

벌크 마이크로 머시닝을 이용한 고감도 미세 칼로리미터의 설계 및 제작

윤승일 · 김정훈 · 곽봉섭 · 김용준 · 정효일[†]

Design and fabrication of a highly sensitive microcalorimetric biosensor by bulk micromachining

S. I. Yoon, J. H. Kim, B. S. Kwak, Y. J. Kim, and H. I. Jung[†]

Abstract

Calorimeter is one of widely used biosensors. Conventional or existing calorimeters are realized directly on a silicon wafer which has very high thermal conductivity. It results in decreasing temperature difference between junctions and it makes a sensitivity of calorimeter to be decreased. In this study, the microcalorimeter was made by using MEMS(Micro Electro Mechanical Systems)-technology and hot junctions of the microcalorimeter are released from a silicon substrate to reduce loss of generated heat by reactions between biomolecules. Sensitivity of the released microcalorimeter was 18 mV/M which is 1.5 times higher than another calorimeters on silicon substrate by reactions between biotin and streptavidin.

Key Words : calorimeter, releasing, MEMS(Micro Electro Mechanical Systems)

1. 서 론

열전대를 기반으로 한 미세 칼로리미터는 소량의 시료를 이용하며 액상에서 측정이 가능하다는 등의 장점을 가지고 있다^[1,2]. 이러한 장점은 소량의 시료로부터 검침을 해야 하는 의공학적 적용, 특히 바이오센서로서의 적용에 매우 적합하다.

미세 칼로리미터를 구성하는 열전대는 두 개의 서로 다른 물질을 사용하여 접합(junction)을 형성하게 되는데, 고온 접합부(hot junction)와 저온 접합부(cold junction)로 이루어진다. 양 접합부 사이의 온도 차이에 의해 기전력이 발생하는 것을 시백 효과(seeback effect)라고 한다^[3].

생물 물질간의 특이적 결합에 의해 발생하는 열적 변화를 검침해야 되는 칼로리미터는 센서의 감도를 높이기 위해 기관의 영향을 최소화시켜 고온 접합부와 저온 접합부 사이의 온도 차이를 최대화 시키는 것이 중요하다. 기존의 칼로리미터의 경우, 기관을 박막으로

제작하여 기관의 영향을 줄이려는 시도가 있었다^[4,5]. 그러나 높은 열전도도(thermal conductivity)를 가진 실리콘 기관 자체의 특성으로 인하여 고온 접합부에 집중되어야 하는 열변화가 실리콘 웨이퍼 내부로 분산되거나, 저온 접합부의 열전달이 발생하는 등 고온 접합부와 저온 접합부의 온도 차이가 줄어들어 센서의 감도를 높이는 데에 한계가 있었다.

본 연구에서는 열전대의 고온 접합부를 실리콘 웨이퍼로부터 릴리즈(release)시켜 공기 중에 위치하게 만들어 기존의 실리콘 웨이퍼 위에 제작된 미세 칼로리미터보다 낮은 열전도도를 가지며, 높은 감도를 갖는 미세 칼로리미터를 제작하고자 했다.

2. 센서 제작

미세 칼로리미터의 제작 공정은 그림 1에 도시한 바와 같이 열전대가 형성된 센서의 제작, PDMS(Poly-DiMethyl-Siloxane)를 이용한 유로의 제작, 제작된 센서와 PDMS 유로의 접합 세 가지 단계로 이루어진다.

먼저 열전대가 형성된 센서는 최소한의 시료를 이용한 검침을 위해 기존의 칼로리미터와 달리 방사형으로 제작하였다. 열전대가 형성된 센서의 제작을 위해 그림

연세대학교 기계공학과 (School of Mechanical Engineering, Yonsei University, 134 Shinchon-dong, Seodaemoon-gu, Seoul 120-749, Republic of Korea)

[†]Corresponding author: uridle7@yonsei.ac.kr

(Received : December 29, 2005, Accepted : January 31, 2006)

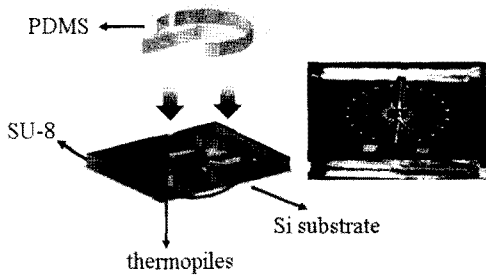


그림 1. 미세 칼로리미터의 개념도
Fig. 1. Schematic view of microcalorimeter sensor.

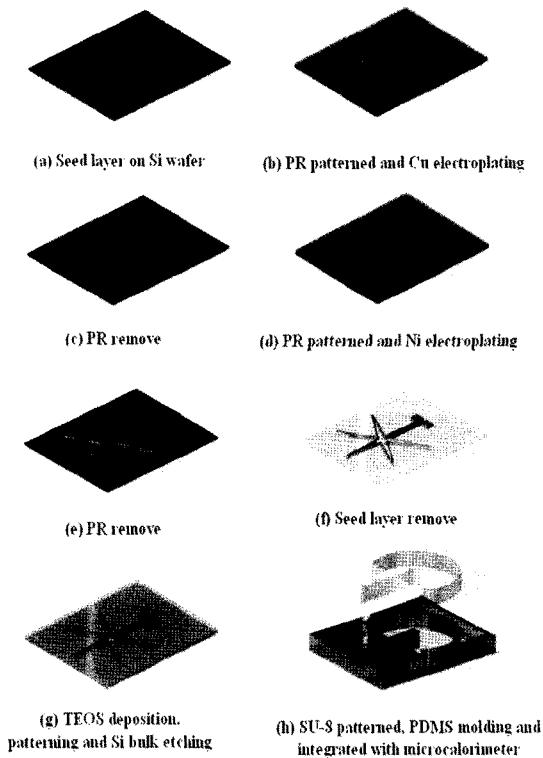


그림 2. 미세 칼로리미터 제작공정도
Fig. 2. Microcalorimeter fabrication process.

2에서 보는 바와 같이 첫 번째, 실리콘 웨이퍼 위에 LPCVD(Low-pressure Chemical Vapor Deposition)을 이용하여 실리콘 산화막을 1 μm 높이로 증착한다. 두 번째, 열증발 증착기(evaporator)를 이용하여 티타늄/구리 박막을 씨앗층(seed layer)으로 증착한다. 세 번째, 노광공정과 전기도금공정을 이용하여 각각 10 μm 두께의 구리와 니켈로 구성된 18개의 열전대를 제작한 뒤 씨앗층을 선택적으로 제거한다. 벌크 마이크로머시닝 공정 동안 열전대의 보호 및 측정시 열전대로 전기

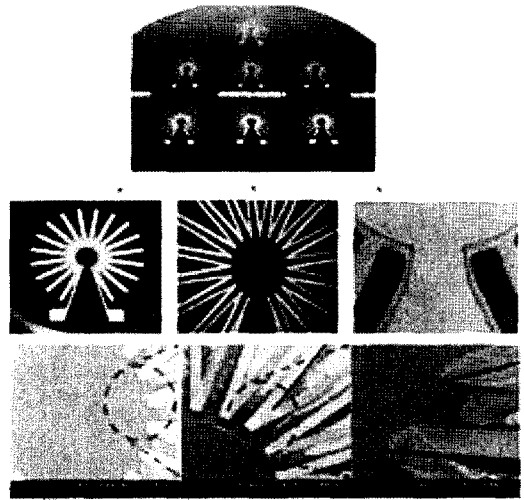


그림 3. 제작된 미세 칼로리미터의 광학사진(위), 미세 칼로리미터 고온접합부의 SEM 사진(아래)
Fig. 3. Optical images of fabricated microcalorimeter (upper), SEM images of hot junctions.

적 잡음이 들어가는 것을 막기 위하여 PECVD(Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition)를 이용하여 TEOS(TetraEthly OrthoSilicate)를 1 μm 높이로 증착한다. 증착된 실리콘 산화막과 TEOS 를 고온 접합부만 식각한 뒤 벌크 마이크로머시닝을 이용하여 열전대의 고온 접합부를 실리콘 웨이퍼로부터 릴리즈 시킨다.

한편, PDMS 유로의 제작을 위해 SU-8을 이용하여 노광 및 현상 공정을 통해 유로의 주형을 제작한다. 그 뒤 액체 상태의 PDMS를 SU-8 주형에 붓고 열처리를 가해 굳힌 뒤 주형으로부터 분리해 낸다. 마지막으로 제작된 열전대와 유로를 결합한다. 그림 3은 제작된 미세 칼로리미터의 광학 사진 및 SEM 사진이다.

3. 실험 및 결과

본 논문에서 제작된 미세 칼로리미터의 성능을 검증하기 위하여 15 μM 농도의 스트렙타비딘(streptavidin) 10 μl에 각각 0.75 mM, 0.375 mM, 0.25 mM, 그리고 0.125 mM 농도의 비오틴(biotin) 10 μl을 주입하고 반응열을 감지하는 실험을 수행하였다. 또한 그림 4에서 보는 바와 같이 센서로부터 측정되는 신호의 신뢰성을 검증하기 위하여 완충 용액(buffer solution)만을 이용한 측정 및 실리콘 웨이퍼 위에 제작된 칼로리미터를 이용한 실험도 병행하였다.

측정된 실험 결과는 그림 5, 6과 같다. 본 연구에서 제안한 미세 칼로리미터의 출력 전압은 비오틴의 농도

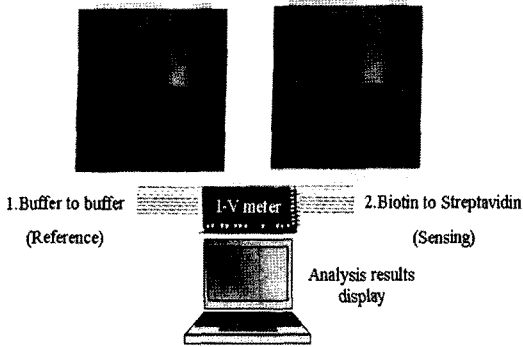


그림 4. 비오틴과 스트렙타비딘 반응열 측정 실험 장치
Fig. 4. Measurement setup of microcalorimeter.

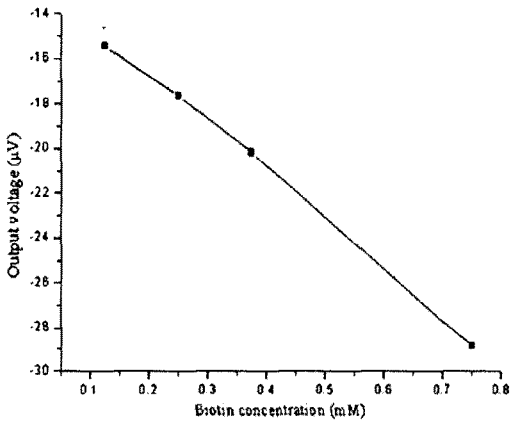


그림 5. 비오틴 농도에 따른 출력 전압
Fig. 5. Output voltage relative to biotin concentration.

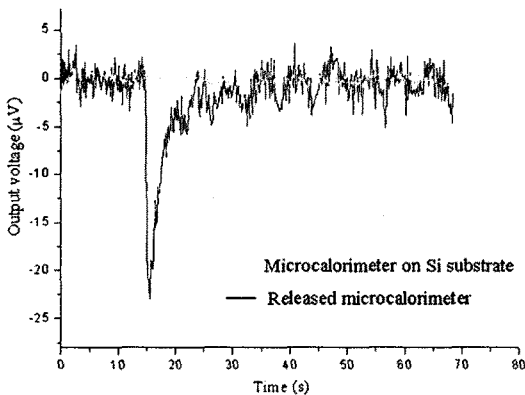


그림 6. 릴리즈된 미세칼로리미터와 실리콘 웨이퍼 위에 제작된 칼로리미터의 출력 전압 비교
Fig. 6. Output voltage of released microcalorimeter and microcalorimeter on Si substrate when streptavidin binds with biotin of 0.25 mM.

에 따라 선형적으로 나타났다. 비오틴의 농도가 감소함에 따라 스트렙타비딘과 반응하는 분자의 개수가 줄어들어 발생한 반응열도 감소한 결과이다. 스트렙타비딘과 0.75 mM, 0.125 mM 농도의 비오틴 반응에 대한 미세 칼로리미터의 감도는 18 mV/M 이었다. 기존의 실리콘 웨이퍼 위에 제작된 칼로리미터와의 비교 실험에서 그림 6에서 볼 수 있듯이 출력 전압의 크기가 약 1.5배 크다. 이 실험 결과를 통하여 비오틴과 스트렙타비딘간의 반응으로 인해 발생한 반응열의 열적 고립이 기존의 실리콘 위에 제작된 칼로리미터보다 릴리즈된 칼로리미터에서 우수하게 형성됨을 알 수 있다. 또한 릴리즈된 칼로리미터의 열용량(heat capacity)은 기존의 칼로리미터보다 높은 6.72 µJ/K로 측정되었다.

4. 결 론

본 연구에서는 칼로리미터의 바이오센서로서의 성능을 개선하기 위하여 고온 접합부가 릴리즈된 형태의 미세 칼로리미터를 제안하였다. 실리콘 웨이퍼 위에 제작된 칼로리미터의 경우 실리콘의 낮은 열용량으로 인해 고온 접합부에서 열전달이 발생하여 효과적인 열적 고립을 생성하기가 쉽지 않다. 하지만 릴리즈를 통하여 칼로리미터의 고온 접합부가 실리콘($k = 148 \text{ W/mk}$) 대신 상대적으로 열전도도가 작은 공기($k = 0.026 \text{ W/mk}$) 중에 위치함으로써 효과적인 열적 고립을 생성시킬 수 있었다. 이러한 열적 고립은 실험 결과에서 볼 수 있듯이 출력 전압의 증가로 나타났으며, 이는 실리콘 위에 제작된 칼로리미터보다 약 1.5배 컸다.

본 연구에서 제안된 칼로리미터는 센서 표면에 생물 물질의 고정화(immobilization)가 필요 없고 실시간 측정이 가능하다는 기존의 칼로리미터의 장점과 더불어 개선된 감도를 가지고 있다. 이를 통하여 기존의 바이오센서보다 저렴하고, 실시간 측정이 가능한 소형 저가의 바이오센서 시스템을 구현할 수 있다. 더불어 실험 결과를 통해 검증된 바와 같이 출력 신호로부터 정확한 농도 측정이 가능하기 때문에 집적화된 생화학 분석 시스템에 적용될 수 있다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단(KOSEF)에서 지원하는 특정기초연구사업의 도움으로 이루어졌습니다. 또한 연세 대학교 나노메디칼 국가핵심연구소(Nanomedical National Core Research Center)의 지원으로 이루어졌습니다.

참고 문헌

[1] Y. Zhang and S. Tadigadapa, "Calorimetric biosensors with integrated microfluidic channels", *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 19, pp. 1733-1743, 2004.

[2] M. Zieren and J. M. Kohler, "A micro-fluid channel calorimeter using BiSb/Sb thin film thermopiles", *Transducers'97, International Conference on Solid-State Sensors and Actuators*, Chicago, US, 1997.

[3] R. Muanghlua, S. Cheirsirikul, and S. Supadech, "The study of silicon thermopile", *TENCON 2000 Proceedings*, vol. 3, pp. 226-229.

[4] W. Winter and G. W. H. Hohne, "Chip-calorimeter for small samples", *Thermochimica Acta*, vol. 403, pp. 43-53, 2003.

[5] F. E. Torres, P. Kuhn, D. D. Bruyker, A. G. Bell, M. V. Wolkin, E. Peeters, J. R. Williamson, G. B. Anderson, G. P. Schmitz, M. I. Recht, S. Schweizer, L. G. Scott, J. H. Ho, S. A. Elrod, P. G. Schultz, R. A. Lerner, and R. H. Bruce, "Enthalpy arrays", *PNAS*, vol. 10126, 9517-9522, 2004.



윤 승 일

- 2005년 연세대학교 기계공학과(공학사)
- 현재 연세대학교 대학원 기계공학과



김 정 훈

- 2003년 홍익대학교 기계공학과(공학사)
- 2005년 연세대학교 대학원 기계공학과 (공학석사)
- 현재 포항 제철(POSCO) 재직
- 주관심분야 : Thermal/bio sensor



곽 봉 섭

- 2005년 연세대학교 기계공학과(공학사)
- 2005년~현재 연세대학교 기계공학과 석박사 통합과정(Laboratory of Bioengineering)



김 용 준

- 1987년 연세대학교 전자공학과(공학사)
- 1989년 미주리-콜럼비아대학교 전자공학과 (공학석사)
- 1997년 조지아공대 전자공학과(공학박사)
- 1996년~2000년 삼성전자 R&D 센터 근무
- 현재 연세대학교 기계공학부 부교수
- 주관심분야 : Micro sensors and packaging



정 효 일

- 1993년 KAIST 생물공학과(공학사)
- 1995년 KAIST 생물공학과(공학석사)
- 2001년 영국 캠브릿지대학 생화학과 (공학박사)
- 2001년 6월~2003년 1월 영국 런던대학 의과대학 연구원
- 2003년 2월~2004년 2월 영국 캠브릿지대학 생화학과 연구원
- 2004년 3월~현재 연세대학교 기계공학과 조교수(Laboratory of Bioengineering)
- 주관심분야 : nanobiosensor, bioMEMS, biomicrofluidics