

## 마이크로 사이즈의 무효소 혈당센서 응용을 위한 생체적합한 패키징 기술에 관한 연구

박대준, 이이재, 박재영

마이크로/나노 소자 및 패키징 연구실, 전자공학과 광운대학교, 서울

### Study on Bio-compatible Packaging Technology for Non-enzymatic Glucose Micro-sensor Applications

Dae J. Park, Yi J. Lee, and Jae Y. Park

Micro/Nano Devices & Packaging Lab. Department of Electronic Engineering, Kwangwoon University, Seoul

**Abstract** - 본 논문에서는 생체 내에 삽입하거나 연속적으로 혈당을 모니터링하기 위하여 제작된 무효소 혈당센서의 바이오 패키징 및 특성 최적화에 관하여 고찰하였다. 3전극을 갖는 동일한 센서구조에서 sensitivity를 최대화하기 위해 평면형 백금전극을 사용한 센서, 메조포러스 구조가 작동전극에 형성된 센서, 메조포러스 구조가 작동전극과 보조전극에 형성된 무효소 혈당센서를 설계, 제작하고 비교하였다. 각각의 센서는  $0.009 \mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^2$ ,  $5.46 \mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^{-2}$ ,  $7.75 \mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^{-2}$ 의 sensitivity를 가졌다. 또한 생체 이식되었을 때 혈액 속에서 글루코스를 응답을 얻는 데에 있어 방해종인 Ascorbic Acid와 Acetaminophen의 반응을 최소화하고, 혈액 내의 단백질들이 전극에 엉겨 붙는 것을 막기 위해 생체 적합한 물질인 Nafion 을 패키징 멤브레인으로 적용하여 센서를 제작하였다. 이 센서는  $0.36 \mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^{-2}$ 의 sensitivity를 가졌다.

#### 1. 서 론

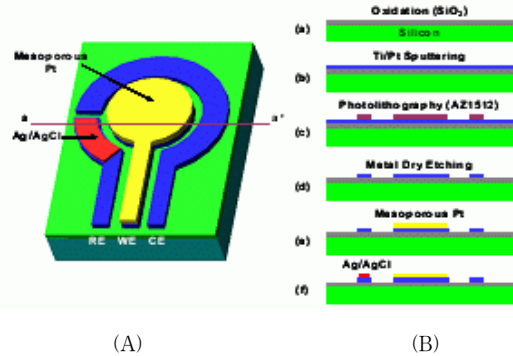
전기화학 혈당센서를 생체 이식형 시스템이나 연속적인 측정 시스템에 적용하기 위해서는 크기의 소형화, 감도의 향상 및 신호처리 회로와의 집적화가 필요하다. 그러나 대부분의 전기화학 혈당센서는 상대적으로 큰 크기를 가지고, 또한 효소를 사용하므로 연속적인 사용이 어렵다 [1],[2]. 이러한 이유로 효소를 이용하지 않고 혈당 농도를 측정하는 방법에 대한 연구가 지속되어 왔다. 그 중에서 메조포러스 구조를 갖는 백금 전극을 사용하여 혈당을 측정하는 방법이 제시되었다 [3]. 이러한 구조는 작은 전극 크기에서 글루코스가 반응하는 면적을 극대화시킬 수 있을 뿐만 아니라, 방해종인 Ascorbic Acid와 Acetaminophen의 반응을 최소화하는 특징을 갖는다.

본 논문에서는 메조포러스 백금을 작동전극 및 보조(상대) 전극 모두에 적용한 경우와 작동전극에만 적용하였을 때 그 특성을 비교 및 분석하였으며, 생체 이식형 시스템에 적용하기 위해 생체 적합한 물질인 Nafion 을 패키징 멤브레인으로 적용하여 센서를 제작하여 그 특성을 측정 및 분석하였다.

#### 2. 본 론

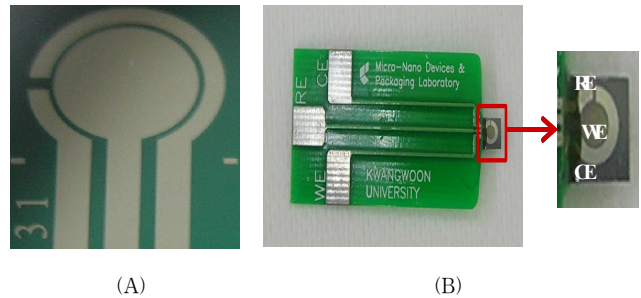
##### 2.1 센서 제작

본 논문에서 제안한 혈당센서는 그림 1의 (A)와 같이 작동전극(메조포러스 백금), 보조전극(평면형 백금), 기준전극(Ag/AgCl)으로 이루어진 3전극 구조를 갖는다. 공정 순서는 그림 1의 (B)에서 보는 바와 같이 실리콘 기판 위에  $\text{SiO}_2$  막을 형성하고 Ti/Pt 막을 증착한다. 그 후 사진공정과 metal dry etching을 통해서 센서의 구조를 형성한다. 그 다음 작동전극에 메조포러스 구조를 형성하고, 최종적으로 스크린 프린팅하여 Ag/AgCl 기준전극을 만든다. 메조포러스 구조를 만드는 방법은 다음과 같다. 먼저 비이온성 계면활성제  $\text{C}_{16}\text{EO}_8$  (octaethylene glycol monohexadecyl ether, 98% purity, Fluck) 42%, 탈이온수 ( $18\text{M}\Omega \text{cm}$ ) 29%, 염화백금산 (hexachloroplatinic acid hydrate, 99.9% purity, Aldrich) 29%로 구성된 용액을 만들고, 온도를  $85^\circ\text{C}$ 로 올려주어 섞은 후에 전극을 넣고 상온으로 낮추면 전극 표면에 육방면으로 배열된 원통형 구조체들이 형성된다. 그 후 일정전류를 인가하여 백금의 전해 식출을 실시한 후 탈이온수로 계면활성제를 씻어내면 직경 2.5nm 를 갖는 메조포러스 백금 전극을 얻을 수 있다 [4], [5], [6].



**<그림 1> 제안된 무효소 글루코스 마이크로 센서의 구조도(A)와 제작 공정 순서(B) : (a) Oxidation ( $\text{SiO}_2$ ) (b) Ti/Pt sputtering; (c) photolithography; (d) metal dry etching; (e) electro-deposition of mesoporous Pt; (f) Ag/AgCl screen printing.**

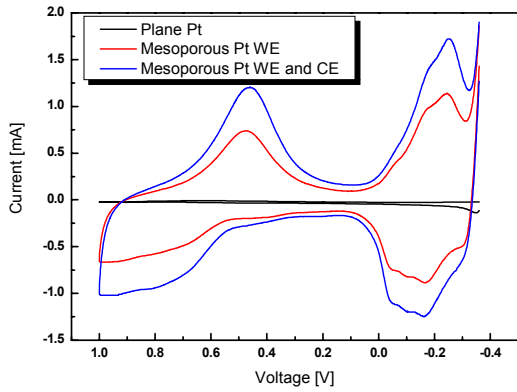
그림 2의 (A)는 실리콘 기판위에 제작된 센서이고, (B)는 실험을 위해 PCB test jig에 센서가 연결된 사진이다.



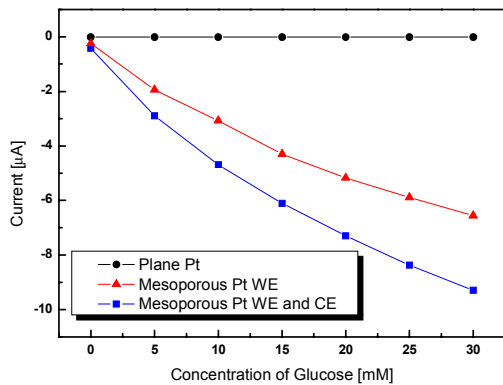
**<그림 2> 실리콘 기판 위에 제작된 무효소 글루코스 센서(A)와 측정을 위해 PCB test jig에 연결한 센서(B).**

##### 2.2 실험 결과

먼저 평면형 백금전극을 사용한 센서, 메조포러스 구조가 작동전극에 형성된 센서, 메조포러스 구조가 작동전극과 보조전극에 형성된 센서의 특성을 비교해보았다. 그림 3의 (A)는 1 M 황산 용액에서 cyclic voltammetry를 수행한 결과이다. 이 실험은 전극표면의 거칠기를 보기 위하여 수행하였다. 그림 3의 (B)는 10 mM PBS 용액에서의 글루코스 농도에 따른 센서의 응답전류를 비교한 결과이다. 각각의 센서는  $0.009 \mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^{-2}$ ,  $5.46 \mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^{-2}$ ,  $7.75 \mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^{-2}$ 의 sensitivity를 가졌다. 이 결과에서 모두가 작동전극과 보조전극에 메조포러스 구조가 형성된 센서가 응답전류 특성이 가장 좋았다. 이러한 결과를 통해 보다 좋은 특성을 얻기 위해서는 작동전극과 보조전극의 표면적을 넓히는 것이 중요하다는 것을 알 수 있었다.



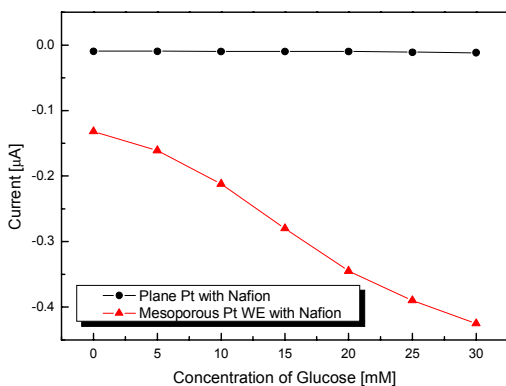
(A)



(B)

**<그림 3> 제작된 무효소 글루코스 센서의 1M 황산 용액에서의 cyclic voltammetry 비교(A)와 10mM PBS 용액에서의 글루코스 농도에 따른 제작된 센서의 응답전류 특성(B).**

그림 4는 Nafion 멤브레인으로 패키징한 센서의 글루코스 농도에 따른 응답전류 특성 결과이다. 이 센서는  $0.36 \mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^{-2}$ 의 sensitivity를 가졌다. Sensitivity가 감소한 이유는 멤브레인으로 인해 반응면적이 감소하였기 때문이다. 그러나 표 1에서 볼 수 있듯이 제안한 패키징된 혈당센서는 더 작은 작동전극의 면적을 가지면서도 다른 혈당센서보다 더 높은 sensitivity를 가졌다. 그리고 효소를 사용하지 않기 때문에 효소를 사용한 다른 센서들보다 더욱 간단하고 쉽게 제작이 가능하다. 이러한 결과를 바탕으로 생체 적합한 Nafion 멤브레인으로 패키징된 무효소 혈당센서는 생체이식형 시스템이나 연속적인 측정 시스템에 적용 가능함을 알 수 있다.



**<그림 4> 10mM PBS 용액에서의 글루코스 농도에 따른 Nafion 멤브레인으로 패키징된 무효소 글루코스 센서의 응답전류 특성.**

**<표 1> 패키징된 무효소 혈당 센서와 효소를 사용한 다른 혈당센서들과의 비교.**

Reference	This work	[1]	[2]
Working Electrode Area ( $\text{cm}^2$ )	0.04	0.072	0.2
Sensitivity ( $\mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^{-2}$ )	0.36	0.03	0.14
Enzyme use	No	Yes	Yes

### 3. 결 론

본 연구에서는 동일한 구조에서 sensitivity를 극대화하기 위해 평면형 백금전극을 사용한 센서, 메조포러스 구조가 작동전극에 형성된 센서, 메조포러스 구조가 작동전극과 보조전극에 형성된 센서를 제작하고 비교하였다. 그 결과 좋은 응답특성을 얻기 위해서는 작동전극과 보조전극의 표면적을 넓히는 것이 중요하다는 것을 알 수 있었다. 또한 Nafion 멤브레인을 이용하여 패키징한 센서는 5~30 mM 글루코스 농도에서 선형적인 특성을 가지며 좋은 sensitivity 특성을 나타냈다. 이러한 결과를 바탕으로 Nafion 멤브레인으로 패키징된 무효소 혈당 센서는 생체이식형 시스템이나 연속적인 측정 시스템에 적용 가능함을 알 수 있었다.

다음 연구를 통해서도 보다 개선된 응답특성을 얻기 위하여 Nafion의 농도에 따른 응답특성을 확인하고, 멤브레인에 사용된 물질의 종류를 바꾸어 제작하여 가장 좋은 응답특성을 갖는 센서를 개발하고자 한다.

### 4. 감사의 글

본 연구는 정보통신부 및 정보통신연구진흥원의 IT신성장동력핵심기술개발사업의 일환으로 수행하였음. [2005-S-093-03, 생체신호 처리기반 Implantable System 개발]

### [참 고 문 헌]

- [1] T. Matsumoto, A. Ohashi, N. Ito and H. Fujiwara, "A long-term lifetime amperometric glucose sensor with a perfluorocarbon polymer coating", *Biosensors & Bioelectronics*, vol. 16, p. 271-276, 2001
- [2] Monica Florescu, Christopher Mr. M. A. Brett, "Development and evaluation of electrochemical glucose enzyme biosensors based on carbon film electrodes", *Talanta*, vol.65, p. 306-312, 2005
- [3] S. J. Park, T. D. Chung and H. C. Kim, "Non-enzymatic glucose detection using mesoporous platinum", *Anal. Chem.* vol. 75, p. 3046-3049, 2003
- [4] H. K. Seo, D. J. Park and J. Y. Park, "Fabrication and characterization of the nano-hole arrayed Pt electrode on silicon for CMOS integrated non-disposable biosensor applications", *J. Korean Phys. Soc.* Vol. 49, pp. S812-S815, 2006
- [5] Hye K. Seo, Jae Y. Park, "Fully Integrated Enzymeless Biosensor for U-Health Care Application", *IEEE SENSOR 2006*, EXCO, Daegu, Korea, October 2006
- [6] Hye-Kyoung Seo, Dae-Jun Park, Jae-Yeong Park, "Comparison of Micro/Nano pore Platinum Electrodes for CMOS Integrated Non-Disposable Biosensor Applications", *The 10th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science (TAS2006)*, Tokyo, Japan, November 2006