

ISFET 마이크로센서를 이용한 4-채널 전해질 분석기의 구현

배상근, 김계영, 원철호, 조병욱, 김창수, 손병기, 조진호
경북대학교 전자공학과

Implementation of 4-Channel Electrolyte Analyzer using ISFET Microsensors

S. K. Bae, K. Y. Kim, C. H. Won, B. W. Cho, C. S. Kim, B. K. Sohn, and J. H. Cho
Department of Electronic Engineering, Kyungpook National University

Abstract

In this paper, we designed 4-channel electrolyte analyzer that can measure simultaneously the 4 electrolytes - pH, pNa⁺, pCa²⁺, and pK⁺ - using 2-point calibration and implemented it. Developed electrolyte analyzer consists of signal processing part, actuator part and control unit for sample flow system. To implement reliable instrument, design considerations are emphasized on flow system and sample chamber that requires small sample volume and prevent air contact with sample solution. In addition to the hardware design, we developed system software which controls full measuring process. After system developed, we verified the system performance by the test measurement for pH, pNa⁺, pCa²⁺, and pK⁺ value.

I. 서론

ISFET 반도체 마이크로센서는 감지부의 면적이 매우 작을 뿐만 아니라 증폭기능이 부여된 고기능 센서이기 때문에 의료용이나 생체 계측용으로 사용하기에 매우 적합하며, 넓은 분야에서 응용이 기대되고 있다¹⁾⁻⁴⁾. 그러나, 이러한 반도체 마이크로 센서를 이용하여 생체계측용 측정기를 개발하는 분야의 국내 연구는 아직 초보적인 단계에 와 있다. 성분 분석용 기기 및 의료용 임상 검사 기기를 개발하는데는 분석화학관련 전문가, 의료전문가 및 관련 공학자가 상호 제휴를 통하여 개발 하는것이 효과적이거나, 국내의 이러한 움직임은 매우 드물었다. 하지만 최근^{5),6)}은 ISFET형 반도체 마이크로 센서를 이용하여 실험실 및 병원에서 널리 쓰이고 있으나 국산화가 전혀 이루어지지 않고 있는 전해질 분석 시스템 개발에 관한 연구를 수행한 바 있다.

전해질 분석기는 마이크로센서에서 얻어진 신호를 처리하여 정확한 측정값을 얻기 위한 신호처리부와 액츄에이터 드라이브부 및 액류 흐름 제어 계통⁷⁾으로 크게 구분할 수 있다. ISFET형 센서는 외부 공기에 노출될 경우 ISFET면 위에 얇은 산화막이 생성될 수 있으며, 이 막을 제거하지 않고 그대로 장시간 사용하면 감도가 떨어지고 반응시간이 늦어질 수 있다. 이 경우, 센

서의 감지부를 HF(hydro-fluoride)로 세척하여 산화막을 제거해야만 정확한 값을 기대할 수 있게 된다. 기존의 방식은 피측정액을 수동으로 주입하기 위한 주입구가 공기중에 노출되어 있는 2채널 형식이기 때문에 산화막에 의한 측정 오차가 발생할 수 있으며 측정항목이 pH와 pNa⁺측정에 국한된다. 또한 임상적으로 사용되는 전해질 분석기는 측정에 필요한 피측정액의 양을 최소화 하는 것이 요구된다

본 논문에서는 4종류의 기본 전해질을 2점 교정 방식을 사용하여 동시에 측정할 수 있는 4채널용 전해질 분석기를 설계 제작하였다. 개발된 분석기는 센서와 마이크로 프로세서의 인터페이스부를 포함하는 제어계통과 외부공기와의 접촉을 방지하는 동시에 피측정용액의 양을 최소화하는 샘플챔버 및 교정작업에서부터 피측정액의 주입후 결과 표시가 완전 자동으로 이루어질 수 있도록 하는 액류흐름계통(flow system)으로 구성되어 있다. 구현된 시스템에서는 1회의 피측정액의 자동 주입만으로도 4채널 센서들에 의한 측정이 가능하였고, 매회의 피측정액 및 교정용액의 양이 최소가 되도록 관련 하드웨어 및 소프트웨어를 구현하였다. 제작된 시스템의 자체성능을 평가하기 위해서 pH, pNa⁺, pCa²⁺ 및 pK⁺이온값들의 재현성을 측정함으로써 측정능력을 검증하였다.

II. 시스템 하드웨어 설계

1. 액류흐름 계통(flow system)설계

기존의 반 자동식 측정기들은 대부분 일회용 센서들을 사용하기 때문에 센서의 측정면에 흡착된 액체들을 제거하거나 세척할 필요가 없다. 그러나 ISFET센서들은 매 측정후 센서를 교체하는 일회용으로라도 활용이 가능하지만 세척후 재사용도 가능하므로 측정의 간편성과 검사 비용의 절감을 위하여 전자동식 분석기에서는 센서를 카드릿지에 끼워 일정시간 사용하는 형식을 취하는 것이 유리하다. 또한 2점 교정 방식을 사용하여 4가지의 전해질을 동시에 측정할 수 있도록 액류 흐름 계통을 설계할 필요가 있다. 그림 1은 시스템의 액류 흐름계통을 나타낸 것이다. 상단에는 도관 및 샘플 챔버의 세척에 사용할 물탱크와 2점 교정에 사용할 8개의 교정용액이 담긴 용기를 나타내고 있다. 모두 9개로 구성된 3방 밸브

ISFET 마이크로센서를 이용한 4-채널 전해질 분석기의 구현

(3-way valve)들 중 ①~⑧은 각각 위쪽의 교정용액 혹은 좌측에서 공급되는 세척수를 선택하며 액류의 역류를 방지하는 역할을 한다. ⑨는 세척수 및 교정용액 혹은 피측정액을 선택하기 위한 마이크로 밸브이다. 여기서, 물 펌프는 세척수를 공급하기 위한 것이며 폐액 펌프는 교정용액을 샘플 챔버로 공급하고 세척된 폐액을 배출하기 위한 소형 펌프이다. 세척수와 교정액 및 폐액을 인도하기 위한 도관으로 내경이 1.12mm인 테프론 튜브를 사용하였다. 또한 액체 흐름을 관장하는 마이크로 밸브와 펌프로는 내부의 재질이 내산성, 내알칼리성 소재인 PTFE로 된 것을 선택하였다. 이 계통의 특징으로는 도관의 직경이 모두 동일한 것을 사용하여 외부로부터의 공기유입을 차단함으로써 측정 시 발생할 수 있는 공기 방울을 최소로 줄인 것과 피측정액의 주입경로와 교정액의 주입경로를 일원화시켜 튜브길이 및 밸브수를 최소화시킨 점이다.

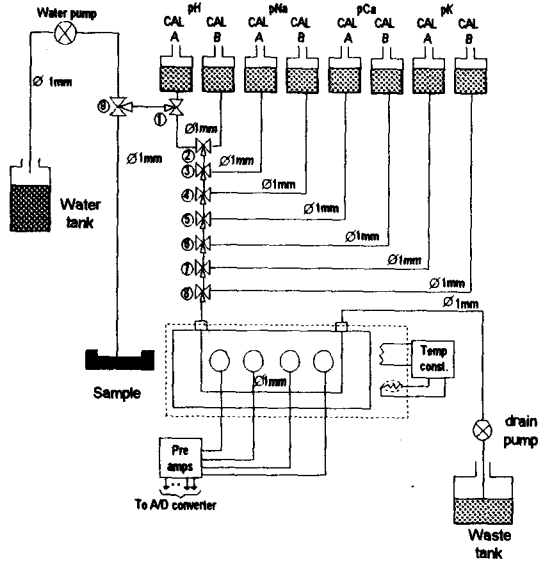


그림 1. 2점 교정을 위한 액류 흐름 계통 개략도
Fig. 1. Block diagram of flow system for 2-point calibration.

2. 제어 회로 설계

전체 회로는 센서신호로부터 정확한 pH, pK⁺, pNa⁺ 및 pCa²⁺의 값을 이온 농도로 환산하기 위한 전처리 회로와 연산회로 및 디스플레이 회로, 외부에서 환자의 ID를 입력시키고 시스템 동작명령을 주기 위한 회로 및 프린터용 I/O회로로 구성되어 있다. 또한 샘플 챔버를 위한 항온제어회로도 필요하며 이는 시판되고 있는 별도의 소형 온도제어 유닛을 사용하였다. 앞에서 제시된 액류 흐름계통에 사용된 각종 전자 액추에이터들은 도합 11개로서 이 중에서 밸브가 9개이고 펌프가 2개이다. 이들은 AC 100V 혹은 12V로 동작하며 수 100mA의 전류가 요구되므로, MPU에서 발생된 제어신호를 드라이브 회로를 통해 구동시킨다. 본 시스템용의 디스플레이부는 사용자의 편의와 시스템 전체의 외관을 위하여 표시부의 크기가 큰 40×4행 규격의 LCD를 사용하였다. 사용된 MPU는 8097BH로서

이는 내부에 8채널 아날로그 MUX 및 10-bit A/D 변환기를 내장하고 있을 뿐만 아니라 제어용 프로그램 작성에 용이한 16비트 MPU이기 때문에 본 측정기에 응용하기에 매우 적합하다. 본 시스템에서는 제어를 필요로 하는 출력 포트의 수가 많으므로 2개의 8255를 사용하여 24개씩의 입출력 포트를 마련하였다. 그러므로 MPU의 포트 1, 포트 3 및 포트 4는 액추에이터 보드와 LCD 구동을 위한 8255 인터페이스부분의 제어에 사용하였다. pH용, pNa⁺용, pK⁺용 및 pCa²⁺용 센서신호의 증폭을 위해 4개의 전치증폭기를 마련하였다. 이들 아날로그 신호들은 MPU에 내장된 멀티플렉서 회로와 샘플·호출더 회로를 거쳐 A/D변환되게 하였다. 4개 채널의 센서 신호 증폭부와 레벨 쉬프트 및 저역 통과 필터 회로는 모두 ISFET를 사용하기 때문에 거의 동일한 회로를 갖는다.

3. 샘플 챔버(sample chamber)의 설계

측정하고자 하는 시료가 플로우 시스템에 의해 각각의 ISFET 센서들의 감지부에서 적절하게 반응할 수 있는 작은 방(chamber)이 필요하다. 이 방은 센서를 세척할 때 세척액을 적절히 가두어 두거나 교정용 기준액을 끌어들이어서 자동교정을 하는 과정에서 필요하다. 액류 흐름계통에 의해 자동적으로 각 센서의 값을 측정하기 위해서는 pH, pNa⁺, pCa²⁺ 및 pK⁺ 센서가 동일한 공간내에 장착될 수 있는 용기를 설계 제작하여야 한다. 샘플 챔버를 설계함에 있어 신중히 고려해야 할 사항은 시료의 주입과 흐름이 간편하고 원활해야 하며 시료를 적게 소비하는 동시에 동작이 완벽해야 한다는 점 등을 들 수 있다. ISFET 센서는 동작시에 반드시 하나의 기준전극을 필요로 하기 때문에 소량의 샘플액으로 측정하려면 센서와 기준전극을 적절히 배치시키면서, 센서의 다중화가 될 경우에도 소형화가 가능하도록 설계하여야 한다. 그림 2에서는 이러한 점들을 고려하여 설계한 샘플 챔버의 구조를 나타내었다. 이것의 크기는 정면에서 본 폭이 48mm, 높이가 36mm이고 측면에서 본 폭이 78mm정도이며, 감지면에서 실제로 필요한 시료액의 체적은 수 μ l 미만이 되지만 센서와 센서사이의 간격 및 기준전극 설치 등의 공간이 필요하므로 내부 체적은 좀더 증가하게 된다. 본 연구에서 설계한 샘플 챔버는 그 특성상 시료의 체적은 단순히 샘플 챔버내로 샘플이 흘러가는 도관의 직경과 길이로써만 결정될 수 있도록 하였기 때문에 현재와 같은 센서모양을 사용하면 샘플 챔버 내부체적은 $1\text{mm} \times 2 \times 3.14 \times 3\text{cm} \times 0.5 = 49.7[\mu\text{l}]$ 정도가 된다. 그러나 외부 인출선 등으로 인하여 실제 필요한 샘플은 70 μ l내외가 된다. 이 양은 지금까지 상용화된 어떠한 자동식 전해질 측정기보다도 작은 양이다. 실제 시스템에서는 샘플 입력지점에서 챔버까지 샘플이 가득차게 하느냐 아니면 계산한 바와 같은 최소량만 샘플 하느냐는 제어기술에 달렸다고 볼 수 있다. 본 논문에서는 샘플 인입선과 각종 밸브에 채워지는 샘플량을 모두 합하여 최소 용적의 약 10배가 되는 500 μ l내외의 양이 실제로 필요하게 된다. 또한, 샘플 챔버내의 공기방울 등으로 인한 오차를 줄이기 위하여 3개의 기준전극을 설치하였다. 그림

2(a)에서 중앙에 위치한 상부직경이 5.5mm이고 하부직경이 2.5mm인 3개의 구멍이 기준전극을 설치하기 위한 것이다. 각각의 소형 기준전극은 2.5mm인 하부의 구멍속에 3ml KCl 용액을 넣고 여기에 Ag-AgCl 전극을 넣어 밖으로 인출한 형태이며, 구멍의 최하단 부분에 다공질 모세관을 만들어 시료와 작용하도록 하였다. 또한, 나사산을 갖는 기준전극의 5.5mm인 상부의 구멍은 기준전극에 KCl 용액의 공급과 Ag-AgCl 전극의 교체가 용이하도록 테프론 재질의 플랜지를 장착할 수 있도록 되어 있다. 그림 2(b)에서 챔버하단의 양쪽에 위치한 직경 3.5mm의 구멍은 교정액, 시료 및 세척수를 공급하기 위한 것이며 또한 측정시 챔버의 온도를 일정하게 유지하기 위하여 챔버하부에 2mm두께의 항온유지 팬넬을 부착하였다. 항온유지 팬넬 내부의 히터는 15W정도로서 이는 AC 100V용의 전용 제어기와 SSR유니트로 구동된다. 온도의 설정범위는 20~40°C로서 향후 혈액용으로 사용할 경우 36°C로 조절이 가능하다.

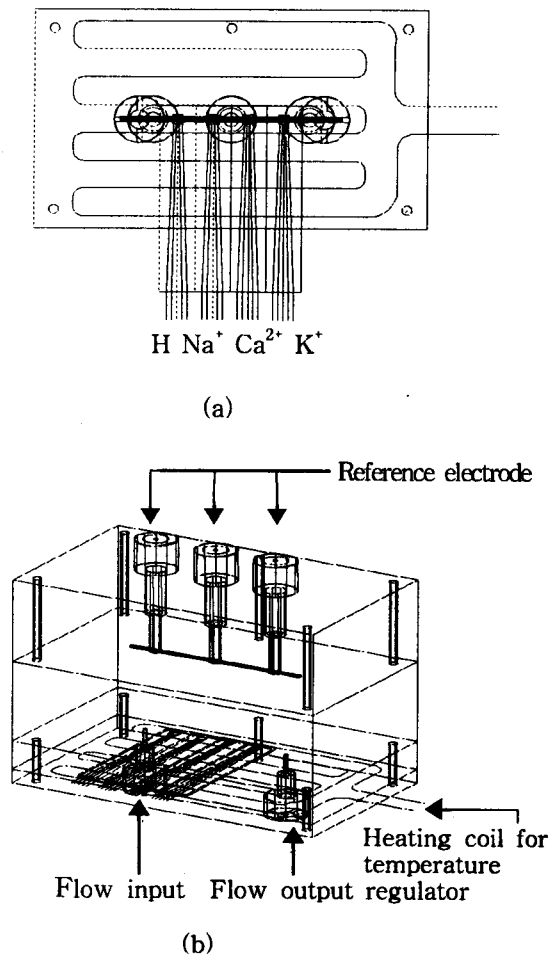


그림 2. 샘플챔버의 (a) 평면도와 (b) 전체구조도
Fig. 2. (a) Top view and (b) structure of sample chamber.

III. 시스템 소프트웨어

본 시스템은 전원을 켜둔 상태에서는 메인 메뉴에서 항상 키보드의 명령을 기다리는 방식을 사용하였다. 초기화 과정이 끝난 다음, "교정", "세척", "측정" 및 "출력" 키를 터치함으로써 언제든지 원하는 루틴을 수행하도록 하였다.

1. 교정 루틴

교정 루틴이 선택되면 문자판 상에는 "calibration"이라는 단어를 표시하고 세척 루틴을 호출하여 샘플챔버 내부에 있을 수 있는 이물질들을 제거한다. 그리고 각 교정액들의 밸브와 펌프를 구동시켜 교정액을 샘플챔버에 주입한 다음, 각 센서들의 전압을 A/D변환 후에 특성곡선을 결정하여 레지스터에 저장한다. 이때 센서의 불안정 혹은 공기 방울 발생으로 인한 측정 오차를 줄이기 위해 측정값들을 3회 샘플링한 후 이들 값이 특정한 오차범위내에 존재할때까지 반복 샘플링을 하였다. 교정요구 신호가 계속 입력되지 않으면 초기화 직후상태로 되돌아가서 대기한다. 이들 교정루틴의 흐름도를 그림 3에서 나타내었다.

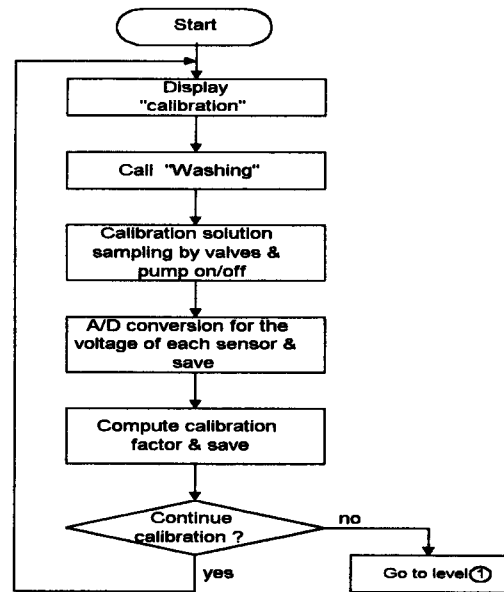


그림 3. 교정루틴의 흐름도
Fig. 3. Flow chart of calibration routine.

2. 측정 루틴

측정 루틴에서는 측정을 위한 액류흐름 계통의 순차적 제어와 신호처리가 단계적으로 이루어지도록 프로그램이 설계되었다. 그림 4에서 측정 과정의 모든 사항들을 흐름도로 나타내었다. 환자 ID등록은 LCD문자판 상에서 표시하는 물음에 답하도록 함으로써 쉽게 입력할 수 있으므로 이때 등록하는 ID는 나이와 샘플 번호 등 4가지 사항이다. 물론 매회 검사에 따른 번거로움을 피하기 위해 환자 관련ID의 입력작업을 생략할 수 있다. 환자 ID등록이 끝나면 LCD상에 보정변수들을 표시하고 측정하고

ISFET 마이크로센서를 이용한 4-채널 전해질 분석기의 구현

자하는 샘플의 pH, pNa⁺, pK⁺ 및 pCa²⁺의 출력신호를 A/D변환하는 한편 그 결과를 저장한다. 그후 측정값을 결정된 특성곡선과 비교하여 측정값을 보정하고 결과치를 계산한 다음 LCD문자판에 각각의 값들을 표시하게 된다. 측정된 결과치가 내장 프린터에서 인쇄를 끝내면 세척루틴을 불러 세척을 한 다음, 다음 샘플의 측정을 기다린다.

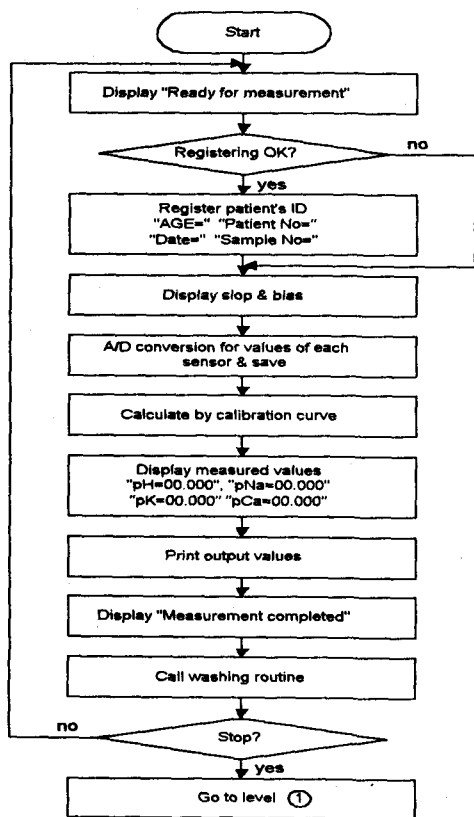


그림 4. 측정루틴의 흐름도
Fig. 4. Flow chart of measuring routine.

3. 세척 루틴

세척 루틴은 매번의 측정 및 교정마다 호출되어서 샘플챔버의 불필요한 성분들을 씻어 내기 위한 루틴이다. 측정기가 동작할 때는 세척을 하는 횟수가 빈번해지기 때문에 이의 시간이 길어지면 단위 샘플을 분석하는 데 그만큼 시간이 많이 소요되어 결국 측정장치의 효율을 떨어뜨린다. 따라서 샘플 챔버의 용적과 상태에 따라 가장 빠른 세척을 할 수 있도록 펌프의 펌핑 시간을 조정하도록 하였다.

IV. 실험 및 결과

개발된 시스템은 2점교정을 하기 때문에 주어진 값의 정확도는 대부분 교정의 정확성에 의존한다. 즉, 각기 2가지의 기준용액을 이용하여 자동교정이 끝나면 최소한 2점의 측정값이 정확히 일치되며 나머지 지점들에 대해서는 제각기 센서특성들의 직선

에 의존하게 된다. 본 시스템에서는 센서들이 비선형적인 경우에 대비한 수정알고리즘 등은 고려되지 않았으므로 제작된 시스템의 자체 성능을 평가하기 위해서는 측정값의 재현성(reproducibility)을 조사하는 것이 중요하다. 이를 위한 교정용액으로는 pH 4, pH 7, pNa⁺ 1, pNa⁺ 3, pCa²⁺ 1, pCa²⁺ 3, pK⁺ 1 및 pK⁺ 3을 사용하였다. 표 1에서 표 4까지는 각각 입력용액에 대하여 반복 측정된 측정수치 데이터들을 나타내었다. 평균 오차를 사용할 때는 오차의 절대치를 사용하였다. 이 결과를 살펴보면 교정점이 pH 4.00 및 pH 7.00에서는 평균오차가 각각 0.099pH 및 0.185pH로서 참값에 가까운 값이 측정되나 pH 10에서는 0.69pH정도의 차이가 발생함을 알 수 있다. 이는 센서의 비선형성에 기인한 것으로 추정된다. 그리고 pNa⁺ 및 pK⁺의 경우, 낮은 농도에서는 평균오차가 작고 높은 농도로 갈수록 평균오차가 크게 나타났으며, pCa²⁺는 반대로 낮은 농도보다 높은 농도쪽의 오차가 작게 나타남을 보여 주었다. 한편 pCa²⁺는 측정값의 편차도 대단히 심하게 나타나서 실험에 사용한 센서의 동작이 불안정한 것으로 추정된다. 전반적으로 분석기의 재현성과 오차가 큰 것은 다음과 같은 이유 때문으로 판단된다. 첫째, 샘플챔버, 샘플링밸브 및 각종 도관들의 세척상태가 불량한 점이 주요 원인으로 판단된다. 그리고 교정 후 도관이나 챔버내에 묻어 있는 소량의 용액이 다음 측정값에 영향을 끼칠 수 있다. 충분한 시간을 제공하여 세척 시간 동안 세척수를 흘렸다 하더라도 샘플챔버 내부의 표면이 매끈하지 못한 부분 및 밸브와 도관의 이음새 부분 등에 이전 측정에 따른 용액의 성분이 남아 있을 수 있다고 판단된다. 둘째, 전치증폭단의 잡음 유입에 따른 오차가 다소 있을 것으로 추정된다. ISFET의 입력임피던스가 매우 크기 때문에 기준 전극선과 드레인-소스 신호선 사이의 작은 루프 회로만으로 MPU 및 온도제어부에서 발산되는 고주파성분의 유입이 될 수 있으며, 이것이 오차원인이 될 수 있다. 셋째, 센서 특성의 비직선성 및 안정화 결여 등이 있을 수 있으며 향후 측정치의 신뢰도를 더욱 향상시키는 연구가 필요하다.

표 1. 기준용액에 대한 개발장비의 pH측정값
Table 1. Measured pH values of developed analyzer for reference solution.

측정 회수	pH 4.00	pH 7.00	pH 10.00
1	3.930	6.639	9.255
2	3.953	6.941	9.302
3	4.023	6.802	9.546
4	3.953	6.918	9.941
5	3.813	6.767	10.523
6	3.847	7.116	11.023
7	3.847	7.254	11.012
8	3.889	7.180	11.076
평균 오차	0.0988	0.1854	0.6987

표 2. 기준 용액에 대한 개발장비의 pNa⁺ 측정값
Table 2. Measured pNa⁺ values of developed analyzer for reference solution.

용액 회수	pNa ⁺ 1.00	pNa ⁺ 2.00	pNa ⁺ 3.00	pNa ⁺ 4.00
1	1.089	1.960	2.779	3.732
2	1.023	1.941	2.930	3.860
3	1.083	2.115	3.282	4.486
4	1.098	2.520	3.528	4.073
5	1.210	2.142	3.246	3.767
6	1.023	1.941	2.930	3.667
7	1.081	1.802	2.848	3.662
8	1.069	1.895	2.848	3.662
평균 오차	0.0845	0.1547	0.2151	0.2748

표 3. 기준 용액에 대한 개발장비의 pCa²⁺ 측정값
Table 3. Measured pCa²⁺ values of developed analyzer for reference solution.

용액 회수	pCa ²⁺ 1.00	pCa ²⁺ 2.00	pCa ²⁺ 3.00	pCa ²⁺ 4.00
1	0.411	2.235	3.294	4.205
2	0.470	1.470	2.882	3.676
3	0.800	1.730	2.882	3.750
4	0.542	2.028	2.914	3.705
5	0.600	1.971	2.828	3.800
6	0.600	1.880	3.057	3.885
7	0.485	1.765	2.971	3.942
8	0.600	1.771	3.000	3.971
평균 오차	0.4365	0.2095	0.1092	0.1845

표 4. 기준 용액에 대한 개발장비의 pK⁺ 측정값
Table 4. Measured pK⁺ values of developed analyzer for reference solution.

용액 회수	pK ⁺ 1.00	pK ⁺ 2.00	pK ⁺ 3.00	pK ⁺ 4.00
1	0.995	2.051	3.107	4.573
2	0.909	2.300	3.129	3.797
3	1.211	2.051	3.215	4.551
4	1.038	2.094	3.366	4.530
5	1.125	2.224	3.150	3.668
6	1.168	2.159	3.409	3.875
7	1.125	2.288	3.150	4.081
8	1.185	2.288	3.224	4.306
평균 오차	0.1190	0.1818	0.2188	0.3376

V. 결론

본 논문에서는 자체에서 개발되는 ISFET형 반도체 전해질 센서에 활용될 수 있는 4채널 탁상형 전해질 분석 시스템을 설계하고 이를 시험 제작하였다. 이를 위하여 복수개의 센서를 교환 및 교정하는데 적합한 신호처리회로를 제안하고 온도 보상이

가능한 4채널용 샘플 챔버 및 액류계통(flow system)과 제어회로부(control circuit)를 포함하는 하드웨어 부분과 시스템 구성 소프트웨어를 설계 및 제작하였다. 그 중 액류흐름 계통은 9개의 마이크로 밸브와 2개의 미니 펌프로 이루어지며, 이들은 16 비트 MPU를 주축으로한 제어보드로써 구동시켰다. 또한, 전해질 분석 시스템의 소프트웨어는 각각 기본 루틴, 측정 루틴, 교정 루틴 및 세척 루틴 등으로 나누어 개발하였다. 이들 소프트웨어를 하드웨어에 이식한 다음 대표적인 전해질 센서들인 ISFET형 pH, pNa⁺, pCa²⁺ 및 pK⁺ 센서를 사용하여 실험한 결과 제작된 시스템이 양호하게 동작함을 확인하였으며, 앞으로 정도 개선에 대한 연구가 계속될 필요가 있다.

참고 문헌

1. 大坪修, 舟波登, 山崎弘郎, 最新 醫用 sensing systems, 日本 R&D 프란닌크社, pp. 13-55, 1988.
2. Richard Aston, *Principles of Biomedical Instrumentation and Measurement*, Maxwell Macmillan International Editions, pp. 423-444, 1991.
3. J. G. Webster, *Medical Instrumentation Application and Design*, Houghton Mifflin, pp. 596-628, 1992.
4. W. Gumbrecht et. al "Online blood electrolyte monitoring with a chemFET microcell system," *Sensors and Actuators*, pp. 447-480, 1990.
5. 최준혁 등, "ISFET 마이크로 센서의 신호처리 및 전해질 분석기의 구현", *신호처리 합동학술대회 논문지*, 제8권, 1호, pp. 525-529, 1995.
6. 손병기, 이홍락, 등, "FET형 반도체 마이크로 센서 개발 (III)," *센서기술연구소 연구보고서*, pp. 135 - 168, 1995.
7. S. Alegret et. al "Flow-through pH-ISFET + reference-ISE as integrated detector in automated FIA determinations," *Sensors and Actuators*, pp. 555-560, 1992.