

論文2001-38SC-11-8

## 다채널 LAPS용 pH 변화량 검출을 위한 적분 방식의 알고리즘 제안

## (Algorithm for Integral Method for Photocurrent Measurement of pH Variations Using Multichannel LAPS)

裴相坤\*, 李承夏\*, 姜信元\*, 曹振鎬\*

(Sang Kon Bae, Sung Ha Lee, Shin Won Kang, and Jin Ho Cho)

## 요 약

본 논문에서는 시간-농도 분해능을 필요로 하는 LAPS장치에 있어서, 광전류 특성 곡선의 변곡점을 찾아 이동량을 측정하는 대신에 특성 곡선의 적분값 변화를 이용하여 pH변화를 검출하는 방식을 제안하였다. 제안된 방식의 성능 확인을 위하여 시뮬레이션을 수행하였으며, 이로부터 약 80배의 감도 및 1000배의 분해능 증가를 확인하였다. 수행된 결과를 바탕으로 측정 시스템 및 2-0.03125 [mg/ml]농도의 효소가 묻은 스트립을 제작하여 측정한 결과, 동일한 샘플수에 대해 기존의 3.79-0.27[pH/min]보다 더 높은 3.76-0.08 [pH/min]의 pH변화감도를 측정할 수 있었다.

## Abstract

We proposed the detection method of pH variations by integrating a photocurrent characteristic curve, instead of finding an inflection point by differentiating it in LAPS system. By a simulation of the performance of the proposed method, we verified that it had 80 and 1000 times higher sensitivity and resolution than a conventional method. Then, with the implemented system based on the simulation results, we measured a pH variation which was given rise to a potential change on the LAPS surface exposed to 2-0.03125[mg/ml] enzyme solutions. As results, we observed that the proposed method has a higher sensitivity and resolution of 3.76-0.08[pH/min] pH variations than 3.79-0.27[pH/min] for conventional method with same samples.

## I. 서 론

최근의 의료 및 생명공학의 발달과 환경 문제의 관심이 높아짐에 따라 미생물 및 독소 농도 검출의 필요성이 높아지고 있다. 이러한 농도 검출을 위한 과거의

방법으로는 측정 대상물의 특정한 성질에 의해 나타나는 생화학 반응을 이용한 직접적인 검출이 많이 사용되었다.<sup>[1-2]</sup> 하지만 이러한 방법은 생화학 전문가에 의해 측정 결과를 재분석해야 하는 까다로운 과정을 거쳐야 한다. 따라서, 생화학 물질의 정량적인 분석을 위한 많은 방법들이 연구되고 있으며, 이들의 대부분은 센서를 이용하여 분석물질을 정량적으로 측정한다. 그 중 대표적인 방법은 면역반응에 의한 화학 성분 변화를 반도체 소자에 의해 측정하는 것이다.<sup>[3-4]</sup> LAPS (light addressable potentiometric sensor)는 반도체에 가해지는 광자극 및 화학 반응에 의해 나타나는 전기

\* 正會員, 慶北大學校 電子電氣工學部  
(School of Electronic & Electrical Eng., Kyungpook National University)

接受日字:2001年3月2日, 수정완료일:2001年8月27日

신호를 측정하는 것으로, 최근 들어 미생물·독소의 농도 검출 방법에 많이 사용하고 있다. 이는 미생물 농도에 따라 대상 물질과 기질사이의 효소 반응에 의해 발생하는 수소이온의 양이 시간에 따라 다르게 나타남을 이용하는 것으로, pH 변화를 검출함으로써 미생물의 농도를 간접적으로 측정하게 된다. 일반적으로 LAPS는 pH변화에 따라 센서로부터 검출되는 광전류 특성곡선의 최대 변곡점이 나타날 때 인가되는 바이어스 전압을 검출하여 이 전압의 이동량을 측정하게 된다. 이를 검출하기 위한 종래의 방법에서는 특성 곡선의 2차 미분 값이 0이 되는 점의 이동량을 측정하게 된다.<sup>[5]</sup>

LAPS소자를 이용해 측정기를 구현할 때 실시간 신호처리가 매우 중요하다. 그러나, 지금까지 방법들은 변곡점을 검출하기 위해서 계산량이 많아지며, 분해능이 DA변환기에 의한 바이어스 인가전압에 의해 결정되므로 DA변환기 분해능이 낮으면 전체 시스템의 분해능이 떨어진다. 실제 pH변화와 관련된 값은 바이어스 전압값이 되며 이 값들은 교정에 의해 구해진 교정곡선의 내삽(interpolation)으로 구해진다. 따라서, 세밀한 pH변화를 위해서는 인가 전압을 세밀히 증가/감소 시켜야 하고, 이는 DA변환기의 높은 분해능을 요구한다. 또한, 바이어스 전압에 대한 동일한 잡음 레벨에 대하여 신호 대 잡음비가 낮아지게 된다. 이밖에도 처리·연산하게될 데이터가 많아질수록 전송 속도 및 메모리 공간을 많이 필요로 하며, 잡음 민감도를 줄이기 위해서는 복잡하고 정밀한 신호처리 회로가 요구되어 마이크로 프로세서에 기반한 컴팩트한 측정기의 구현이 어려워진다.

이와 같은 문제점을 극복하기 위하여 pH측정을 위한 여러 가지 방법들이 연구되어졌다. Sasaki등은 두 개의 광원에 의한 측정 신호의 차이 성분을 이용하여 센서 감도를 높이는 방법을 제시하였으며<sup>[6]</sup>, Adami등은 p형 및 n형의 두 개의 LAPS소자에 의한 교차점을 이용하여 변곡점을 찾아내는 방법을 제시하였다.<sup>[7]</sup> 또한 Uchida 등은 화학 반응에 의한 센서 표면 광전위 측정을 위한 디지털 LAPS 시스템을 이용한 고속 이미지 검출 장치를 제시하였다.<sup>[8]</sup> 하지만 이러한 방법들은 여전히 변곡점을 추출하므로 계산량이 많아지게 되고 측정 시스템의 시간적인 분해능이 낮다. 하지만, 군사 및 생화학용으로 이용되는 시스템에서는 8채널 이상의 다채널 측정이 보편적으로 요구되며, 이 경우 농도 및 시간 분해능이 매우 중요하게 된다.<sup>[9]</sup>

본 논문에서는 시간-농도 분해능을 필요로 하는 LAPS장치에 있어서, pH 변화량을 측정할 때 광전류 특성 곡선의 변곡점을 찾아 이동량을 측정하는 대신에 특성 곡선의 적분값 변화를 이용하여 pH변화를 검출하는 방식을 제안하였다. 이러한 적분 방식은 측정 신호에 대한 계산량을 줄이고, 동일한 샘플링에 대해 높은 감도 및 분해능을 얻을 수 있으며 랜덤한 잡음에 대한 영향을 줄일수 있다. 제안된 적분 방식의 실험을 위하여, 시뮬레이션을 통한 바이어스 전압 범위 및 분해능 분석을 수행하였다. 이로부터 제안한 방식이 pH 감도 면에서 샘플링수와 비례하는 약 86배 증가함을 알 수 있었으며, 분해능면에서 10mV/sample 간격의 바이어스 전압 변화에 의한 80샘플의 측정에 대하여 약 1000배의 분해능을 가짐을 알 수 있었다. 시뮬레이션 결과를 바탕으로 구현된 측정 시스템과 2-0.03125[mg/ml]농도의 효소가 묻은 스트립을 제작하여 효소 농도를 측정 한 결과, 동일한 샘플수에 대해 기존의 3.76- 0.27 [pH/min]보다 더 높은 3.76-0.08[pH/min]의 pH변화 감도를 측정할 수 있었다.

## II. 이 론

### 1. LAPS센서의 동작 원리

EIS(Electrolyte / Insulator / Silicon) 구조인 LAPS는 변조된 광( $\lambda : 940\text{nm}$ )을 반도체 표면에 조사하여 감지막과 전해질 계면에서의 표면 전위를 측정하는 것이다. 그림 1은 LAPS의 측정 원리 및 특성 곡선을 나타내고 있다. 그림 (a)를 보면, 실리콘웨이퍼에 변조 광과 함께 직류 전압을 인가하면 광에 의해 생성된 전자-정공 쌍이 공핍영역 전계에 의해 분리되어 LAPS소자내의 공핍영역과 절연층의 전하를 붕괴하는 역할로 일시적인 광전류를 발생시킨다. 이때 조사된 광이 공핍영역 폭을 충분히 변조시키게 되면 광 전류에는 광변조 주파수를 반영하는 교류성분이 존재한다. 또한, 직류 전압이 LAPS소자 내에 광 변조 신호와 동시에 인가된다. 이 인가 직류 전압이 반전상태(depletion region) 또는 축적 상태(accumulation region)일 때는 비록 광에 의해 전자-정공 쌍이 생성되어도 공핍영역의 정전용량의 변화가 없으므로 광 전류가 변화하지 않는다. 반면에 인가 전압이 반전상태와 축적 상태 사이에서 변화할때는 교류 광전류/바이어스 전압 곡선이 광에 의해 발생된 전류가 없는 축적 상태와 최대인 반전 상태 사이에

서 급격한 변화를 보인다. 이와 같은 환경 하에서, 감지막과 전해질 계면에서의 전위변화를 측정해 보면 광전류 곡선은 전압 축을 따라 이동하는 것을 관찰할 수 있다. 그러므로, 변곡점에서의 전압( $V_p$ )은 EIS구조에서 평탄 대역 전압( $V_{FB}$ )에 의존하게 되고, 이때 평탄 전압은 pH에 직접 관계되는 실리콘 표면 전위( $\psi_0$ )의 변화에 의존하게 된다.<sup>[1]</sup> 그림 (b)는 이와 같은 동작에 의해 나타나는 특성 곡선을 보이고 있다.

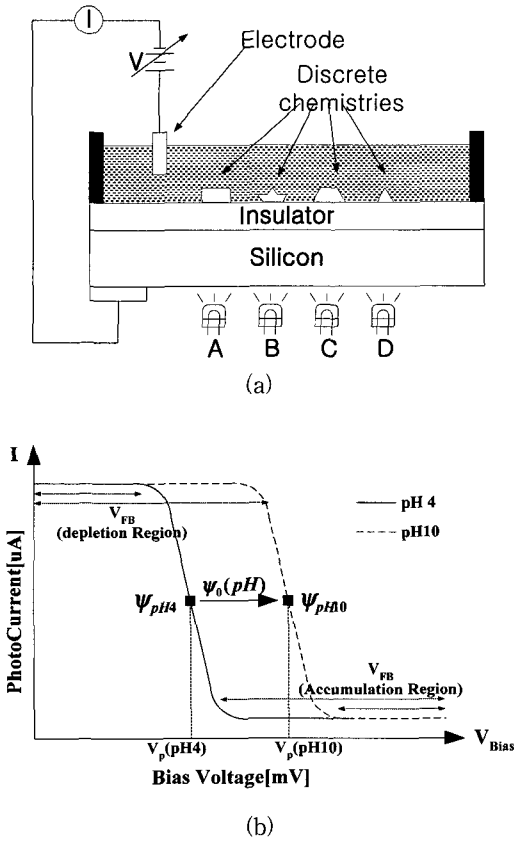


그림 1. LAPS의 (a) 기본 개념도 및 (b) 특성곡선  
Fig. 1. (a) Schematic diagram and (b) characteristic curve of the LAPS.

2. 미분 방식에 의한 측정 및 문제점

LAPS에 의한 pH 검출의 일반적인 방법은 광전류 특성 곡선이 측정 상태에서 반전상태로 급격하게 변화하는 변곡점을 검출하여 이 변곡점의 이동을 전체 특성곡선 이동의 대표점으로 판단하여 이동량을 검출하는 것이다. 즉, pH변화가 광전류 곡선의 변곡점에 해당하는 인가 전압  $V_p$ 의 변화로 나타난다. 그러므로 미분 방식에 의한 pH감도  $S_{diff}(pH)$ 는 식 (1)으로 정의된다.

$$S_{diff}(pH) = \frac{\partial \Psi_0(pH)}{\partial pH} = \frac{\partial V_p}{\partial pH} \quad (1)$$

where,  $\Psi_0(pH) = \left[ -\frac{\partial}{\partial V_p} i(pH) \right]_{max}$

여기서, 여기서,  $i(pH)$ 는 측정 용액의 pH농도에서 나타나는 광전류 특성 곡선이고,  $\Psi_0(pH)$ 는 측정 용액에 의한 센서 표면 전위로써, 특성곡선의 변화가 최대가 되는 지점이다. 이때 식 (1)은 수소이온의 농도 변화에 따른 전해질과 감지막 계면사이의 전위차이며, Nernst 방정식에 의해 계산된 단위 pH당 변화하는 바이어스 전압의 변화량은 59mV로 정의된다. 실제 측정에서는 pH변화에 따른 바이어스 전압 변화를 측정하고 이를 식 (2)과 같이 정규화 함으로써 실제 pH농도 ( $C_{pH}$ )값을 얻게 된다.

$$C_{pH} = C_0 + \frac{V_{measu} - V_0}{59mV} \quad (2)$$

여기서,  $C_0$ 는 초기 pH농도,  $V_{measu}$ 는 변곡점에서의 인가전압,  $V_0$ 는 초기 인가전압이다. LAPS는 미생물·독소의 농도 분석 및 검출을 위해 항원-항체 반응에 의해 나타나는 시간적인 pH 변화량을 이용하여 농도를 검출한다. 따라서, 실질적인 농도 검출은 시간적 pH 변화의 기울기에 의존하게 되므로 빠른 시간 내에 pH변화를 검출하기 위한 방법으로 미분 방식을 사용할 경우 나타나는 문제점은 다음과 같다.

첫째, 미분에 의한 변곡점을 검출하기 위해서 계산량이 많아진다. 일반적으로 항원-항체 반응에 의해 나타나는 pH변화 기울기는 선형성을 가지는 6.5pH에서 ±0.5내지 ±1.5 pH의 영역에서 이용되며 이에 따른 pH 분해능은 0.02pH 정도를 가져야 한다. 따라서, 하나의 변곡점을 검출하기 위해서는 약 256 samples/CH의 샘플링과 이에 대한 2차 변곡점을 검출이 필요하게 된다. 변곡점 검출은 두 샘플간의 변화분 검출에 의해 이루어지므로 하나의 변곡점 검출을 위하여 256+256회의 뉘셀 연산 및 255 차성분에 대한 최대값 계산과정이 필요하게 되고, 256+256개의 데이터 저장 메모리가 필요하게 되며 이는 전송 시간의 증가 시키게 된다. 따라서, 0.02[pH/min]의 분해능을 가지기 위해서는 약 120 샘플이 필요하므로 1분당 32샘플정도의 처리속도를 가진 시스템에서는 약 4분이 소요되게 된다.

둘째, 분해능이 DA변환기에 의한 바이어스 인가전압

에 의해 결정되므로 DA변환기 분해능이 낮으면 전체 시스템의 분해능이 떨어진다. 식(3)에서와 같이 매질의 초기 pH값에 의한 표면 전위  $\Psi_0(pH)$ 에서 pH변화에 따른 표면 전위 변화  $\Delta\Psi_0(pH)$ 는 I-V 곡선이 변곡점을 나타낼때의 초기 바이어스 인가전압  $V_p$ 에서 pH변화에 따른 인가 전압의 변화  $\Delta V_p$ 에 의해 측정될 수 있으므로, pH농도의 분해능은 인가 전압을 발생시키는 DA변환기의 분해능에 의존하게 된다.

$$|\Psi_0(pH) + \Delta\Psi_0(pH)| = |V_p + \Delta V_p| \quad (3)$$

따라서, 분해능을 0.02pH로 유지하기 위해서는  $59[\text{mV/pH}] \times 0.02[\text{pH}] = 1.18\text{mV}$ 의 바이어스 변화에 대한 변곡점 측정이 가능해야 하며, 이는 최대 10V 출력 전압을 가진 14bit 이상의 DA변환기가 필요하다.

셋째, 잡음에 대한 영향이 민감해진다. 센서 출력  $S(V_p)$ 는 식(4)와 같이 증폭단 이득  $A$ 와 인가전압  $V_p$  및 교류 광전원  $v_{photo}$ 의 비선형 함수인 전달함수  $f(\cdot)$ 의 곱으로 나타난다.

$$S(V_p) = A \cdot f(v_{photo}, V_p) \quad (4)$$

이때 잡음성분  $V_{F(noise)}$ 이 인가 전압측에 유입되면 센서 출력  $C(V_p)$ 는 식(5)와 같이 변곡점 바이어스  $V_p$ 에 의한 출력과 바이어스 잡음 성분  $V_{F(noise)}$ 에 의한 출력의 합으로 표시될 수 있다. 증폭단 이득은 미약한 센서 신호를 검출하기 위하여  $1 \ll A$ 인 값을 가지므로 바이어스 전압에 대한 잡음의 영향이 민감해지므로 S/N비를 낮추게 된다.

$$\begin{aligned} C(V_p) &= S[V_p + V_{F(noise)}] \\ &= A \cdot f[V_{photo}, V_p + V_{F(noise)}] \\ &= A \cdot f[V_{photo}, V_p] + A \cdot f[V_{photo}, V_{F(noise)}] \end{aligned} \quad (5)$$

### 3. 적분 방식에 의한 pH 검출

#### 1) 원리

본 논문의 제안 방식은 LAPS 시스템의 궁극적인 목적적인 특성 곡선의 이동 정도를 측정하기 위하여, 변곡점의 변화 대신 적분에 의한 면적 변화로 정량화 한다. 그림 2는 제안한 방식에 의한 pH변화 측정의 개념을 보이고 있다. (a)는 LAPS에 의해 측정된 광전류 곡선을 나타낸 것이며 (b)는 미분 방식에 의한 pH변화에 대한 변곡점 이동과 제안한 방식에 의한 pH변화에 대한 적분값 변화를 나타내고 있다. 이때 나타나는 적분

값의 변화는 광전류 특성곡선의 면적 변화에 해당하는 값이다. 따라서, 미분 방식에서의 변곡점 변화를 정량화 하는 과정이 적분 방식에서는 면적 변화의 정량화로 이루어진다. (c)에서는 이러한 두 방식에 의해 나타나는 시간 경과에 따른 pH변화량을 나타내는 그래프로써 변화량이 일정한 간격으로 증가하는 것을 알 수 있다. 따라서, 적분 방식에 의한 pH감도  $S_{int}$ 는 식(6)과 같이 표시할 수 있다.

$$S_{int} = \frac{\partial A(pH)}{\partial pH} = \frac{\partial}{\partial pH} \left[ \int i(pH) dV_b \right] \quad (6)$$

where,  $A(pH) = \int i(pH) dV_b$

여기서,  $i(pH)$ 는 측정 용액의 pH농도에서 나타나는 광전류 특성 곡선이고,  $A(pH)$ 는 이 특성곡선이 바이어스 전압  $V_b$ 가 변화하면서 나타내는 면적값이다.

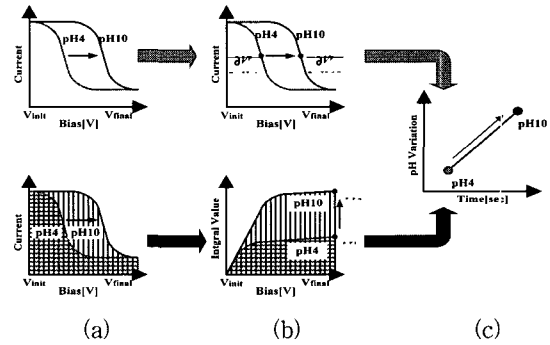


그림 2. 적분 방식에 의한 pH변화

Fig. 2. pH variation using integration method.

이러한 광전류 특성곡선에 의한 면적 변화는 그림 3과 같이 간략하게 설명할 수 있다. 우선 이산적인 샘플링에 의한 특성곡선의 면적 변화량  $\Delta A$ 는 식 (7)과 같이 표현할 수 있다.

$$\Delta A = A_2 - A_1 = h \sum_{V=V_{init}}^{V_{final}} \{I_2(V) - I_1(V)\} \quad (7)$$

여기서,  $V_{init}$ 와  $V_{final}$ 은 DC 바이어스의 시작전압과 최종전압을 나타내며,  $h$ 는 특성곡선의 진폭에 해당하는 상수이다. 이때 측정되는 전류  $I_1, I_2$ 는 인가되는 바이어스 전압  $V$ 의 함수가 된다. 초기 특성곡선에 의한 면적  $A_1$ 과 pH변화에 의해 이동한 특성곡선의 면적  $A_2$ 에 의한 두 곡선의 면적 변화량은 식 (8)와 같다.

$$A_2 - A_1 = (P_{ST2} - P_{ST1}) * h + \frac{1}{2} [(P_{ST2} - P_{ST1}) - (P_{END2} - P_{END1})] * h \quad (8)$$

$$= d * h$$

따라서, 특성곡선의 변화 정도에 해당하는 변곡점의 이동 변위  $d$ 는 특성 곡선의 면적 변화량  $A_2 - A_1$ 과 비례함을 알 수 있다. 여기서, 초기면적을  $A_o$ , 측정된 면적을  $A_{measu}$ , 단위 pH당 나타나는 면적을  $A_{normal}$ 이라고 할 때 농도 환산은 식(9)에 의해 이루어질 수 있다.

$$C_{pH} = C_0 + \frac{A_{measu} - A_o}{A_{normal}} \quad (9)$$

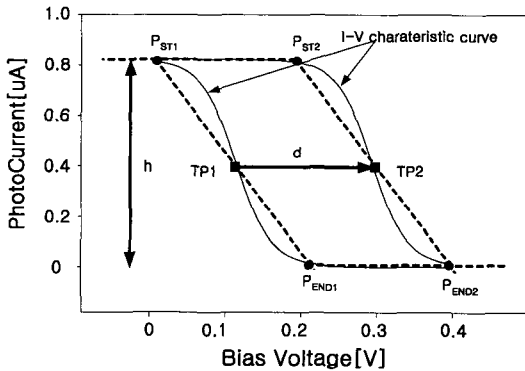


그림 3. 적분 방식을 위한 특성 곡선의 간략화.  
Fig. 3. Approximated graph of I-V curve for proposed method.

2) 적분 방식의 장점

이와 같은 적분 방법에 의한 pH변화 측정은 미분 방법에 비해 다음과 같은 장점을 가진다. 첫째, 동일한 샘플링수에 의한 감도는 샘플링수에 비례하여 증가한다. 이는 동일한 검출값의  $N(=$ 샘플링수)회 가산된 값이 되므로 결과값의 최대  $N$ 배 증가하기 때문이다.

$$\begin{aligned} \text{감도 (미분)} &= DA \text{ 변환값} \\ \text{감도 (적분)} &= AD \text{ 변환값} * N (= \text{샘플링수}) \end{aligned} \quad (10)$$

둘째, 분해능이 AD변환기의 비트수 및 샘플링수에 의해 증가 할 수 있다. 미분 방식에 의한 측정에서는 측정 분해능이 DA바이어스의 전압 분해능에 의존하게 된다. 이는 DA바이어스 값의 이동을 관찰하기 위한 것으로 바이어스의 이동 정도를 가능한 한 줄임으로써 현재 변곡점의 추정을 하게 된다. 하지만 적분 방식의 경우에

(371)

는 측정분해능은 특성 곡선의 진폭을 표시하기 위한 AD변환기의 비트수 및 샘플링수에 의존하게 된다.

$$\begin{aligned} \text{분해능(미분)} &\propto DA \text{ 변환기의 비트수} \\ \text{분해능(적분)} &\propto AD \text{ 변환기의 비트수} * \text{샘플링수} \end{aligned} \quad (11)$$

셋째, 적은 샘플링에 의해 동일한 분해능을 유지할 수 있으므로 측정 속도를 빠르게 할 수 있다. 만일 기존의 방식에 의한 샘플링 수를  $m$ 이라 하면, 동일한 분해능을 유지하기 위하여 적분 방식은  $M=AD$ 변환기 비트수 만큼의 부표본만이 필요하게 되므로,  $1/AD$ 변환기의 비트수 만큼의 샘플링 수를 줄일 수 있으며 이는 측정 속도를  $M$  배 증가시키게 된다.

$$\text{샘플링수 적분}(m) = \text{샘플링수 미분}(m * M) \quad (12)$$

넷째, 노이즈에 대한 영향을 줄일 수 있다. 일반적으로 노이즈 성분은 적분 방식을 사용하게 되면 다음의 식(13)과 같이 신호 성분  $S_i$  뿐만 아니라 노이즈 성분  $N_i$ 에 의한 합이 이루어지므로 평균이 0인 랜덤 노이즈에 대한 영향을 줄일 수 있다.

$$\begin{aligned} y &= \sum_{i=1}^N (S_i) + \sum_{i=1}^N (N_i) \\ &= N * S_i \quad \text{if } \lim_{N \rightarrow \infty}, \text{ then } \sum_{i=1}^N (N_i) = 0 \end{aligned} \quad (13)$$

4. 적분 방식의 감도 및 분해능 검토

제안된 측정 방식의 출력 선형성과 검출 분해능을 확인하기 위하여 시뮬레이션을 수행하였다. 시뮬레이션은 M. Sartore등이 제안한 pH변화에 따라 나타나는 LAPS소자의 광전류 출력변화를 이용한 것으로 C 프로그램에 의해 수행되었다. 이는 반도체내의 정전용량  $C_s$ , 전해질-감지막에 의한 정전용량  $C_{EL}$ , 저항  $R_s$  및 주파수  $\omega$ 를 변수로하는 비선형성 함수로서 식(14)와 같이 표현된다.

$$I = \sqrt{2} U \frac{\omega R_s C_{EL}}{\sqrt{1 + \omega^2 R_s^2 (C_s + C_{EL})^2}} \quad (14)$$

여기서,  $C_{EL}$ 은 식(15)와 같이 Gouy-Champman확산층 정전용량  $C_{GC}$ , OHP-절연체 표면사이의 정전용량  $C_{OHP}$  및 절연체층내의 정전용량  $C_{INS}$ 의 합성 Capacitance성분이다.

$$\frac{1}{C_{EL}} = \frac{1}{C_{GC}} + \frac{1}{C_{OHP}} + \frac{1}{C_{INS}} \quad (15)$$

이러한 모델링에 의해 실제 측정에 사용될 pH 4 및 pH 10에 대한 광전류 특성곡선의 시뮬레이션 결과는 그림 4와 같다.

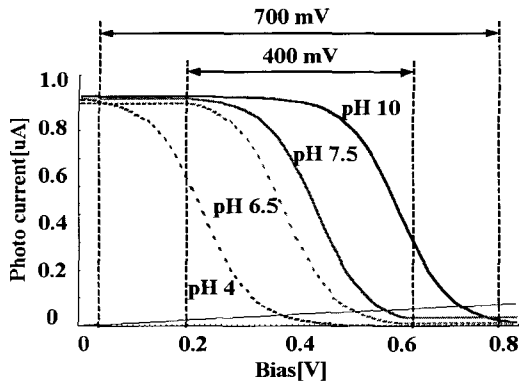


그림 4. pH 4 및 pH 10에 대한 전류 곡선의 시뮬레이션 결과

Fig. 4. Simulation result of I-V curve for pH 4 and 10.

적분 방식을 이용하여 pH 4-10 사이의 변화를 검출하기 위해서는 바이어스 전압의 변화 범위가 700mV 이상이어야 하며, 1 pH 이동을 검출하기 위해서는 400mV 정도의 전압 변화 범위가 적당함을 시뮬레이션 결과를 통하여 알 수 있었다. 제안된 방법의 감도 및 분해능을 확인하기 위하여 이에 대한 시뮬레이션을 수행하였다. 그림 5에서는 pH 4, 7, 10에 대한 미분 및 적분 방법의 시뮬레이션 결과를 각각 나타낸 것으로, 기존 방식에 의한 변곡점의 바이어스값과 제안 방식에 의한 적분값을 검출하였다. 시뮬레이션에 사용된 바이어스 전압 범위는 광전류 곡선이 완전히 포함될수 있도록 0-800mV로 정하였으며, 이를 10mV씩 80개의 샘플에 의해 측정하였다. 또한, 검출된 광전류를 실제 회로 구성에서와 동일하도록 약 R=10kΩ의 저항으로 구성된 전류-전압 변환기를 가정하여 전압값으로 변환하였다.

■ 미분 및 적분값의 감도

그림 5의 실험 결과에서, pH 4에 대한 변곡점에서의 바이어스 전압은 230mV였으며, 광 전류의 적분값은 18506[mV<sup>2</sup>]의 값을 나타내었다. pH 7 및 pH 10에서의 변곡점 Bias전압과 광 전류 적분값은 각각 400, 570mV 및 33278, 47982[mV<sup>2</sup>]이었다. 표 1은 pH 감도를 비교하기 위한 것으로 미분 방식의 경우 56.7[mV/pH]가 나타나지만 적분 방식의 경우 4912[mV<sup>2</sup>/pH]로 나타난다. 따라

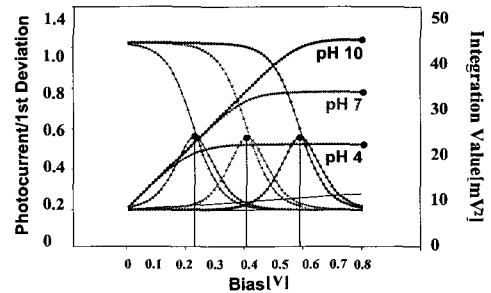
서, 적분을 수행한 결과 적분값의 변화가 pH변화를 선형적으로 잘 반영하고 있으며, 적분 방식의 감도가 기존의 방식보다 약 86배 우수함을 알 수 있다. 이는 동일한 AD 및 DA 변환기를 사용할 경우 제안된 방식이 샘플링 수만큼의 감도 증가를 나타냄을 알 수 있었다.

표 1. 미분 및 적분 방식의 pH 감도 비교

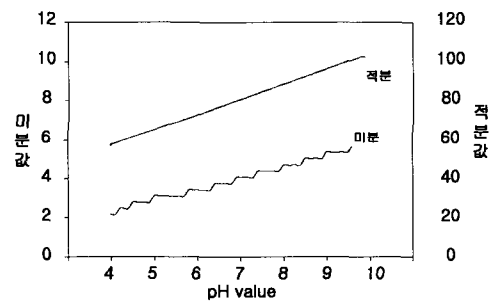
Table 1. Comparison of pH sensitivity between differential and integration methods.

	미분		적분	
	측정값[mV]	차이[mV]	측정값[mV <sup>2</sup> ]	차이[mV <sup>2</sup> ]
pH 4	230	170	18507	14771
pH 7	400	170	33278	14704
pH 10	570	170	47982	
pH Sensitivity		56[mV/pH]		4912[mV <sup>2</sup> /pH]

■ 미분 및 적분 방식의 분해능



(a)



(b)

그림 5. 미분 및 적분 방법에 의한 (a) pH 4, 7, 10의 감도 및 (b) 분해능 시뮬레이션 결과.

Fig. 5. Simulation result of differential and integration method for (a) sensitivity of pH 4, 7, 10 and (b) resolution.

그림 5 (b)는 기존의 방식과 제안된 pH 변화량 측정 방식에 의한 측정 분해능을 시뮬레이션을 통하여 비교

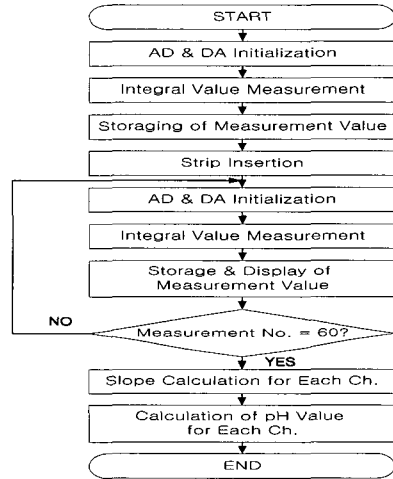
한 것이다. 미분 방식에 의한 측정 결과의 분해능은 바이어스 변화 폭인  $\Delta V_b$ 에 의해 나타나며, 적분 방식에 의한 분해능은 샘플링수와 입력 신호의 크기 및 AD변환기의 분해능에 의해 나타난다. 따라서, AD 및 DA 변환기가 14 bit 해상도이고, 입력신호의 크기가 10V, 바이어스 변화폭이 10mV일 때 이론적인 분해능은 식 (16)과 같이 계산된다. 따라서, 제안한 방식은 기존의 방식보다 최대 약 1000배의 분해능을 가짐을 알 수 있다. 이는 미분의 경우 pH변화가 Bias 변화량에 일차적으로 비례하게 되므로, Bias변화 단계에 따라 분해능이 결정되지만, 적분의 경우 미소한 변화에 의해서도 AD값의 변화를 나타내게 되고 이는 적분값의 변화로 나타내기 때문이다.

$$\begin{aligned} \text{분해능}_{\text{미분}} &= \Delta V_b = 10\text{mV} \\ \text{분해능}_{\text{적분}} &= \frac{\text{최대전압}}{2^{AD \text{ 비트수}} \times \text{샘플링수}} \\ &= \frac{10\text{V}}{2^{14} \times 80} = 7.625\mu\text{V} \end{aligned} \quad (15)$$

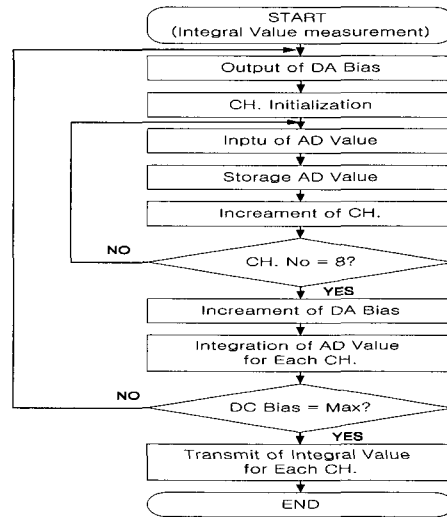
5. 제안 알고리즘의 수행 절차

제안된 적분 방식에 의한 pH변화량 측정 알고리즘의 수행 절차는 그림 6과 같다. 그림 6 (a)는 전체 수행 절차를 나타내고 있다. 먼저 측정이 시작되면 초기화 과정이 이루어지게 되고 한번의 Bias변화에 대한 적분 측정값이 계산되고 저장된다. 이 값은 다음단계에서 반복 측정되는 적분값의 변화량을 계산하기 위해 사용된다. 이렇게 초기 적분값이 측정되면 스트립을 장착하고 pH 변화량을 검출하게 된다. 스트립은 각 채널별로 서로 다른 농도의 효소를 사용하였으므로 각 채널별로 pH변화량이 달라지게 된다. 이와 같은 반응 시간에 따른 농도 기울기 검출을 위하여 Bias 전압을 변화시켜 가며 각 채널별 적분값을 측정하게 된다. 본 논문에서 사용한 샘플링수는 측정 데이터 전송 및 적분값 계산과 PC그래픽을 매초마다 측정하기 위하여 8채널에 대한 22 samples/sec로 정하였다. 따라서, 22단계의 DC Bias 변화에 대한 적분값 계산이 약 1초에 측정되며, 이를 60회 반복 측정하여 1분 동안의 변화값을 측정하였다. 1분간의 변화량 측정이 끝나고 나면 이 값들에 의한 결과값의 변화 기울기를 계산하게 된다. 이때 기울기는 시작점과 끝점을 이용하여 기울기를 계산하게 되며, 변화량이 커서 1분 이내에 포화되는 채널에 대해서는 특정 범위를 벗어날 때까지의 값을 이용하여 기울기를

계산하게 된다. 결과적으로 이렇게 계산된 기울기 값에 의해 pH로 환산하는 과정이 이루어지게 된다. 그림 6 (b)는 1초 동안에 8채널에 대한 적분값을 계산하는 과정을 나타낸 것으로 하나의 DC Bias를 출력한 상태에서 8개 채널에 순차적으로 광원을 인가하여 출력을 측정하게 된다. 이 과정을 DC Bias가 최대일 때 까지 반복 측정함으로써 적분값을 계산하게 되고 완전한 한번의 측정 그래프를 얻게된다. 얻어진 하나의 적분 결과값을 채널별로 분리하여 PC로 전송하게 된다.



(a)



(b)

그림 6. 제안한 알고리즘의 (a) 전체 수행 절차 및 (b) 적분값 측정 수행절차 흐름도

Fig. 6. Flow chart of (a) operation and (b) calculation of values for proposed algorithm.

### III. 실험 및 결과

#### 1. 측정 시스템의 구현

본 논문에서는 제안한 다채널 LAPS센서용 pH 변화량 검출 방식을 실험하기 위하여 시스템을 구현하여 사용하였다. 구현된 시스템의 하드웨어는 크게 PC부, 디지털부, 아날로그부, LED 인터페이스부 및 센서부로 구성된다. 그림 7은 구현된 생물 감응 장치의 전체 시스템 구성도를 나타내고 있다. PC부는 시스템 시작을 위한 명령어를 특정 프로토콜에 의해 디지털부로 전송한다. 전송된 명령에 따라 디지털부는 DA 변환기에 의해 LAPS소자의 동작 특성상 필요한 바이어스 전압을 센서에 인가하게 된다. 이때 교류 광전류 발생을 위한 클럭 발생부에서는 변조 광신호를 발생하고, 이 신호에 따라 LED구동부에 의해 각 채널별 LED가 변조광을 센서에 인가된다. LED 인터페이스부는 변조 광을 센서면에 인가하기 위한 구조물로서, 센서면과 LED를 일직선상에 위치시켜 각 채널별 간섭을 최대한 방지하면서 최대 효율을 가지도록 하였다. 또한, 외부 광 잡음의 입력을 방지하기 위해 LED캡을 이용하여 외부광의 간섭을 차단하였다. 본 논문에 사용된 LED는 반도체 소자의 최대 일 함수를 나타낼 수 있는 940nm파장의 적외선 LED를 사용하였다. 이와 같이 바이어스 전압 및 변조광신호에 의해 센서면에서 표면 전위에 의한 광전류가 발생하게 된다. 동기 검파부(Lock-In Amp.)를 이용하여 발생된 교류 광전류를 높은 신호대 잡음비에서 검출하기 위하여 상기 클럭 발생부에서 발생된 신호 기준 신호와 센서 출력을 과 기준 신호를 이용하여 신호를 높은 신호 대 잡음비에서 동기 검파하게 된다. 본 연구에서 10kHz를 기본 주파수로 사용하고 있으며, 동기 검출부의 기준클럭-센서 출력을 동기 검파하기 위하여 Analog Device사의 AD534로 구성된 두 개의 곱셈기 및 하나의 나눗셈기를 사용하였다. 아날로그부에서 측정된 출력값은 다시 디지털부의 Analog Device사의 AD679로 구성된 AD변환기에 의해 디지털화된다. 본 논문에서 제안한 적분값 계산을 데이터 전송량 및 전송 속도를 고려하여 디지털부에서 수행하게 되고 실제 PC로는 적분값만을 직렬 통신을 이용하여 전송하게 된다. 이렇게 특정 바이어스에 대한 8채널의 측정을 수행하고 나면, 바이어스 전압을 변화시킨 다음 위의 과정을 반복 수행한다. 데이터 전송시에, PC에서 채널별로

분리·저장이 가능하도록 하기 위하여 채널정보, 바이어스정보 및 측정값을 패킷으로 전송할 수 있도록 제작된 특정 프로토콜에 의해 전송하게 된다. 또한 디지털부는 전체 시스템의 원활한 동작 수행을 위하여 전체 시스템을 제어하는 제어부를 포함한다. 또한 디지털보드와 PC와의 통신은 직렬 통신 방식인 RS-232C방식을 사용하였다. PC는 이와같이 전송된 결과값을 채널별로 디스플레이하고 적분값 변화에 따른 기울기를 계산하며, 결과를 저장하게 된다. 이와 같은 디지털부를

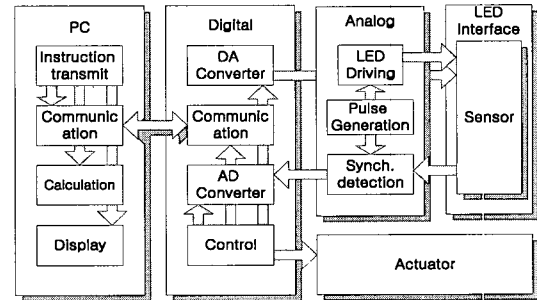
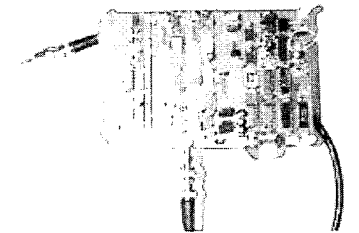
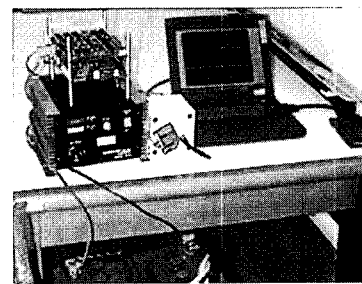


그림 7. 전체 시스템 구성도

Fig. 7. Block diagram of implemented system.



(a)



(b)

그림 8. (a) 제작된 전치증폭단 및 (b) 전체 시스템에 의한 실험장치 사진

Fig. 8. Photograph of (a) the implemented pre-amp. and (b) whole experiment system.



Intel사의 8096 MPU에 의해 수행되며, PC프로그램은 Visual C++에 의해 제작되었다. 이와 같이 제작된 신호 처리부와 전체 시스템을 이용한 실험 장치의 사진을 그림8에 나타내었다.

2. 측정 결과

본 논문에서 제안한 방식을 이용한 pH 변화량 측정 실험에는 서로 다른 농도의 효소가 묻어 있는 스트립을 이용하였다. 실험에 사용한 스트립은 Sigma사의 NC membrane표면에 센서 감지부와 동일한 특정 위치에 Boehringer Mannheim사의 효소(urease)를 희석하여 2-0.03125[mg/ml]의 수용액 상태로 제작하고, 이를 5 $\mu$ l 씩 상온에서 1시간동안 spotting하여 8채널의 서로 다른 농도를 가지도록 제작하였다. 또한 효소와의 반응을 위한 기질(urea)로는 10ml PBS buffer에 Sigma사의 100mmol urea를 첨가하고 유화제인 0.05% tween을 함유하였으며 6.5 pH가 되도록 하였다. 이 기질 용액에 제작된 스트립을 이용하여 효소반응을 측정하였다. 사용된 스트립의 각 채널별 농도는 좌측 상단부터 고농도에서 우측 하단으로 갈수록 저농도의 효소를 사용하였다. 또한 기준채널을 사용하여 외부에서 유입되는 잡음의 영향을 배제 할 수 있도록 보정을 수행하였다. 또한 효소 반응을 위하여 Sigma사의 Urea제를 증류수에 희석하여 측정시작과 동시에 효소 반응이 일어날 수 있도록 기질 용액으로 사용하였다. 표 2는 측정 결과값의 농도별 변화 기울기의 결과이다.

표 2. 기준 효소 농도 및 측정 기울기.

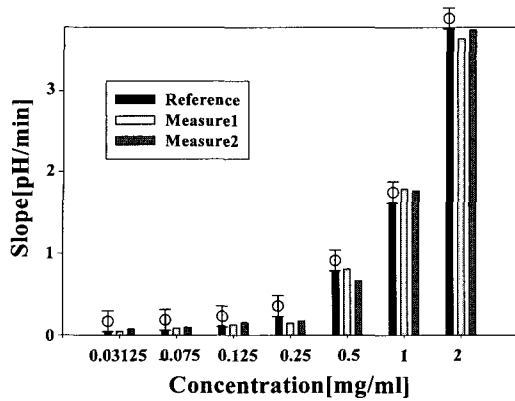
Table 2. Concentration of test enzyme and a measured slope.

		CH1	CH2	CH3	CH4	CH5	CH6	CH7
농도[mg/ml]		2	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	0.03125
기울기 [pH/min]	기준값	3.79	1.63	0.79	0.23	0.12	0.06	0.05
	측정값1	3.65	1.79	0.81	0.15	0.13	0.09	0.05
	오차1	0.14	0.16	0.02	0.08	0.01	0.03	0
	측정값2	3.76	1.77	0.67	0.18	0.16	0.10	0.08
	오차2	0.03	0.14	0.12	0.05	0.04	0.02	0.03
	C. V.	0.019	0.069	0.081	0.284	0.137	0.378	0.230

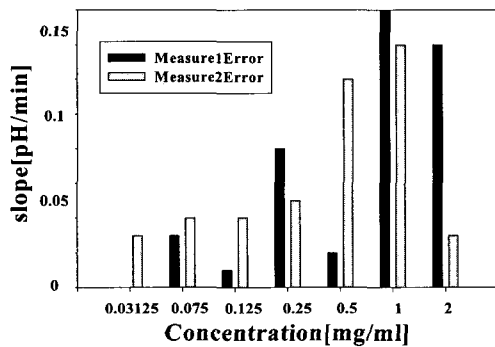
제안된 방식의 시스템 성능의 비교는 Threshold사의 상용 시스템에 의한 측정 결과와 비교를 하였다. 이는 기존의 방식에 의해  $\Delta V_b = 32mV$ 에서 초당 변화률을 측정하게 되면  $\Delta V_b[mV]/\Delta V_p[mV/pH] = 0.54[pH]$ 의

분해능을 가지게 되므로 CH 4-7의 농도 측정이 불가능하기 때문이다. 따라서, 표 2의 기준값 및 오차 측정 은 실험에 사용된 동일한 농도의 스트립을 이용하여 Threshold사의 상용 시스템에서 측정한 결과 및 이 값과의 오차를 나타낸 것이다. Measure1은 제안한 측정 방식에서 그래프의 높이가 100mV일때의 측정값이며 Measure2는 높이가 150mV일 때를 나타내고 있다. 결과로부터 CH1의 농도 2[mg/ml] 측정에서 상용 시스템에 의한 결과는 3.79 [pH/min]이었으며, 제안된 방식의 측정값은 3.65 및 3.76[pH/min]이었다. 또한 CH7의 0.03125[mg/ml]에 대한 Reference측정 결과는 0.05[pH/min]이었으며, 측정값은 각각 0.05 및 0.08[pH/min]으로 나타났다. 이 결과에서 제안한 측정 방식의 그래프 높이에 대한 영향은 없다는 것을 확인할 수 있다. 측정값 아래에는 측정값-기준값에 의한 절대오차를 표시한 것으로 최대 0.16[pH/min]으로 나타났으며 이는 미분에 의한 분해능 오차인 0.27보다 작은 값이다. 또한, 측정 결과값들을 이용하여 알고리즘의 재현성을 평가하였다. 재현성의 척도로써 계측기에서 주로 사용하는 농도별 C. V.(coefficient variable)값을 사용하였다. 이는 농도별 오차 평균값에 대한 표준 편차에 대한 평균값의 비를 나타내는 것으로 기준값에 대한 분포 정도를 나타낼 수 있다. 재현성 결과로부터 CH1-3에서는 평균 0.053의 C.V.값을 가지며, CH4 및 5는 0.21, CH6 및 7은 0.3의 값을 가진다. 또한, 동적인 pH 반응에 따른 효소 농도 검출에 주로 사용되는 범위인 2-0.25[mg/ml]에서 평균 0.11의 C. V.값을 가짐을 알 수 있었다. 그림 9는 표 2의 결과를 그래프로 나타낸 것이다. 그림 9(a)는 측정 결과를 나타내고 있으며 그림 9(b)는 이값의 오차를 보여주고 있다. 그림 9(a)에서 기준값 표시위의 오차범위 표시인 ErrorLimit( $\sigma$ )는 미분 방식에 의한 동일한 조건에서 측정하였을 때 가지게 되는 오차 범위로서 분해능의  $\pm$ 오차를 고려한  $0.54/2=0.27[pH/min]$ 을 나타내고 있다. 이 오차 범위내에서는 농도 분해능이 떨어지게 되므로 기존의 방식에서는 동일한 값으로 인식하게 된다. 오차를 보면 고농도에서보다 저농도에서 오차가 작게 나타남을 알 수 있다. 이는 고농도의 측정에서는 측정 범위의 문턱치를 벗어나게 되므로 정확한 기울기 계산이 필요함을 알 수 있다. 전반적으로 제안한 적분 방식에 의해 측정한 결과는 기준값과 거의 유사하게 나타남을 알 수 있다. 특히, 이는 1초에 한번씩 변화하는 pH변화를 측정함으로써 긴급상황이나

시간 분해능이 요구되는 환경에 적합하다.



(a)



(b)

그림 9. 제안된 방식에 의한 (a) 측정 결과 및 (b) 오차  
Fig. 9. (a) Result and (b) error of measurement by the proposed method.

#### IV. 결 론

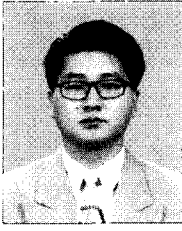
본 논문에서는 시간-농도 분해능을 필요로 하는 LAPS장치에 있어서, pH 변화량을 측정할 때 광전류 특성 곡선의 변곡점을 찾아 이동량을 측정하는 대신에 특성 곡선의 적분값 변화를 이용하여 pH변화를 검출하는 방식을 제안하였다. 이러한 적분 방식은 측정 신호에 대한 계산량을 줄이고, 동일한 샘플링에 대해 높은 감도 및 분해능을 얻을 수 있으며 랜덤한 잡음에 대한 영향을 줄일수 있다. 제안된 적분 방식의 실험을 위하여, 시뮬레이션을 통한 바이어스 전압 범위 및 분해능 분석을 수행하였다. 이로부터 제안한 방식이 pH 감도 면에서 샘플링수와 비례하는 약 86배 증가함을 알 수 있었으며, 분해능면에서 10mV/sample 간격의 바이어스 전압 변화에 의한 80샘플의 측정에 대하여 약 1000배

의 분해능을 가짐을 알 수 있었다. 시뮬레이션 결과를 바탕으로 구현된 측정 시스템과 2-0.03125[mg/ml]농도의 효소가 묻은 스트립을 제작하여 효소 농도를 측정 한 결과, 동일한 샘플수에 대해 기존의 3.76-0.27[pH/min]보다 더 높은 3.76-0.08[pH/min]의 pH변화 감도를 측정할 수 있었다.

#### 참 고 문 헌

- [1] H. Merrick, G. Hawlitschek, "A Complete System for Quantitative Analysis of Total NA, Protein Impurities and Relevant Proteins", Biotech Forum Europe, pp. 398~403, 1992.
- [2] M. Flores, V. J. Moya, M. C. Aristoy, F. Toldra, "Nitrogen compounds as potential biochemical markers of pork meat quality", Food Chemistry, vol. 69 (4), pp. 371~377, June 2000.
- [3] E. Souteyrand, J. R. Martin, "Direct detection of biomolecules by electrochemical impedance measurements", Sensors and Actuators, B, 20, pp. 63~69, 1994.
- [4] A. G. Gebring, "Use of a Light-Addressable Potentiometric Sensor for the Detection of Escherichia coil O157:H7", Analytical biochemistry, vol. 25B, pp. 294~298, 1998.
- [5] L. Bousse, D. Hafeman, "Time-dependence of the Chemical Response of Silicon Nitride Surfaces", Sensors and Actuators, B, 1, pp. 361~367, 1990.
- [6] Y. Sasaki, Y. Kanai, "Highly sensitive taste sensor with a new differential LAPS method", Sensors and Actuators, B, 24-25, pp. 819~822, 1995.
- [7] M. Adami, M. Sartore, "New measuring principle for LAPS devices", Sensors and Actuators, B, 9, pp. 25~31, 1992.
- [8] H. Uchida, W. Y. Zhang, T. Katsube, "High speed chemical image sensor with digital LAPS system", Sensors and actuators, pp. 446~449, 1996.
- [9] Threshold™ Application Note 10. 1991.

저 자 소 개



裴相坤(學生會員)

1988년 : 영남대학교 전자공학과  
학사. 1997년 : 경북대학교 전자공  
학과 석사. 1997년~1998년 : ㈜LG  
전자 근무. 1998년~현재 : 경북대  
학교 전자전기컴퓨터공학부 박사  
수료

李承夏(正會員) 第33卷 CI編 第9號 參照

현재 : 경북대학교 전자전기컴퓨터공학부 부교수

曹振鎬(正會員) 第38卷 SC編 第1號 參照

현재 : 경북대학교 전자전기컴퓨터공학부 교수, 경북대  
학교 의과대학 의공학과 학과장

姜信元(正會員) 第37卷 SC編 第4號 參照

현재 : 경북대학교 전자전기컴퓨터공학부 교수