혈중요소-혈당농도 측정 복합센서 및 휴대용 시스템

유 재 택, 이 동 하, *민 남 기
안양대학교 전기전자공학과, *고려대학교
전화 : 031-467-0972

A Compound Sensor and a Portable System for the Measurement of Urea-and-Glucose Concentration in Blood

Jae-Tack Yoo, Dong-Ha Lee, *Nam-Ki Min
Anyang University, *Korea University
E-mail : jtyoo@aycc.anyang.ac.kr

Abstract

The development of a portable system to be used by diabetes patients and renal disease patients is needed to monitor their urea concentration and their glucose concentration in blood. This paper reports a compound sensor composed of a urea sensor, a glucose sensor and a micro-channel. This paper also reports the development of a portable measurement system to measure the concentrations, display the values, and save the values to be used by doctors.

I. 서 론

우리나라에도 근래 들어 당뇨병 및 신장병 환자의 수가 급증하고 있는 추세인바 이의 조기진단 및 상시 감시가 필요하며, 간편한 휴대용 계측기를 개발하여 환자 본인이 수시로 측정할 수 있게 해주어 환자에게 경보신호를 즉시 줄 수 있는 것은 물론 측정데이타를 기록하여 의사에게 임상데이타를 확보할 수 있게 해줄 필요가 있다.

본 논문에서는 당뇨병 진단을 위한 혈당센서 및 신장병 진단을 위한 요소센서의 개발 및 이의 소형화를 위한 마이크로 채널 제작까지 소형 복합센서의 개발에 관하여 소개한 후 이를 이용한 전기신호의 증폭, 디지털 값으로의 변환 및 데이터 display · 저장까지의 소형 · 저전력 계측기 시스템의 prototype 구현에 관하여 요약한다.

II. 센 서

2.1 요소 센서

요소는 신장병 진단을 위한 지표물질이며 신장병의 조기 진단을 위해서는 빠르고 감도가 높은 요소센서의 개발이 필요하다. 이러한 센서의 개발을 위하여 반도체 공정을 이용하여 4,000Å의 산화막이 성장된 P형 silicon wafer 위에 RF sputter를 사용하여 티타늄과 백금을 증착한 백금 박막전극을 제작한 후 효소를 고정시켰다. 이러한 방법으로 저비용의 센서제작이 용이하게 되었다. 전도성 고분자로써 Polypyrrole(PPy)를 사용하고 0~0.8V 범위에서 산화적 전기중합법을 이용하여 백금 박막전극에 고분자를 합성하였다. 일반적으로 전도성 고분자의 경우 금속에 비하여 전도도가 떨어지므로 감도를 높이기 위하여 dopant로서 구리를 사용하였으며, scan rate 40 mV/s, 0.8~-0.8V 전위 영역에서 산화적 전기중합법을 이용하여 전극을 형성하였다.

요소는, 그림 1에 보여진 반응식과 같이, 가수분해 반응에 의해 2개의 암모늄 이온과 1개의 탄산이온으로 분해되며 이러한 반응을 촉진하는 효소로써 urease가 사용된다. 그림 2에서는 일정한 전위하에서 전극계면에 고정화된 효소에 의한 이온의 증가로 전류가 증가함을 이용하여 요소농도에 따른 확산 한계전류를 시간대 전류법을 사용하여 감도를 측정한 것을 보여준다. 측정결과 최적화된 조건에서 요소 농도에 비례하여 얻어진 확산한계 전류는 20㎂/decade의 기울기를 나타내었다.

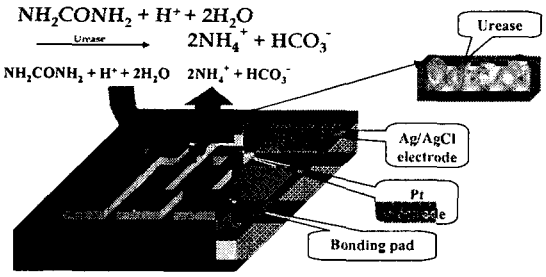

그림 1 혈중요소 측정을 위한 진극 구성

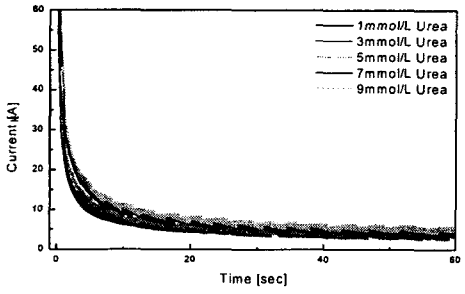

그림 2 요소센서의 시간에 따른 진류의 변화량

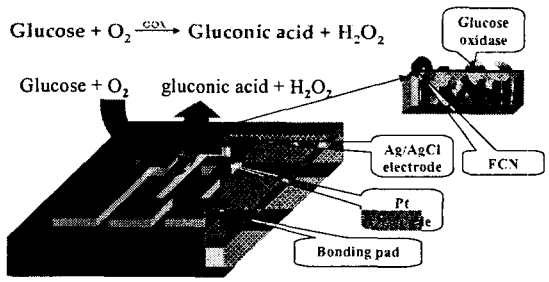

그림 3 혈당 측정을 위한 전극 구성

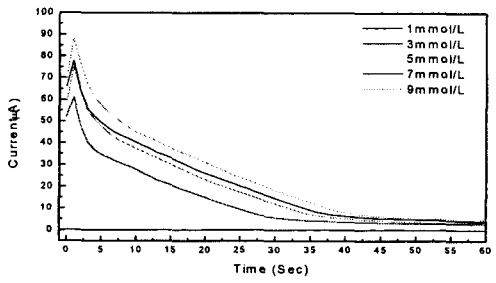

그림 4 혈당센서의 시간에 따른 전류 변화량

2.2 혈당 센서

극미량의 시료를 사용하여 당뇨병의 지표물질인 혈당 농도를 정량화 할 수 있는 센서를 개발하기 위하여 silicon wafer 상에 마이크로 크기의 효소 고정화 전극 개발을 위하여 반도체 공정을 이용하였다. SiO_2 절연층이 성장된 n-type(100) silicon wafer 위에 RF sputter를 이용하여 Ti, Pt, Ag를 증착한 백금 전극을 제작하고 혈당에 선택적 특성을 갖는 효소 전극을 제조하여 사용하였다. 효소전극은 전자 전달 매개체인 Ferricynide (FCN) 와 Polypyrrole(PPy)을 이용하여 PPy필름을 성장시키고 Glucose Oxidase(GOx)를 고정화한 고감도의 전기화학 전극으로 개발하였다.

이러한 효소전극은 전기화학적 반응을 수반하기 때문에 전극의 표면부에 효소의 안정적인 고정화와 전기화학적으로 활성인 전극/효소의 복합체를 필요로 한다. 그림 3은 도전성 고분자로 PPy를 이용하는 효소전극을 보여주며, 전해질은 PPy의 산화포텐셜을 낮추고 효소전극의 생화학적 반응 속도를 개선하며 혈당에 대한 전류응답 속도 향상을 도모하기 위하여 비교적 크기가 큰 FCN을 사용하여 GOx/PPy 전극을 제조하였다.

그림 4에서는 제작된 전극에 0.6V의 전압을 인가하고 여러 혈당농도에서의 시간에 따른 전류의 변화량을 보여주고 혈당농도를 증가시킴에 따라 전류의 값도 증가함을 알 수 있다. 감도를 측정한 결과 5μA/decade의 기울기를 나타낸다.

2.3 마이크로 채널 제작

반도체 공정으로 제작된 소형화 센서들은 여러 가지 생체 지표물질을 한번에 검출할 수 있는 다중 복합센서로 제작할 수 있다. 여기서는 미량의 시료만으로 요소 및 혈당을 동시에 측정하기 위한 시스템 개발을 위해 화학적으로 안정한 물질인 poly[dimethylsiloxane] (PDMS)을 이용하여 replica molding 방식으로 마이크로 채널을 제작하였다. PDMS 채널용 master제작을 위해 시료량과 모세관 구동에 적합한 구조에서 요구되는 40~70㎛ 의 높이 특성을 갖는 SU-8(50) thick photoresist를 이용하였다. PDMS는 molding 공정이 가능한 rubber형태의 Sylgard 184를 사용하였다. Sylgard 184는 base와 curing agent 두 용액으로 구성되며 10:1의 혼합비로 혼합하여 사용한다. PDMS 용액을 SU-8(50) master를 이용하여 경화공정을 수행한 후, 박리된 PDMS 음각 패턴을 유리기판과 접합하여 마이크로 채널을 제작하였다.

마이크로 채널에서의 유체구동 방식 적용 단계에서 PDMS는 소수성(hydeophobic)의 표면을 갖고있기 때문에, 플라즈마 처리를 통하여 친수성으로 변환한 후 모세관 현상을 이용한 유체구동에 적합하게 만든 후 외부 구동력이 필요 없는 모세관 구동방식을 사용하였다. 그 결과 혈액 분석용 시스템 제작에 적합한 특성을 갖는 마이크로 채널을 제작할 수 있었다.

III. 계측회로

3.1 요소센서 계측회로

Potentiometer로 sensor 출력 전류를 측정하면 요소센서가 삽입될 때 처음에 0μA이며 용액이 투입되면 50μA 이상의 첨두치를 나타내고 점차 하락하여 출력 전류가 안정화되는 특성이 있다. 이러한 특성에 맞게 아래와 같은 signal conditioning 회로를 구성하였다.

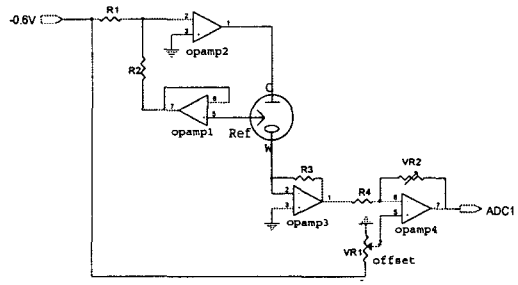

그림 5 요소센서 signal conditioning 회로

Opamp1은 기준전극(Ref)에 0.6V를 인가하게 하고, opamp2는 상대전극에 전류를 흐르게 하여 기준전극과의 전위를 유지하게 해준다. Opamp3은 작업전극의 출력전류를 전압으로 변환하고 Opamp4에서는 VR1을 이용하여 offset을 보정하며, VR2를 조정하여 0~2.4V 사이의 전압으로 출력시키게 하여준다. 아래 수식은 sensor 출력 전류와 회로 출력전압의 관계를 보여준다.

$$V_4 = -\frac{VR_2}{R_4} \times V_3 = \frac{R_3 \times VR_2}{R_4} \times i_w$$

3.2 혈당센서 계측회로

Potentiometer로 sensor 출력 전류를 측정하면 혈당센서가 삽입될 때 처음에 0μA이며 용액이 투입되면 11μA 이상의 첨두치를 나타낸 후 점차 하락하여 안정화되는 특성이 있다. 그림 6은 signal conditioning 회로이다.

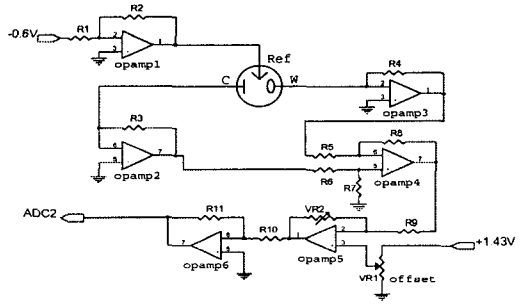

그림 6 혈당센서 signal conditioning 회로

Opamp1은 기준전극(Ref)에 0.6V를 인가하고, opamp2는 상대전극에서 출력전류를 전압으로 변환하는 회로이며 ($V_2 = -i_c R_3$), opamp3는 작업전극에서 전류를 전압으로 변환하는 회로이다($V_3 = -i_w R_4$). Opamp4는 차동증폭회로이며, 증폭기 입력단에서

$V^+ = V^- = \frac{R_7}{R_6+R_7} \times V_2$ 이므로 $i_3 = \frac{V_3 - V^+}{R_5}$ 이며

출력단에서 $V_4 = V^+ - i_3 R_8 = V^+ - \frac{V_3 - V^+}{R_5} \times R_8$

$= -\frac{R_8}{R_5} \times V_3 + (1 + \frac{R_8}{R_5}) \times (\frac{R_7}{R_6+R_7}) \times V_2$ 이다. Opamp5는 VR1을 사용하여 offset을 보정하고 VR2를 이용하여 0~2.4V 사이의 전압으로 출력시키게 해준다.

IV. 시스템

4.1 Prototype 하드웨어

아래 그림 7은 마이크로프로세서와 LCD의 주변회로이다.

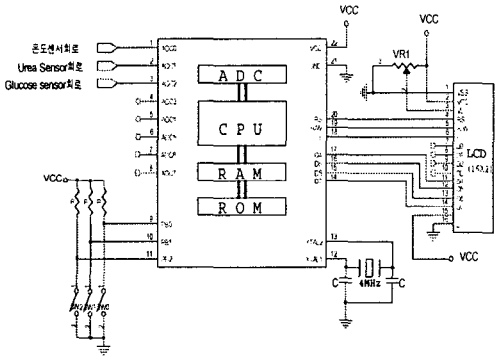

그림 7 마이크로프로세서 및 주변회로

동작 주파수는 4MHz이며 건전지의 사용을 위해 4.5V의 전원전압으로 설계하였다. 마이크로프로세서는 8-bit CPU및 8-channel의 10-bit ADC, ROM 및 RAM을 내장하고 있는 다기능 마이크로프로세서를 선정하였다. 센서의 화학반응은 사용시의 온도에 의하여 출력이 변화되므로 온도감지회로가 필요하다. 온도센서회로는 온도감지 IC를 사용하여 0~80。C의 측정이 가능하도록 하였다. 그림 8은 완성된 prototype를 보여준다.

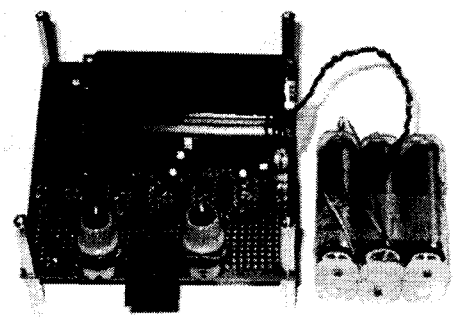

그림 8 Prototype 사진

4.2 데이터변환 Programming

Signal conditioning 회로에서의 출력전압은 마이크로프로세서에 내장된 10-bit ADC에 의하여 digital count로 변환된다. 마이크로프로세서는 요소 및 혈당 센서의 출력 전류를 감시하고 있다가 각각 50μA, 12.4μA이상의 첨두전류가 감지되면 혈액이 투입된 시점으로 인식하고 그후 10초부터 0.1초 간격으로 5회 sampling하여 평균치를 사용하게 하였다. 이렇게 함으로서 화학작용의 미세한 변화 및 전기적인 잡음 등의 영향에 따른 일시적인 출력변동의 영향을 줄였다. ADC는 전압 0~2.4V를 10bit digital count인 0~1023으로 변환한다. 변환된 값은 프로그래밍으로 센서의 비선형성을 보정였으며 본 논문에서는 연산이 간단한 선형보간법을 채택하여 변환한다. 그림 9와 그림10은 이 변환을 보여준다.

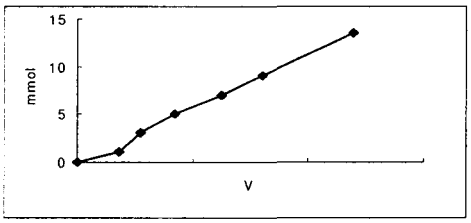

그림 9 요소센서의 전압 대 요소량 변환그래프

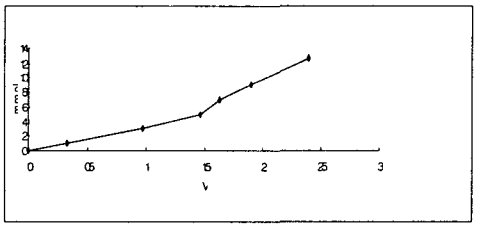

그림 10 혈당센서의 전압 대 혈당량 변환그래프

4.3 시스템 Programming

그림 11은 시스템 프로그램의 flow-chart를 보여준다. 1차적으로 시스템 초기화를 한후 while loop에서 사용자에게 LCD로 message를 내보내며, switch 응답에 따라 data 측정 및 data 질의를 수행한다. 측정 mode에서는 요소센서와 혈당센서로부터 각각 독립적으로 data를 읽어 들이며, sensor 작동후 ADC 변환 값의 평균치를 사용하고 혈당량 및 요소농도를 계산하여 LCD에 display 및 ROM memory에 저장한다. Data 질의 mode에서는 차례대로 최근의 9개의 data를 보여준다.

V. 결 론

본 논문에서는 당뇨 및 신장병의 조기진단 및 환자의 상태감시를 위해서 개발된 전기화학형 마이크로 전극형

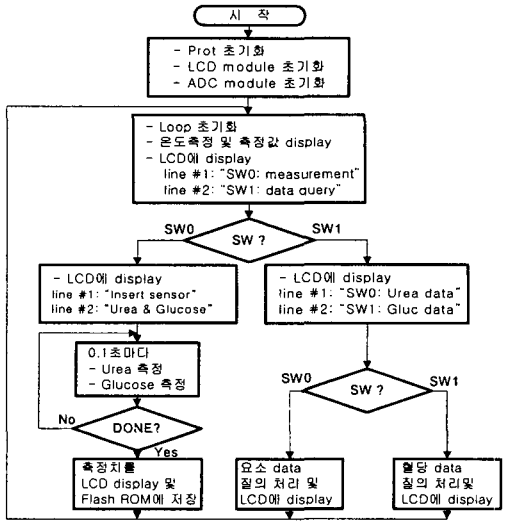

그림 11 system flow-chart

센서를 소개하였으며, 센서회로의 설계, data를 변환·저장·표시하는 prototype 휴대용 계측기의 개발에 관하여 기술하였다. 이 계측기는 두 가지 농도를 한꺼번에 측정할 수 있게 하는 계측모드와 data를 찾아보기 위한 질의모드로 작동시킬 수 있게 하여 환자가 생활하면서 수시로 혈액의 혈당량 및 요소량을 측정하여 즉시 알 수 있게 하는 것은 물론 저장 data를 의사가 사용가능 하게 함으로서 치료에 도움을 줄 수 있게 하여 준다.

참고문헌

[1] Saad S. M. Hassan 외2, "Potentiometric determination of salicylhydroxamic acid (urinary struvite stone inhibitor) based on the inhibition of urease activity", Anal. Chem. Acta. 351. 91. 1997

[2] 양정훈 외5, "요소측정용 바이오센서를 위한 Cu-doped PPy electrode의 제작", 2002 대한전기학회 하계학술대회 논문집, p. 2000-2002. 2002.7.10.

[3] G. F. Khan, "Design of a stable charge transfer complex electrode for a third generation amperemetric glucose sensor", Anal. Chem. 68. 2939. 1996

[4] 윤동화 외4, "소형화된 glucose 센서 제작 및 전기화학적 특성 분석", 2002년도 대한전기학회 전기물성·응용부문회 추계학술대회 논문집, p.248-250. 2002.11.9.

[5] Allen J. Bard, Larry R. Faulkner, "Electrochemical Methods Fundamentals and Applications", 2nd Ed., Jhon Wiley & Sons, Inc., 2001. * 3전극법

[6] P. T. Kissinger 와 1, "Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry", 2nd Ed. Marcel Dekker, New York, 1996.

[7] Joseph J. Carr 외 1, "Introduction to Biomedical Equipment Technology", 2nd Ed. Regents/Prentice Hall, 1993.

[8] 김철오 외2, 예제로 배우는 AVR, 성안당, 2001