장점들로 인해 여러 분야에 이용이 되고 있지만, 일부 화학, 생물학적인 응용을 위해서는 보다 더 정교한 유체의 부피 및 공정 제어가 필요하다. 미세유체칩 내부 유체의 정교한 흐름 제어를 위해 마이크로밸브 시스템은 칩 내의 원하는 위치에 마이크로밸브를 위치시켜 줌으로써 채널로 흐르는 유체의 흐름과 방향을 자유자재로 조절할 수 있다는 장점이 있다. 이런 장점으로 인해, 마이크로밸브 시스템은 미세유체 시스템 장치를 이용한 다단계 화학반응[6] 등의 연구에 주로 이용이 되어져 왔다. 최근에는 이런 마이크로밸브 시스템을 이용해 액적을 형성하는 연구들이 보고가 되고 있다[29](Fig. 2c). 액적이 형성되는 기본 원리는 T-junction이나 flow-focusing 방법과 동일하게 서로 섞이지 않는 분산상과 연속상을 이용해서 채널로 주입하고, 두 유체가 주입된 채널을 채널의 접합부에서 만나도록 만들어 주게 된다. 다만, 위의 두 방법들과의 차이점은 분산상이 연속적인 흐름으로 접합부에 주입이 되는 것이 아니라 분산상이 주 채널로 유입이 되는 junction 부분에 마이크로밸브를 위치시키고, 마이크로밸브를 열고 닫는 시간과 그 빈도를 제어하게 되면 주 채널에 형성되는 액적의 크기와 빈도 수를 실시간으로 조절할 수 있다. 그렇기 때문에 이 방법은 기존의 T-

junction이나 flow-focusing 방법에 비해 각각의 단일 액적에 대한 실시간 제어가 보다 용이하다.

3-4. Co-flowing stream

Co-flowing stream을 형성하기 위한 손쉬운 방법으로는 유리모세관(glass capillary)을 이용하는 방법이 있다. 이는 수백 마이크로미터 스케일의 직경을 갖는 유리 모세관에 그보다 더욱 작은 직경을 갖는 모세관 니들(capillary needle)을 삽입해 줌으로써 제작이 된다[12]. 분산상은 모세관 니들의 작은 orifice를 통해 주입이 되고, 연속상은 바깥쪽 유리모세관을 통해 주입이 된다. Orifice 부분을 통해 분산상 및 연속상은 전단력을 받게되고, 이렇게 형성된 액적은 연속상의 흐름을 따라 흐르게 된다. 이때, 분산상은 orifice를 통해 주 채널로 들어감과 동시에 연속상과 접하여 액적을 형성하기 때문에 주 채널의 표면과 닿지 않는다(Fig. 2d). 때문에 Co-flowing stream을 이용하게 되면 앞서의 다른 방법들과 달리 채널의 표면성질에 크게 영향을 받지 않고 동일한 미세유체 시스템 장치를 통해 친수성 혹은 소수성의 액적을 만드는 것이 가능하다. 또한, 여러 개의 유리모세관을 직렬로 연결함으로써, 단일 액적뿐 아니라 이중 혹은 다중 액적을 손쉽게 형성할 수 있다는 장점 또한 가지고 있다.

3-4. Digital microfluidics

Digital microfluidics는 electrowetting 기술을 이용해 전극 위의 액적의 위치나 움직임을 제어하는 기술이다. 유체의 제어를 위해 펌프나 밸브 등의 기계적인 장치를 이용하는 앞의 기술들과는 달리, digital microfluidics를 이용하면 순수한 전기장에 의해서 액적의 생성, 이동, 혼합 등의 제어가 가능하며, 별도의 연속상과 채널을 필요로 하지 않는다. 하지만 전극이 포함된 칩의 제작이 다른 방법들에 비해 상대적으로 복잡하며, 전극이 위치한 액적의 바닥면과 윗면을 제외한 나머지 부분은 공기 중에 노출이 되어 있기 때문에 시간 경과에 따라 액적을 이루는 유체가 evaporation된다는 단점을 가지고 있다. 2007년 발표된 리뷰 논문을 통해 digital microfluidics를 이용한 액적의 형성, 제어 및 응용에 대해 자세히 알아 볼 수 있다[11].

4. 액적 제어

액적 기반의 미세유체 시스템에 대한 관심이 높아지면서 칩 내에서의 액적의 형성뿐만 아니라 액적의 분할, 융합 등 미세유체 시스템 내에서의 액적의 다양한 제어 기술이 개발되었다.

4-1. 액적 분할

연속흐름 기반 미세유체 시스템과 비교했을 때, 액적 기반 미세유체 시스템이 가지는 장점으로는 높은 처리량(high-throughput), 확장성(scalability), 병렬 실험(parallel experiments)을 통한 시간 및 노동의 절약 등이 있다. 미세유체 시스템 장치를 이용해 형성된 각각의 액적은 각기 다른 반응을 수행할 수 있는 하나의 마이크로 반응기의 역할을 하게 된다. 이때, 미세유체 시스템 장치를 통해 형성된 액적을 두개 혹은 그 이상으로 분할하게 되면 동일한 시간동안 하나의 장치에서 형성할 수 있는 액적의 수를 손쉽게 늘릴 수 있어서 실험 목적을 위한 장치의 처리능력을 올려 줄 수 있다. 그러므로 형성된 액적의 분할은 액적 기반의 미세유체 시스템에서 매우 중요한 기술이라고 할 수 있다. 또한, 이미 형성된 액적 내부의 시약의 농도를 조

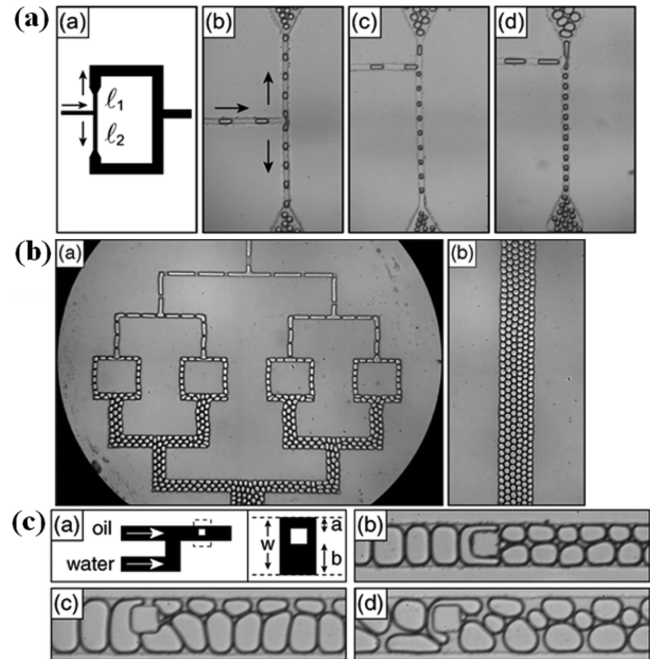


Fig. 3. Various methods for droplet fission[31] (a)T-junction (b)branched channel (c)channel obstructions.

절하는데 액적 분할 기술이 이용될 수 있다[28]. 미세유체 시스템에서 액적을 분할하는 가장 대표적인 방법은 돌로 갈라진 T-junction[28], 가지가 있는 채널[30], 그리고 채널 내의 장애물[31] 등 채널의 구조를 이용하는 방법이다(Fig. 3a-c). 액적의 분할은 연속상의 유속과 저항에 의해 조절될 수 있는데, 두 개로 갈라진 junction 부분에서 액적의 양쪽에 걸리는 유체의 저항이 같으면 액적은 같은 크기의 두 개의 액적으로 나뉘어 지게 되고, T-junction을 경계로 갈라진 두 개의 채널의 길이, 넓이 등의 변수를 조절함으로써 양쪽 채널의 저항을 달리 해 주면 서로 다른 크기로 액적을 분할할 수 있다(Fig. 3a). 두 갈래로 나뉘어 지는 여러 개의 가지 채널을 연속적으로 배치함으로써 최초 형성된 하나의 액적을 채널의 구조를 이용해 수십개의 액적으로 나누는 기술도 소개된 바 있다(Fig. 3b) [28]. 미세유체 시스템 장치를 이용해 형성된 액적은 가지로 갈라진 채널뿐 아니라 주 채널 내에 위치한 장애물에 의해서도 두 개, 혹은 그 이상의 액적으로 나뉘어 질 수 있다. 이 경우에는 장애물의 위치와 모양, 수에 따라 나뉘어지는 액적의 크기 및 숫자가 결정이 된다(Fig. 3c).

4-2. 액적 융합

미세유체 시스템 장치를 이용해 형성한 액적을 채널 내에서 융합하는 기술은 마이크로 스케일의 입자 제조, 동역학 연구, 화학합성, 생체분자 합성 등 여러 분야에 걸쳐 응용이 될 수 있기 때문에 매우 중요한 의미를 가지고 있다. 이들 응용분야 중, 일부 반응에서는 각각의 액적을 융합을 원하는 시점 이전까지는 서로 완전히 분리시켜 놓는 것이 중요하다. 왜냐하면 액적의 융합이 원치 않는 시점에 일어날 경우에는 신뢰할 수 없는 결과를 얻거나 변형된 모양의 입자를 얻을 가능성이 크기 때문이다. 미세유체 시스템 장치의 채널 구조를 조절함으로써 액적의 융합을 조절하는 방법이 많이 이용되고 있다(Fig. 4). 이러한 액적의 융합 방법은 빠른 유속 조건 하에서 융합하고자 하는 각 액적의 생성 빈도수에 의존하는데, 생성되는 액적의 빈

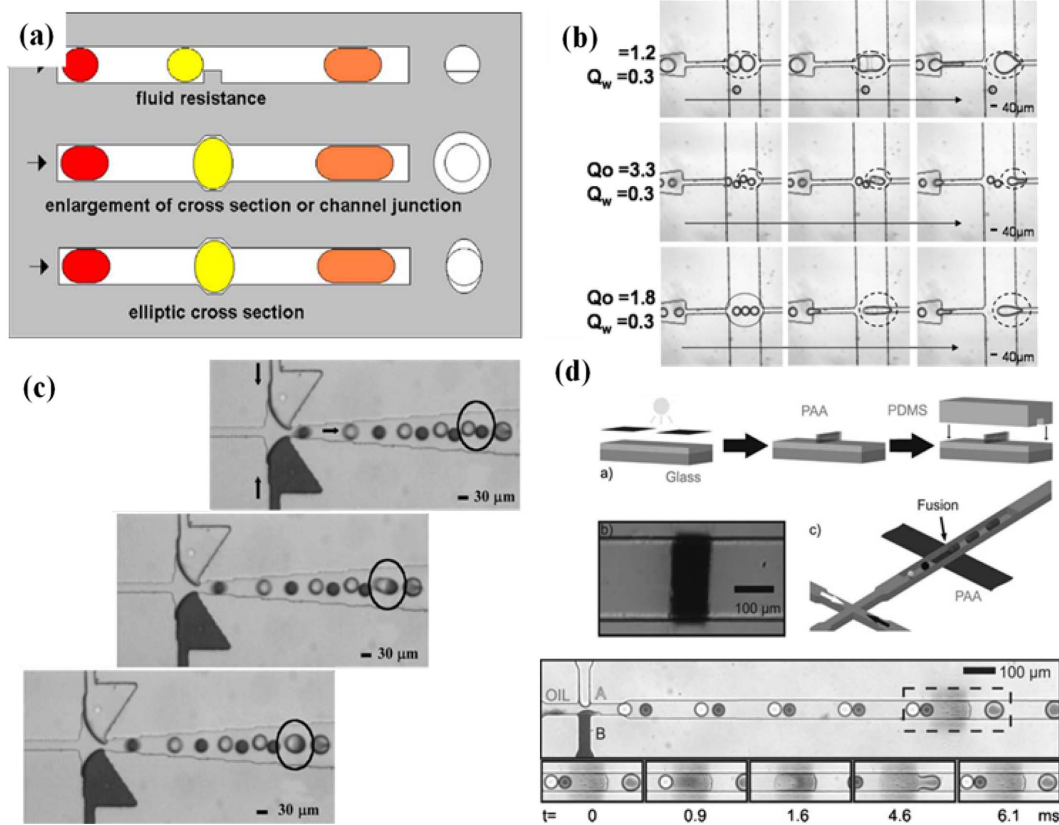


Fig. 4. Various methods for droplet fusion (a)Channel obstructions [33] (b)expansion channel[28] (c)fusion of different type of droplets[34] (d)hydrophilic patch in microchannel[35].

도수는 분산상과 연속상의 유속과 채널의 구조를 통해 조절이 가능하다[32]. 만약 두 액적이 형성되는 빈도가 잘 일치된다면, 채널의 접합부에서 액적의 융합이 일어나게 된다.

채널의 구조를 이용한 액적 융합 방법 중 하나는 채널의 저항을 증가시킬만큼 크면서, 동시에 융합된 액적이 통과하기에 충분한 크기를 갖는 장애물을 채널 내부에 만들어 주는 방법이다[33](Fig. 4a). 또 다른 방법으로는 미세유체 시스템 장치를 이용해 액적을 형성 후, 채널의 폭이 넓어지는 구간을 만들어 줌으로써 세 개 혹은 그 이상의 액적을 한번에 융합하는 기술이 있다[28](Fig. 4b). 같은 종류의 액적 외에도 미세유체 시스템 장치의 junction 부분에서 서로 다른 두 종류의 액적을 교대로 형성을 하고 이를 다시 메인 채널의 확장을 이용하여 융합, 그 결과물로 cadmium selenide (CdS) 나노입자를 얻은 방법도 보고가 된 바 있다[34](Fig. 4c). 채널의 구조를 이용하는 방법 이외에 또 다른 방법으로는 채널의 표면성질을 이용하는 방법이 있다[35](Fig. 3d).

우선, 전체적으로 소수성의 표면성질을 갖는 주 채널의 일부분에 표면개질을 통해 친수성 패치(patch)를 형성해 주고, junction 부분에서 교대로 두 종류의 친수성 액적을 형성해 준다. 형성된 액적은 주 채널을 지나 주 채널 표면의 친수성 패치 부분에서 채널 벽면에 닿으면서 친수성 패치에 대해 상대적으로 높은 젖음성으로 인해 일정 시간 머물러 있게 된다. 뒤이어 오는 다른 종류의 액적도 동일한 원리로 친수성 패치 부분에 머무르게 되고, 결과적으로 두 종류의 액적은 서로 융합이 되어 뒤이어 연속적으로 흐르는 연속상에 의해 채널의 뒷부분으로 이동하게 된다.

5. 액적 기반 미세유체 시스템의 응용

5-1. 마이크로 반응기

미세유체 시스템 장치를 이용하여 형성된 각각의 액적은 그 자체가 하나의 독립된 반응기로서 역할을 할 수 있다. 기존의 실험실 스케일, 혹은 공장 스케일에서의 반응에 비해 상대적으로 매우 작은 마이크로미터 스케일의 액적에서 반응이 이루어지기 때문에 부피에 대한 면적의 비가 매우 크고, 열 전달, 물질 전달 시간과 확산 거리가 짧아지게 된다. 이러한 이유로 미세유체 시스템 장치 내의 액적을 이용해 반응을 하게 되면 반응시간의 단축, 고가의 시료 소모량 감소, 채널의 구조를 병렬로 연결함에 따라 다양한 조건에서의 실험의 고집적화 등 여러 가지 이점을 얻을 수 있다. 생물학, 화학적인 반응의 기본은 시약의 혼합으로부터 출발하게 된다.

기존의 연속 흐름 기반의 미세유체 시스템에서는 매우 낮은 레이놀즈 수로 인한 층류 흐름으로 인해 두 시약의 혼합은 각 시약의 경계면에서의 확산에 크게 의존하게 되어 효율적이지 못했다. 반면, 액적 기반의 미세유체 시스템을 이용하게 되면, junction 부분에서 형성된 마개(plug) 형태의 액적을 구불구불한 구조의 채널을 통과시켜 줌으로써 액적 내부의 카오틱 혼합(chaotic mixing)을 유도하고, 이를 이용해 연속흐름 기반의 미세유체 시스템 장치를 이용할 경우에 비해 비교적 효과적인 혼합을 하는 것이 가능하다[36](Fig. 5a). 마개 형태로 만들어진 액적 내부에서의 혼합은 채널의 표면 성질을 비롯해 유체의 유속, 각 유체간의 계면장력, 시약의 종류 등 여러 변수들에 의해 영향을 받는다[37]. 앞서 제시한 방법 이외에도 미세유체 시

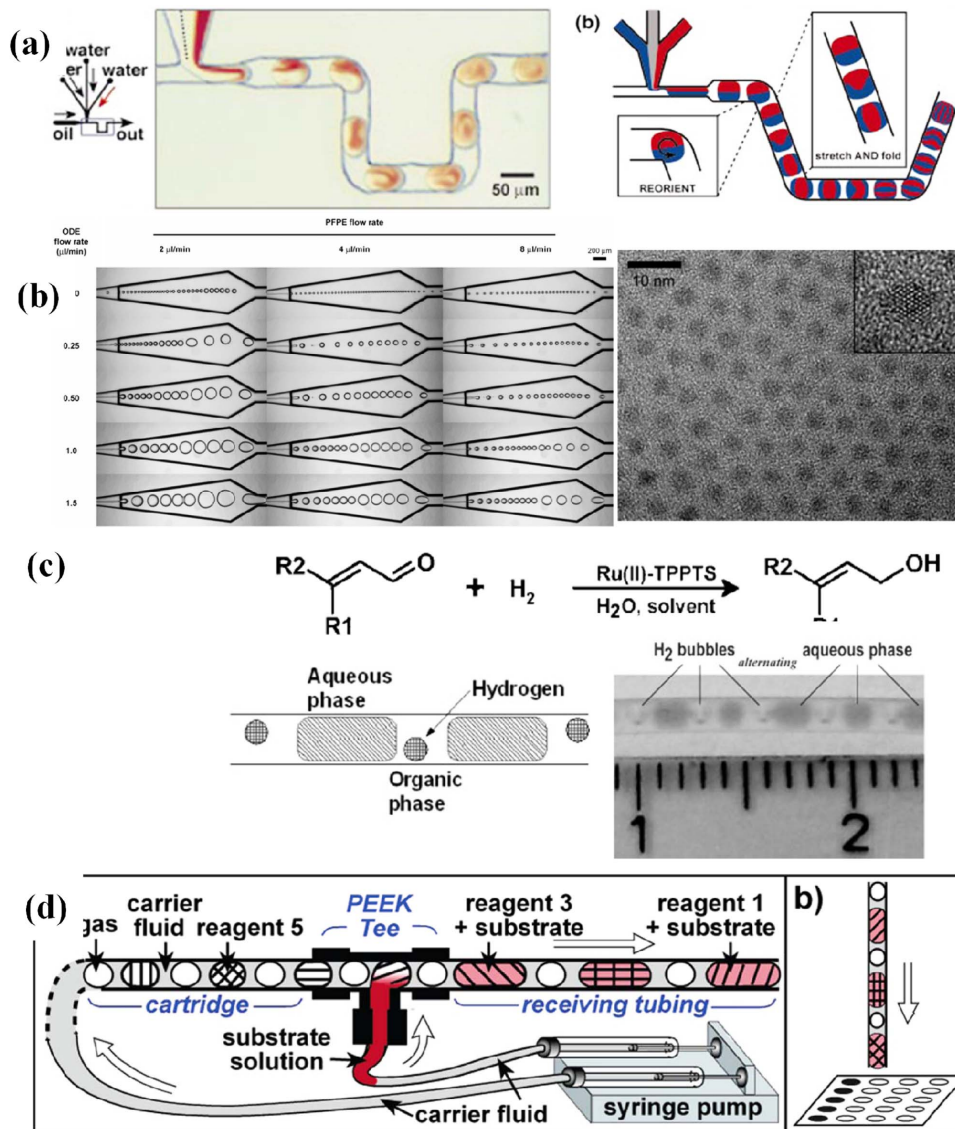


Fig. 5. Droplet-based microreactors(a) mixing[36] (b)nanoparticle synthesis[38] (c)catalytic reaction[39] (d)organic synthesis[40].

스텝 장치 내부에서의 다양한 혼합 방법을 이용해 액적 내에서의 나노입자 제조[38], 촉매반응[4,39], 유기합성[40] 등 마이크로 반응기로서의 액적 기반 미세유체 시스템의 응용에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다(Fig. 5b-d).

5-2. 다중 액적

미세유체 시스템 장치를 이용해서 액적을 형성하기 이전에 액적을 만들기 위해 주로 사용이 되던 방법은 서로 섞이지 않는 두 액체를 배치(batch) 반응기와 같은 고정적인 반응기에 주입 후 교반을 통해 연속상 내부에 분산상의 액적이 형성되도록 하는 방법이다. 이때 형성되는 액적의 크기는 사용하는 유체의 종류, 점도, 계면장력, 액적을 유지시켜주기 위해 첨가하는 계면활성제의 종류 및 농도 등에 의존이 된다. 하지만 이러한 방법을 이용하면 균일한 크기의 액적을 얻는 것이 어려웠기 때문에 액적 크기의 다분산성(polydispersity)은 해결해야 할 중요한 과제였다. 미세유체 시스템을 이용함으로써 이러한 기존의 문제점을 해결을 할 수 있었고, 더 나아가서 단일 액적의 형성뿐만 아니라 기존 시스템에서 구현하기 힘들었던 다중 액적의

더욱 정교한 제어가 가능해 졌다. 다중 액적을 만들기 위한 미세유체 시스템은 크게 두 종류로 PDMS를 재료로 소프트리소그래피 공정을 통해 만들어진 장치와 유리 모세관 장치로 나뉘어 진다. 두 장치 모두 이중 혹은 다중 액적을 만들기 위해 서로 섞이지 않는 두 분산상과 연속상의 접촉이 순차적으로 두 번 이상 일어나게 된다. 하지만 장치의 구조적인 면에서 차이가 있다(Fig. 6).

두 개의 T-junction 혹은 flow-focusing junction을 가지는 PDMS 기반의 칩에서는 소수성의 첫번째 junction 부분에서 소수성 연속상에 의해 친수성 액적이 형성되고, 분산상을 포함하고 있는 이 소수성 연속상은 두번째 junction에서 다시 친수성 연속상과 만나 이중 액적을 형성하게 된다[41]. 이와 같은 PDMS를 기반으로 하는 T-junction 혹은 flow-focusing junction을 가지는 칩에서는 분산상이 연속상과 만나 주 채널로 들어가기 전까지 주 채널의 벽면과 접촉을 하게 된다. 그렇기 때문에 채널 표면의 표면 성질에 따라 형성시킬 수 있는 액적의 성질이 결정되게 된다. 따라서 두 개 이상의 junction을 이용해서 다중 액적을 형성하기 위해서는 기본적으로 소수성인 PDMS의 표면 중 일부분을 선택적으로 친수성 성질을 가지

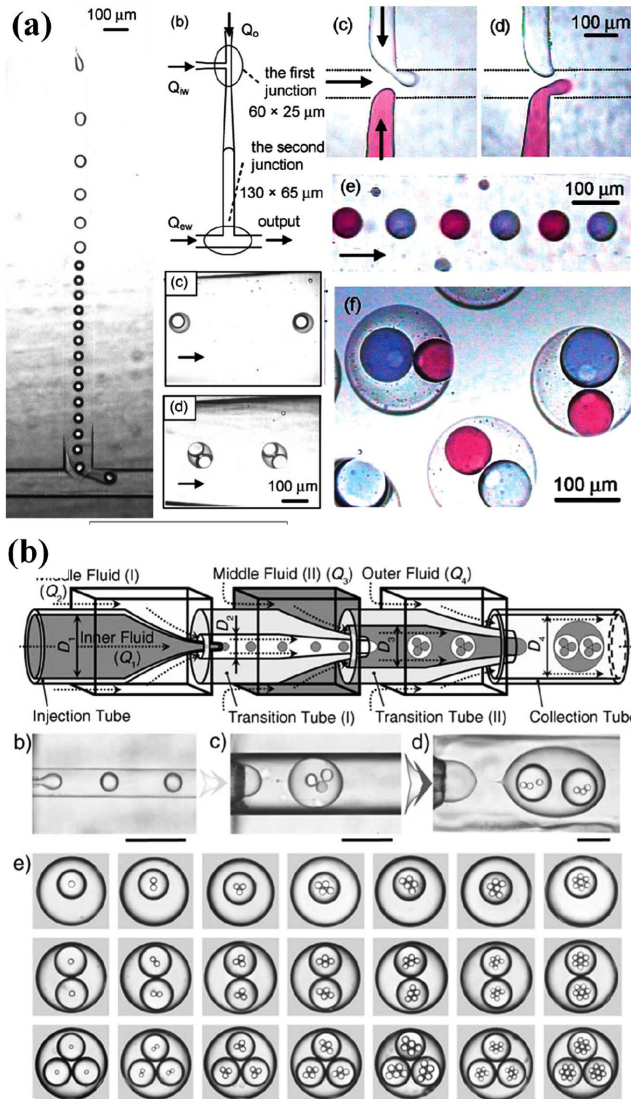


Fig. 6. Multiple emulsions (a) T-junction[41] (b) glass capillary device[42].

도록 개질하는 공정이 필요하다.

반면, 유리모세관을 이용한 칩에서는 분산상 주입을 위한 모세관 니들이 다른 유리모세관에 꽂혀 있는 상태이기 때문에 분산상이 주 채널의 벽면에 닿지 않고 좁은 orifice를 통해 직접 연속상과 접촉하게 된다. 그렇기 때문에 장치에 대한 별도의 표면 처리 없이 다수의 유리모세관을 직렬로 배치함으로써 이중, 혹은 다중 액적을 만드는 것이 가능하다. 각 연속상과 분산상의 유속을 조절함으로써 형성되는 액적의 크기 및 바깥쪽 액적에 포함되는 내부 액적의 개수 등도 정교하게 제어가 가능하다[42].

5-3. 마이크로 스케일의 고분자 비드 및 캡슐 제조

액적 기반의 미세유체 시스템을 이용하여 수십에서 수백 마이크로미터 스케일의 다양한 고분자 구조물의 합성이 가능하다. 위에서 언급한 다양한 종류의 미세유체 시스템 장치를 이용해 광개시제 (photoinitiator)를 포함하고 있는 단량체 (monomer)를 분산상으로 사용하여 액적을 만들고, 여기에 자외선 조사를 통해 액적 내의 단량체를 중합시켜주면 매우 균일한 크기의 고분자 비드 (bead)를 실시간

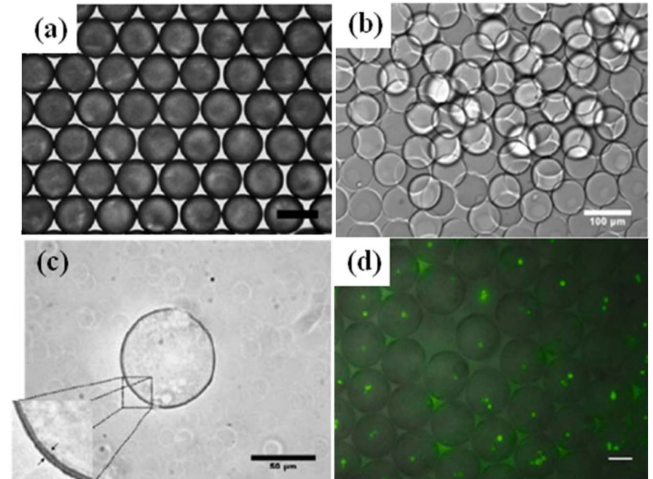


Fig. 7. Various microbeads and microcapsules generated using drop-based microfluidic device (a) polyurethane microbeads[43] (b) polyethylene glycol microbeads[44] (c) NIPAM microcapsules[45] (d) alginate microbeads[46].

으로 얻을 수 있다. 미세유체 시스템 기술을 이용해 고분자 비드를 합성하면 매우 균일한 크기의 결과물을 얻을 수 있다는 장점을 가지게 된다. 이때, 채널의 표면 성질을 친수성, 소수성으로 개질해 좁은 따라 폴리우레탄 (polyurethane)과 같은 소수성의 비드[43]나 폴리에틸렌글리콜 (polyethyleneglycol)과 같은 친수성의 비드[44]를 만드는 것이 모두 가능하다 (Fig. 7a-b).

미세유체 기술을 이용하게 되면, 속이 꽉 차 있는 마이크로 비드 뿐 아니라 속이 비어있는 마이크로 캡슐의 제조 역시 가능하다 (Fig. 7c). 마이크로 캡슐 제조 시에 특정 물질을 캡슐의 내부에 넣게 되면 최근 각광받는 연구분야로 떠오르고 있는 약물 전달 시스템 (drug delivery system) 연구에 응용이 될 수 있다. 최근에는 열에 민감하게 반응하여 부피가 변화는 고분자인 NIPAM (N-Isopropylacrylamide)을 재료로 하여 마이크로 캡슐을 만들고, 온도 변화에 따른 마이크로 캡슐의 거동에 대한 연구가 보고된 바 있다[45].

고체로서 형상은 유지하면서 내부에 물을 함유하고, 일정 크기 이하의 분자들의 물질 이동이 자유로운 성질을 가지는 재료인 하이드로젤 (hydrogel)은 이러한 특징들로 인해 생물학 및 세포 관련 분야에 많이 이용이 되고 있다. 하이드로젤 비드의 제조시에 세포를 함께 넣어주게 되면 하이드로젤 비드 내부의 세포는 하이드로젤의 재료적 특성으로 인해 세포 생존 및 성장에 필요한 영양분을 공급받고, 불필요한 대사산물을 비드 외부로 배출하는 것이 가능하다. 하이드로젤의 한 종류인 알지네이트 (alginate)를 이용하여 미세유체 시스템 장치 내에서 세포가 포함된 마이크로 비드를 만드는 방법이 소개된 바 있다[46] (Fig. 7d). 미세유체 시스템을 이용한 이러한 방법들은 세포의 거동에 큰 영향을 미칠 수 있는 세포 주변 환경에 의한 영향을 최소화할 수 있기 때문에, 생물학 연구에 큰 도움이 될 수 있다.

5-4. 다양한 기능성 고분자 마이크로 입자 제조

광중합을 이용한 고분자 마이크로 구조물 합성 시, 미세유체 시스템 장치를 이용해 단량체의 액적을 형성한 후에 자외선을 조사하는 위치나 분산상으로 사용하는 단량체의 종류를 조절함으로써 구형의 비드 이외에 다른 형태를 갖는 고분자 입자를 얻을 수 있다. 채널을

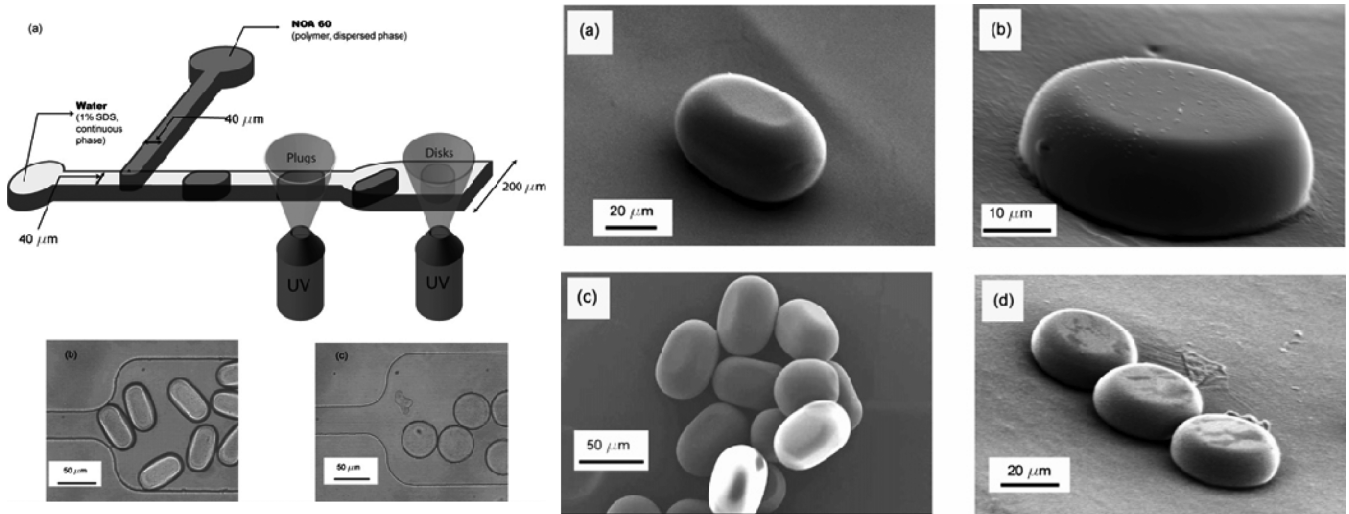


Fig. 8. Non spherical microparticles generated using droplet-based microfluidic device[47].

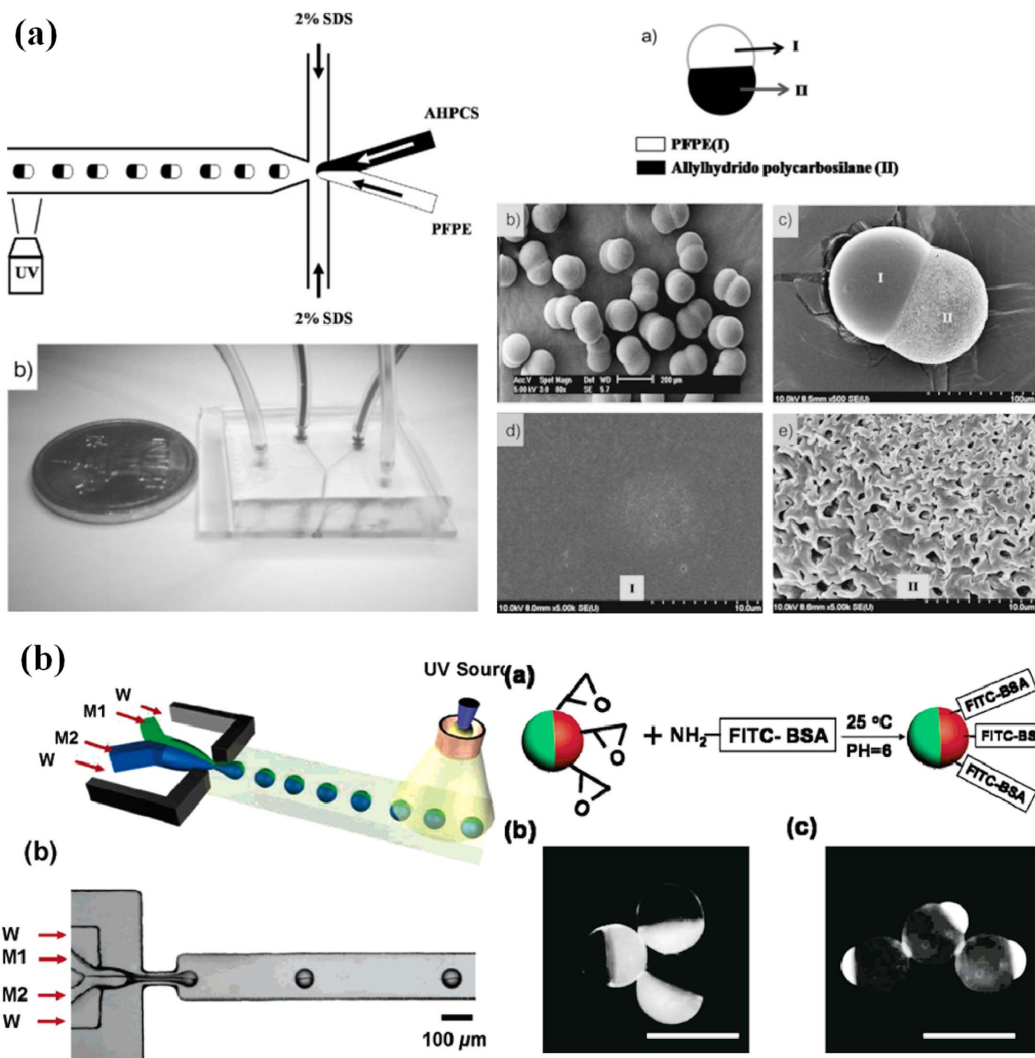


Fig. 9. Janus particles generated using droplet-based microfluidic device (a)organic-inorganic hybrid Janus particles[48] (b)Janus and ternary particles having asymmetric surface properties[49].

완전히 막는 마개형태의 액적을 만들고 상대적으로 좁은 주 채널에서와 채널 폭이 넓어지는 확장된 채널에서 각각 자외선을 조사하게

되면 액적이 자외선 조사를 받을 때의 모습 그대로 경화되어 구형이 아닌 다른 형태의 입자가 된다. 그 결과물로서 Fig. 8과 같은 마개

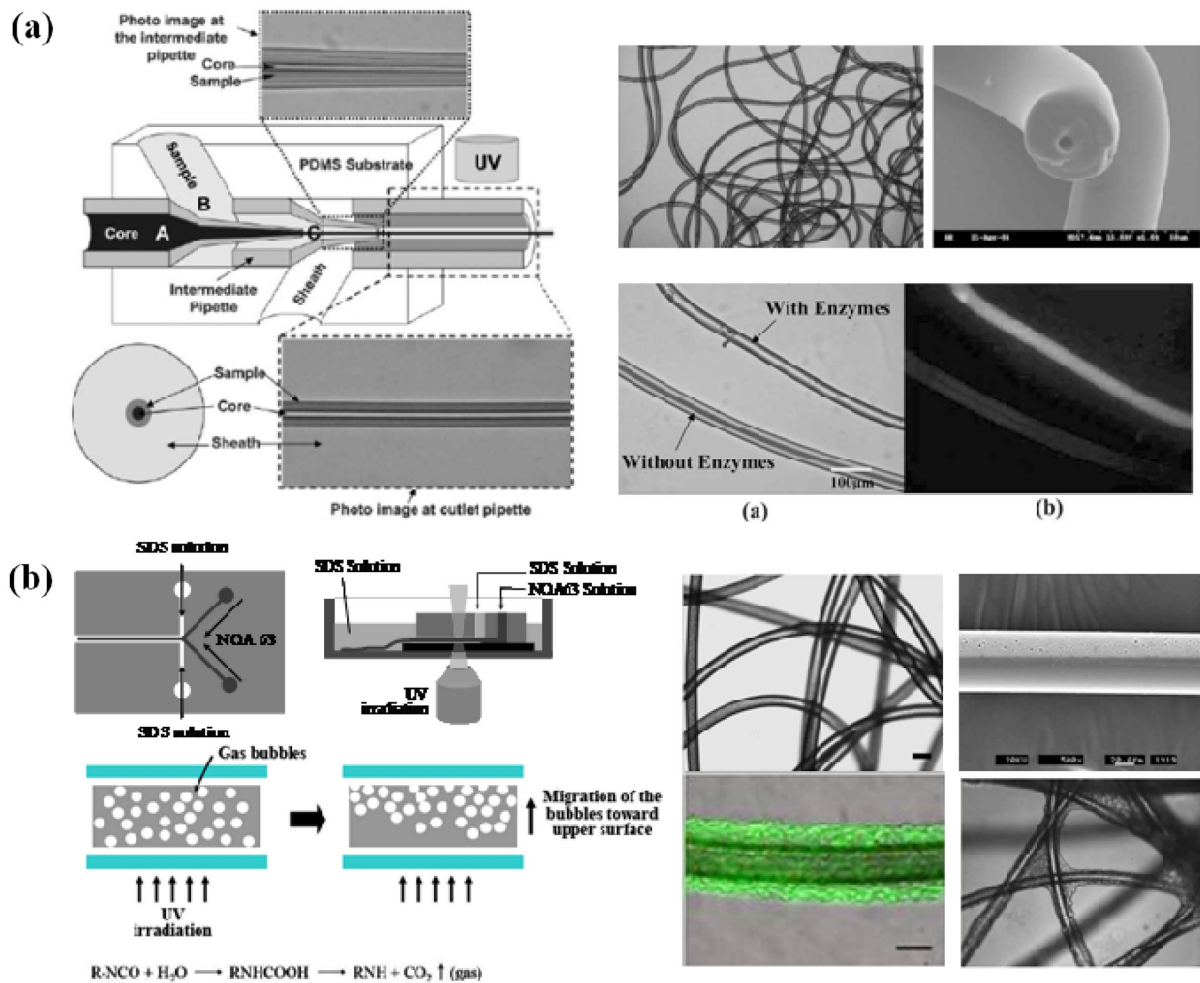


Fig. 10. Microfibers synthesized using microfluidics (a)glass capillary method[50] (b)Flow-focusing method[51].

은 디스크 형태의 고분자 입자가 얻어지게 된다[47].

매우 적은 부피의 유체를 정교하게 제어할 수 있는 미세유체 시스템의 장점을 살리면 두 가지 혹은 그 이상의 다른 기능을 갖는 마이크로 입자를 제조할 수 있다(Fig. 9a-b). 각 상 간의 계면장력을 미리 고려하여 선정된 두 종류의 서로 다른 유기-무기 물질을 분산상으로 주입하고 자외선을 조사했을 때 얻을 수 있는 Janus 형태의 입자[48], 양쪽 표면이 다른 화학적 성질을 가지도록 만들어 특정 단백질이 입자의 특정 부위에 선택적으로 결합하도록 만든 입자[49] 등에 관한 제조 방법이 보고된 바 있다. 이런 형태의 마이크로 입자는 산업적으로는 전자잉크(e-ink), 생물학적인 연구로는 특정 단백질 및 생체물질의 센서(sensor) 등으로 그 응용이 가능하다.

5-5. 마이크로 섬유 제조

액적 기반의 미세유체 시스템 장치에서 분산상과 연속상의 종류, 두 상 간의 계면장력, 유속, 채널의 크기 등의 변수를 조절함에 따라 분산상과 연속상이 만나는 계면의 형태가 변하게 된다. 이런 실험적인 조건을 조절 하게 되면 junction 부분에서 분산상이 바로 끊어져 액적이 형성되지 않고 길게 늘어진 제트 스트림(jet stream)을 형성하게 된다. 이 단량체 제트스트림에 충분히 강한 자외선을 조사하게 되면 연속상에 의해 서로 분리된 액적이 아닌 길게 연결된 마이크로 섬유 형태의 결과물을 연속적으로 얻을 수 있다. 마이크로 섬유의 제

조장치도 액적 형성을 위한 장치의 경우와 마찬가지로 유리모세관을 이용해 만든 장치[50](Fig. 10a)와 PDMS로 만든 장치[51](Fig. 10b)로 구분이 된다. 유리모세관 장치를 이용해 고분자 섬유를 만드는 경우, 다중 액적을 만드는 경우와 유사하게 둘 이상의 유리모세관 장치를 직렬로 연결함으로써 속이 짙은 마이크로 섬유가 아닌 속이 빈 마이크로 섬유를 제조하는 것도 가능하다[50].

특히, 최근에는 PDMS를 이용하여 만든 flow-focusing 채널을 이용해서 한쪽만 다공성(porous) 구조를 갖는 Janus 형태의 기능성 마이크로 섬유를 제조하는 방법이 보고되었다[51]. 연속상과 분산상의 계면에서 물과 폴리우레탄 전구체의 이소시아네이트기(isocyanate group) 간의 반응에 의해 이산화탄소 기체가 발생하게 되는데, 이렇게 발생한 기체는 단량체 제트 스트림의 표면과 내부에서 중력 반대 방향으로 이동하고, 여기에 자외선 조사를 함으로써 실시간으로 경화되어 한쪽만 다공성 구조를 갖는 Janus 형태의 마이크로 섬유가 얻어지게 된다. 이렇게 얻어진 양 면이 서로 다른 표면 거칠기를 가지는 마이크로 섬유에 세포를 배양하여 조직공학 쪽으로의 응용을 보여주는 등 미세유체 시스템과 생명공학과의 융합기술이 선보여지고 있다.

6. 결 론

본 논문에서는 액적 기반의 미세유체 시스템에서 액적의 형성, 제

어 방법 및 응용에 대해 알아보았다. 지난 십 수년간 미세유체 시스템은 매우 빠른 속도로 다양한 분야에 걸쳐 발전이 되어 왔는데, 그 중 액적 기반의 미세유체 기술은 수많은 연구자들에 의해 마이크로 채널 내의 동역학에 대한 기초연구는 물론 생물학적, 화학적 응용에 대한 연구가 진행이 되었다. 화학자들은 화학반응의 정확한 농도와 kinetic 조건을 맞추는 연구에, 생물학자들은 액적기반의 미세유체 시스템을 이용해 만든 액적을 하나의 인공 세포로서 활용을 하면 보다 더 실제에 가까운 연구가 가능해 진다. 최근에는 생물, 화학 분야뿐 아니라 재료 분야까지 적용되는 등 미세유체 시스템의 그 응용분야는 계속 확장될 전망이다. 이렇듯 앞으로 액적 기반의 미세유체 시스템이 가지는 장점을 살려 다양한 분야에 걸쳐 융합기술로 발전을 해 나간다면 산업적, 학문적으로 더욱 큰 시너지 효과를 낼 수 있을 것이다.

감 사

본 연구는 지식경제부 지원의 산업원천기술개발사업(10033093) “신규혁신 화학공정 및 촉매 개발”과제, 한국연구재단-신기술융합형 성장동력사업(2009-0082087), 및 보건복지부 보건의료기술 진흥사업(과제 고유 번호: A062254) 지원에 의하여 수행되었으며, 연구비 지원에 감사드립니다.

참고문헌

- Whitesides, G. M., The origins and the future of microfluidics, *Nature*, **442**, 368 (2006).
- Kamholz, A. E., Proliferation of microfluidics in literature and intellectual property, *Lab on a Chip*, **4**, 16N (2004).
- Yager, P., Edwards, T., Fu, E., Helton, K., Nelson, K., Tam, M. R. and Weigl, B. H., Microfluidic diagnostic technologies for global public health, *Nature*, **442**, 412 (2006).
- deMello, A. J., Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems, *Nature*, **442**, 394 (2006).
- El-Ali, J., Sorger, P. K. and Jensen, K. F., Cells on chips, *Nature*, **442**, 403 (2006).
- Lee, C.-C., Sui, G., Elizarov, A., Shu, C. J., Shin, Y.-S., Dooley, A. N., Huang, J., Daridon, A., Wyatt, P., Stout, D., Kolb, H. C., Witte, O. N., Satyamurthy, N., Heath, J. R., Phelps, M. E., Quake, S. R. and Tseng, H.-R., Multistep synthesis of a radiolabeled imaging probe using integrated microfluidics, *Science*, **310**, 1793 (2005).
- Lucchetta, E. M., Munson, M. S. and Ismagilov, R. F., Characterization of the local temperature in space and time around a developing drosophila embryo in a microfluidic device, *Lab on a Chip*, **6**, 185 (2006).
- Jeon, N. L., Baskaran, H., Dertinger, S. K. W., Whitesides, G. M., Water, L. V. D. and Toner, M., Neutrophil chemotaxis in linear and complex gradients of interleukin-8 formed in a microfabricated device, *Nature Biotechnology*, **20**, 826 (2002).
- Squires, T. M. and Quake, S. R., Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale, *Reviews of Modern Physics*, **77**, 977 (2005).
- Kobayashi, I., Uemura, K. and Nakajima, M., Formulation of monodisperse emulsions using submicron-channel arrays, *Colloids Surf. A: Physicochem Eng. Asp.*, **296**, 285 (2007).
- Fair, R., Digital microfluidics: Is a true lab-on-a-chip possible?, *Microfluidics and Nanofluidics*, **3**, 245 (2007).
- Utada, A. S., Lorenceau, E., Link, D. R., Kaplan, P. D., Stone, H. A. and Weitz, D. A., Monodisperse double emulsions generated from a microcapillary device, *Science*, **308**, 537 (2005).
- Pollack, M. G., Shenderov, A. D. and Fair, R. B., Electrowetting-based actuation of droplets for integrated microfluidics, *Lab on a Chip*, **2**, 96 (2002).
- Whitesides, G. M., Ostuni, E., Takayama, S., Jiang, X. and Ingber, D. E., Soft lithography in biology and biochemistry, *Annu Rev. Biomed. Eng.*, **3**, 335 (2001).
- Ziaie, B., Baldi, A., Lei, M., Gu, Y. and Siegel, R. A., Hard and soft micromachining for biomems: Review of techniques and examples of applications in microfluidics and drug delivery, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **56**, 145 (2004).
- Xia, Y. and Whitesides, G. M., Soft lithography, *Annu. Rev. Mater. Sci.*, **28**, 153 (1998).
- Kim, B.-Y., Hong, L.-Y., Chung, Y.-M., Kim, D.-P. and Lee, C.-S., Solvent-resistant pdms microfluidic devices with hybrid inorganic/organic polymer coatings, *Adv. Funct. Mater.*, **19**, 3796 (2009).
- Ganguli, D. and Ganguli, M., Inorganic particle synthesis via macro- and microemulsions, *Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York* (2003).
- Nisisako, T., Torii, T., Takahashi, T. and Takizawa, Y., Synthesis of monodisperse bicolored janus particles with electrical anisotropy using a microfluidic co-flow system, *Adv. Mater.*, **18**, 1152 (2006).
- Christopher, G. F. and Anna, S. L., Microfluidic methods for generating continuous droplet streams, *J. Phys. D-Appl. Phys.*, **40**, R319 (2007).
- Hettiarachchi, K., Talu, E., Longo, M. L., Dayton, P. A. and Lee, A. P., On-chip generation of microbubbles as a practical technology for manufacturing contrast agents for ultrasonic imaging, *Lab on a Chip*, **7**, 463 (2007).
- Zhao, Y. and Cho, S. K., Micro air bubble manipulation by electrowetting on dielectric (ewod): Transporting, splitting, merging and eliminating of bubbles, *Lab on a Chip*, **7**, 273 (2007).
- Sugiura, S., Nakajima, M. and Seki, M., Effect of channel structure on microchannel emulsification, *Langmuir*, **18**, 5708 (2002).
- Choi, C.-H., Jung, J.-H., Yoon, T.-H., Kim, D.-P. and Lee, C.-S., The effect of microfluidic geometry for in situ generating monodispersed hydrogels, *J. Chem. Eng. Jap.*, **41**, 649 (2008).
- Thorsen, T., Roberts, R. W., Arnold, F. H. and Quake, S. R., Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device, *Phys. Rev. Lett.*, **86**, 4163 (2001).
- Garstecki, P., Fuerstman, M. J., Stone, H. A. and Whitesides, G. M., Formation of droplets and bubbles in a microfluidic t-junction: scaling and mechanism of break-up, *Lab on a Chip*, **6**, 437 (2006).
- Anna, S. L., Bontoux, N. and Stone, H. A., Formation of dispersions using “flow focusing” in microchannels, *Appl. Phys. Lett.*, **82**, 364(2003).
- Tan, Y.-C., Fisher, J. S., Lee, A. I., Cristini, V. and Lee, A. P., Design of microfluidic channel geometries for the control of droplet volume, chemical concentration, and sorting, *Lab on a Chip*, **4**, 292 (2004).
- Zeng, S., Li, B., Su, X., Qin, J. and Lin, B., Microvalve-actuated precise control of individual droplets in microfluidic devices, *Lab on a Chip*, **9**, 1340 (2009).

30. Menetrier-Deremble, L. and Tabeling, P., Droplet breakup in microfluidic junctions of arbitrary angles, *Phys. Rev. E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, **74**, 035303 (2006).
31. Link, D. R., Anna, S. L., Weitz, D. A. and Stone, H. A., Geometrically mediated breakup of drops in microfluidic devices, *Phys. Rev. Lett.*, **92**, 054503 (2004).
32. Hong, Y. and Wang, F., Flow rate effect on droplet control in a co-flowing microfluidic device, *Microfluidics and Nanofluidics*, **3**, 341 (2007).
33. Khler, J. M., Henkel, T., Grodrian, A., Kirner, T., Roth, M., Martin, K. and Metze, J., Digital reaction technology by micro segmented flow--components, concepts and applications, *Chemical Engineering Journal*, **101**, 201 (2004).
34. Hung, L.-H., Choi, K. M., Tseng, W.-Y., Tan, Y.-C., Shea, K. J. and Lee, A. P., Alternating droplet generation and controlled dynamic droplet fusion in microfluidic device for cds nanoparticle synthesis, *Lab on a Chip*, **6**, 174 (2006).
35. Fidalgo, L. M., Abell, C. and Huck, W. T. S., Surface-induced droplet fusion in microfluidic devices, *Lab on a Chip*, **7**, 984 (2007).
36. Song, H., Bringer, M. R., Tice, J. D., Gerdt, C. J. and Ismagilov, R. F., Experimental test of scaling of mixing by chaotic advection in droplets moving through microfluidic channels, *Appl. Phys. Lett.*, **83**, 4664 (2003).
37. Choi, C.-H., Prasad, N., Lee, N.-R. and Lee, C.-S., Investigation of microchannel wettability on the formation of droplets and efficient mixing in microfluidic devices., *BioChip J.*, **2**, 27 (2008).
38. Chan, E. M., Alivisatos, A. P. and Mathies, R. A., High-temperature microfluidic synthesis of cdse nanocrystals in nanoliter droplets, *Journal of the American Chemical Society*, **127**, 13854 (2005).
39. Önal, Y., Lucas, M. and Claus, P., Application of a capillary microreactor for selective hydrogenation of α,β -unsaturated aldehydes in aqueous multiphase catalysis, *Chem. Eng. Technol.*, **28**, 972 (2005).
40. Hatakeyama, T., Chen, D. L. and Ismagilov, R. F., Microgram-scale testing of reaction conditions in solution using nanoliter plugs in microfluidics with detection by maldi-ms, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 2518 (2006).
41. Okushima, S., Nisisako, T., Torii, T. and Higuchi, T., Controlled production of monodisperse double emulsions by two-step droplet breakup in microfluidic devices, *Langmuir*, **20**, 9905 (2004).
42. Chu, L.-Y., Utada, A. S., Shah, R. K., Kim, J.-W. and Weitz, D. A., Controllable monodisperse multiple emulsions, *Angew. Chem.-Int. Edit.*, **46**, 8970 (2007).
43. Jung, J.-H., Choi, C.-H., Hwang, T.-S. and Lee, C.-S., Efficient in situ production of monodisperse polyurethane microbeads in microfluidic device using increase of residence time of droplets, *BioChip J.*, **3**, 44 (2009).
44. Choi, C.-H., Jung, J.-H., Hwang, T.-S. and Lee, C.-S., In situ microfluidic synthesis of monodisperse peg microspheres, *Macromol. Res.*, **17**, 163 (2009).
45. Choi, C.-H., Jung, J.-H., Kim, D.-W., Chung, Y.-M. and Lee, C.-S., Novel one-pot route to monodisperse thermosensitive hollow microcapsules in a microfluidic system, *Lab on a Chip*, **8**, 1544 (2008).
46. Choi, C.-H., Jung, J.-H., Rhee, Y., Kim, D.-P., Shim, S.-E. and Lee, C.-S., Generation of monodisperse alginate microbeads and in situ encapsulation of cell in microfluidic device, *Biomedical Microdevices*, **9**, 855 (2007).
47. Dendukuri, D., Tsoi, K., Hatton, T. A. and Doyle, P. S., Controlled synthesis of nonspherical microparticles using microfluidics, *Langmuir*, **21**, 2113 (2005).
48. Prasad, N., Perumal, J., Choi, C.-H., Lee, C.-S. and Kim, D.-P., Generation of monodisperse inorganic-organic janus microspheres in a microfluidic device, *Adv. Funct. Mater.*, **19**, 1656 (2009).
49. Nie, Z., Li, W., Seo, M., Xu, S. and Kumacheva, E., Janus and ternary particles generated by microfluidic synthesis: Design, synthesis, and self-assembly, *J. AM. CHEM. SOC.*, **128**, 9408 (2006).
50. Jeong, W., Kim, J., Kim, S., Lee, S., Mensing, G. and Beebe, D. J., Hydrodynamic microfabrication via "On the fly" Photopolymerization of microscale fibers and tubes, *Lab on a Chip*, **4**, 576 (2004).
51. Jung, J.-H., Choi, C.-H., Chung, S., Chung, Y.-M. and Lee, C.-S., Microfluidic synthesis of a cell adhesive janus polyurethane microfiber, *Lab on a Chip*, **9**, 2596 (2009).
52. Poenar, D. P., Iliescu, C., Carp, M., Pang, A. J. and Leck, K. J., Glass-based microfluidic device fabricated by parylene wafer-to-wafer bonding for impedance spectroscopy *Sensors and Actuators A*, **139**, 162 (2007).
53. Chandrasekaran, A., Acharya, A., You, J. L., Soo, K. Y., Packirisamy, M., Stiharu, I. and Darveau, A., Hybrid integrated silicon microfluidic platform for fluorescence based biodetection, *Sensors*, 1901 (2007).
54. Huang, K.-S., Liu, M.-K., Wu, C.-H., Yen, Y.-T. and Lin, Y.-C., Calcium alginate microcapsule generation on a microfluidic system fabricated using the optical disk process, *J. Micromech. Microeng.*, **17**, 1428 (2007).