

# 血液内の 이온活動度 測定을 위한 ISFETs의 製造

## (Fabrication of ISFETs for Measuring Ion-Activities in Blood)

孫炳基\*, 李鍾玄\*, 辛長奎\*

(Byung - Ki Sohn, Jong Hyun Lee and Jang Kyoo-Shin)

### 要 約

集積回路製造技術을 이용하여 極小形이고 超輕量이며 感度, 選擇度 및 安定度가 뛰어난 ISFET (Ion Sensitive Field Effect Transistor) 를 제조하였다. 特히 사람의 血液속에 나타나는 중요한 4 가지 이온인  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ 에 대하여 각각 選擇的으로 反應하는 感知膜을 형성하여  $H^+$ -ISFET,  $K^+$ -ISFET,  $Na^+$ -ISFET 및  $Ca^{++}$ -ISFET를 제작하였다. 이들 4 가지 ISFET의 感度は 각각 52mv/pH, 42mv/pK, 59mv/pNa 및 28mv/pCa로 나타났으며, 1 초 미만의 빠른 응답을 보였다.

### Abstract

ISFETs for physiological applications have been developed using the techniques for integrated circuit fabrication. The silicon nitride layer was used as a  $H^+$  sensing membrane. However,  $K^+$ ,  $Na^+$  and  $Ca^{++}$  sensing ISFETs were fabricated by forming each specification sensing membranes over the silicon nitride gate insulator. The sensitivities of the fabricated devices were very good. The typical values of measured sensitivities were 52mV/pH, 42mV/pK, 59mV/pNa and 28mV/pCa. However, the selectivity and stability should be somewhat improved for practical physiological uses with good reliability. The response times were, less than one second, short enough for the practical uses in physiological applications.

### I. 序 論

마이크로 電子工學技術의 급격한 발전은 오늘날 高度의 컴퓨터기술과 함께 모든 産業分野에서 自動化를 촉진시키고 있다. 따라서 높은 感度, 安定度 및 信賴度를 가지는 理想的인 感知素子의 개발은 緊要적인 課題

로서 많은 관심을 모으고 있다. 특히 溶液속에서 나타나는 여러가지 이온의 濃度를 測定하는 이온感知素子는 生醫學, 分析化學, 環境管理 등의 分野에서 반드시 필요로 하는 基本裝置이다.

새로운 이온측정소자로서 연구되고 있는 ISFET (Ion Sensitive Field Effect Transistor)<sup>1)~4)</sup>는 기존의ISE (Ion Selective Electrode)<sup>1)~4)</sup>와는 달리 뛰어난 感이온 특성과 이온選擇能力이 기대될뿐 아니라, FET(Field Effect Transistor)의 고유한 長點을 가지며, 高度로 발달된 집적회로기술로 製造되므로 극히 精確하게 量産될 수 있는 장점을 가지고 있다. 또한 ISFET는 초소형, 초경량이므로 生体内的의 特定部位에 插入하여 持續

\*正會員, 慶北大學校 電子工學科

(Dept. of Electron. Eng., Kyungpook National Univ.)

(※本研究는 韓國科學財團의 研究費支援으로 이루어진 "生醫學的 應用을 위한 ISFET의 研究開發"의 一部임.)

接受日字: 1985年 4月 25日

的으로 변화하는量을 現場, 現時的으로 측정할 수 있으므로 生醫學 分野의 應用이 크게 기대되는 소자이다.

1970년 Bergveld<sup>6)</sup>에 의해 ISFET가 고안된 이래, 美國, 日本 等地에서는 ISFET의 實用化를 위한 研究가 꾸준히 進行되어 왔다. 특히 혈액속에서 나타나는 중요한 이온인 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>에 대해 높은 감도와 선택성을 가지는 感知物質을 개발하고 安定된 ISFET를 제조하기 위한 집중적인 연구가 추진되고 있다. 國內에서는 1981년 B. K. Sohn<sup>7)</sup>에 의하여 ISFET에 대한 연구결과가 처음으로 本學術誌에 發表되었으며, 새로운 제조공정의 개발로 소자의 안정도를 크게 개선시킬 수 있었다.

本論文에서는 韓國電子技術研究所(KIET)의 集積回路製造 工程設備를 이용하여 ISFET칩을 제조하고 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> 및 Ca<sup>++</sup> 이온 감지용 ISFET를 제조하고 그 動作特性을 研究하였다. 제조된 ISFET는 感度, 選擇度 및 應答速度등에는 우수한 특성을 얻을 수 있었으나 素子の 安定度, 信賴度, 및 感知物質開發등에 있어서는 아직도 改善의 여지가 많다.

II. 理 論

ISFET는 그 構造가 MISFET의 게이트金屬에 해당되는 부분을 基準電極, 溶液및 感이온膜으로 대체한 것이며, 그 動作原理도 MISFET의 동작원리와 類似하므로 MISFET를 기초로 하여 ISFET理論을 展開할 수 있다.

ISFET의 I-V관계식은 線形領域과 飽和領域에서 각각 다음과 같이 표현된다.<sup>1)</sup>

$$I_D \approx \beta (V_R - aX - b) V_D \quad (\text{線形領域}) \quad (1)$$

$$I_D \approx \beta/2 (V_R - aX - b)^2 \quad (\text{飽和領域}) \quad (2)$$

여기서  $a = kT/nq$ ,  $X = \ln a_i$ 이며  $b$  및  $\beta$ 는 常數項이다. 또  $kT$ 는 Boltzmann常數,  $T$ 는 絶對溫度,  $q$ 는 電子電荷의 絶對值,  $n$ 은 이온價數를 각각 나타낸다. 그리고  $a_i$ 는 이온活動度로서 活動度係數  $\gamma_i$ 와 濃度  $C_i$ 의 곱으로 나타나며 본 논문에서는 실험적으로 보고된  $\gamma_i$ 의 값<sup>8)</sup>을 이용하였다.

ISFET에서의 트랜스컨덕턴스  $g_{mx}$ 는 다음과 같이 定義할 수 있다.

$$g_{mx} \equiv \left( \frac{\partial I_D}{\partial X} \right) V_D \quad (3)$$

따라서 各 領域에서의  $g_{mx}$ 는 다음과 같다.

$$g_{mx} = -a\beta V_D \quad (\text{線形領域}) \quad (4)$$

$$g_{mx} = -a\beta (V_R - aX - b) \quad (\text{飽和領域}) \quad (5)$$

이것은  $V_D$  및  $V_R$ 을 고정하고 ISFET를 動作시킬 때 바로 이온活動度應答을 주는 중요한 因子이다.

ISFET의 測定에서는 트랜지스터의 動作條件을 일정하게 유지하기 위하여 이온活動度에 따른  $V_R$ 의 變化를 測定하는 null-balance 方法<sup>9)</sup>이 많이 사용된다. 이때 이온濃도  $X$ 의 變化에 따른  $V_R$ 의 變化量을 感度  $S$ 로 定義하면

$$S \equiv \left( \frac{\partial V_R}{\partial X} \right) I_D = a \quad (6)$$

가 되며 ISFET의 動作領域에 관계없이 同一한 값을 가지게 된다. +1가 이온에 대한 感度  $S$ 의 理論値는 300°K의 常溫에서 59mV/pX이다.

III. 實 驗

1. 칩의 設計 및 製造

그림 1은 製造된 ISFET칩의 사진이며 칩의 크기는 0.8mm×1.4mm이고 感이온 게이트의 크기는 20 $\mu$ m×300 $\mu$ m이다.



그림 1. ISFET의 현미경사진  
Fig. 1. Microphotograph of the ISFET.

칩을 유리판으로 제작된 헤더위에 부착시켜 結線한 후 게이트를 제외한 부분을 encapsulation 하였다. 이 encapsulation 공정은 용액속에서 동작하는 소자의 漏泄電流를 없애고 안정도를 높이는 데 가장 중요한 과정이다. 본 실험에서는 실리콘고무와 예폭시로 多重層을 형성하여 측정범위 내에서는 누설전류를 10<sup>-8</sup>A 이하로 극소화시킬 수 있다.

2. 이온選擇性 感知膜形成

血液이나 體液속의 이온濃度變化를 測定하면 生體機能을 모니터링할 수 있다. H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> 이온은 혈액에서 나타나는 가장 중요한 이온들이다. 이 4가지 이온에 선택적으로 反應하는 감지막물질들은 이미 ISE 연구문헌<sup>10-14)</sup>에서 여러가지가 보고 되어 있으며, 본 연구에서는 감도와 선택성이 가장 뛰어난 다음과 같은 물질을 사용하여 ISFET의 감지막을 제조하였다.

1) H<sup>+</sup> 이온 感知膜

기존의 ISE를 이용한 常用pH-meter에서는 H<sup>+</sup> 이온 감지물질로 SiO<sub>2</sub>를 사용하고 있다. 그러나 이것은 Si-

O<sub>2</sub>의 水化現象에 의한 것이므로 반응속도가 늦다. 그 외에도 PtO<sub>2</sub>, RuO<sub>2</sub>, OsO<sub>2</sub>, Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, TiO<sub>2</sub> 等<sup>[15]</sup>의 酸化物도 H<sup>+</sup>이온 감지물질로 報告되고 있으나 그 감도나 선택성에 있어서 Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>가 가장 뛰어난 것으로 알려져있다. 따라서 본연구에서는 CVD方法으로 成長된 500 Å 두께의 Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 절연막을 H<sup>+</sup>이온감지막으로 이용하였다.

2) K<sup>+</sup>이온 感知膜

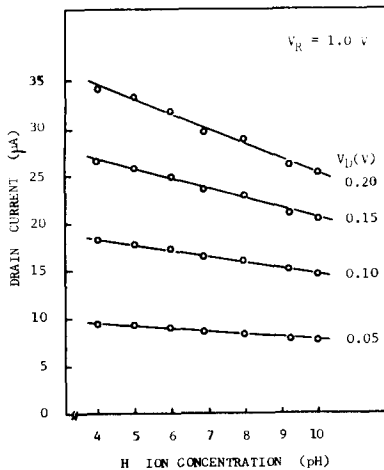
K<sup>+</sup>이온에 선택적으로 작용하는 valinomycin을 사용하여 감지막을 제조하였다. 먼저 1.3ml의 THF (Tetrahydrofuran)에 33mg의 PVC를 40℃ 정도에서 溶解시키고 cyclohexane을 첨가한 용액에 dioctyladipate 0.89ml와 Valinomycin 1mg을 녹인 것을 ISFET의 게이트 위에 떨어 주어 30분간 常溫에서 건조시켰다. 같은 작업을 2~3회 반복하고 이것을 24시간이상 37~38℃에서 重合시켜 감지막을 형성하였다.

3) Na<sup>+</sup>이온 感知膜

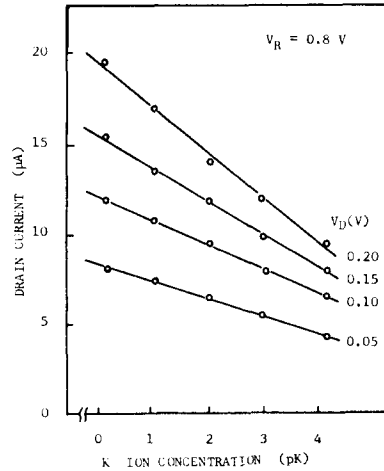
Na<sup>+</sup>이온 감지막물질인 Sodium Alumino Silicate를 제조하기 위하여 NaOCH<sub>3</sub>(Sodium methoxide) 8cc, Al(n-OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>(aluminum tri-butoxide) 3g 및 Si(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>(tetraethoxysilane) 3.5cc를 methanol 10cc에 녹인 다음 ISFET 칩의 게이트 부분을 살짝 담근후 공기중에서 30분간 건조시키고 다시 400℃ 질소분위기에서 1시간 동안 熱처리하여 중합시켰다. 이 Na<sup>+</sup>-ISFET의 경우는 감지막 형성을 위한 고온열처리 과정이 필요하므로 먼저 감지막을 형성시킨후 소자를 encapsulation 하였다.

4) Ca<sup>++</sup>이온 感知膜

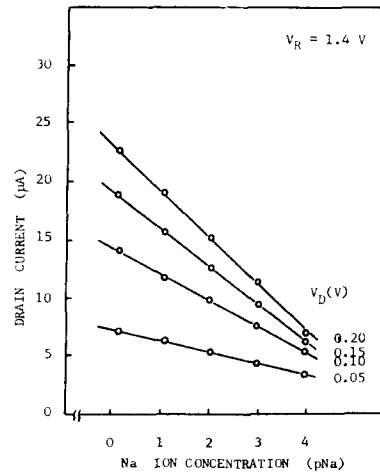
Ca<sup>++</sup>이온에 선택적으로 作用하는 감지막은 SBS (Styrene Butadiene Styrene) 4g, TAP(Triallylphos-



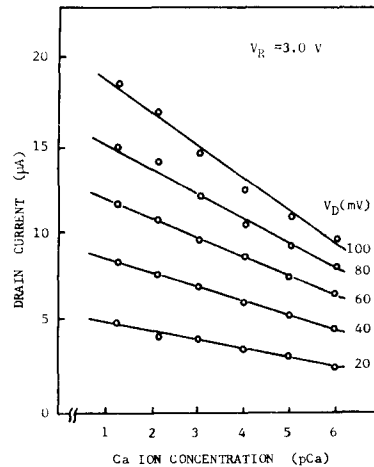
(a)



(b)



(c)



(d)

그림 2. I<sub>D</sub> - pH, pK, pNa 및 pCa 特性曲線

Fig. 2. pH, pK, pNa and pCa-responses of the drain current.

phate)0.5cc, AIBN( $\alpha$ ,  $\alpha$ -azobisisobutyronitrile)35mg을 THF(tetrahydrofuran) 40cc에 溶解하여 제조하였다. 이렇게 제조된 감지막을 24시간 자연상태로 두었다가 encapsulation이 완전히 끝난 ISFET를 dipping 方法으로 감지막을 형성하고 60°C에서 24시간 열처리하였다.

IV. 結果 및 考察

1.  $I_D$ -pX 特性

그림 2는 pH, pK, pNa, pCa-ISFET에 대하여  $V_R$ 을 고정시키고 이온농도변화에 따른 線形領域에서의  $I_D$  응답을 나타낸 그림이다. 그림의 기울기는 式(4)에서 정의된 트랜스컨덕턴스  $|g_{mx}|$ 를 나타낸다. 1가 이온인 경우에는  $V_D=0.2V$ 에서 각각  $1.3\mu A/pH$ ,  $2.5\mu A/pK$ ,  $3.6\mu A/pNa$ 의 값을 나타내며 2가 이온인  $Ca^{++}$ 의 경우에는  $V_D=0.1V$ 에서  $1.7\mu A/pCa$ 의 값을 가짐을 알 수 있다.

등가기준전극전압의 온도 의존계수는 pH-ISFET의 경우 약  $0.028\mu A/^\circ C$ 로 나타났다. 이는 온도보상회로를 적용시키면 온도에 의한 영향을 간단히 제거할 수 있을 것이다.

2.  $V_R$ -pX特性

그림 3은 線形領域에서  $I_D$ 와  $V_D$ 를 고정시키고 이온 농도변화에 따른  $V_R$ 의 변화를 null-balance 方法으로 측정된 결과이다. 여기서 기울기는 式(6)에서와 같이  $a$ 이며, 곧 ISFET의 감도(S)를 나타낸다. 線形動作領域에서는  $I_D$ 와  $V_D$ 에 無関하게 일정한 값을 가지며 각각의 경우  $52mV/pH$ ,  $42mV/pK$ ,  $59mV/pNa$  및  $28mV/pCa$ 이고,  $Na^+$ -ISFET를 제외하고는 예상된 理論値와는

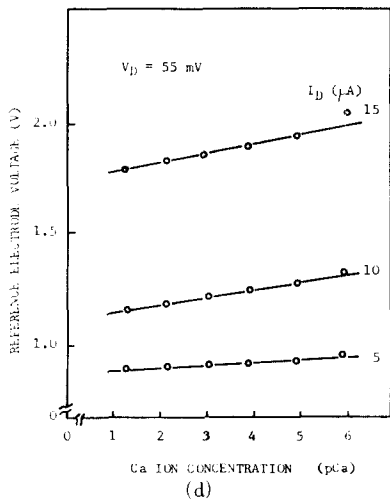
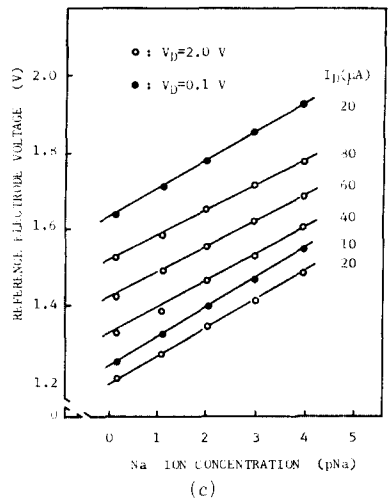
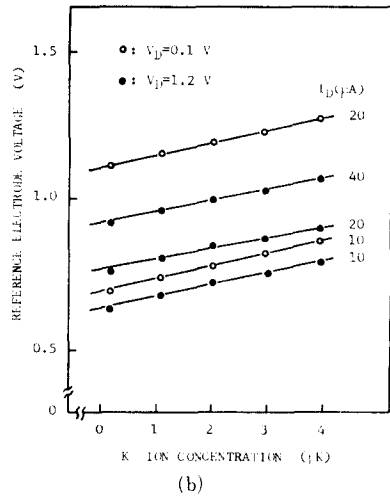
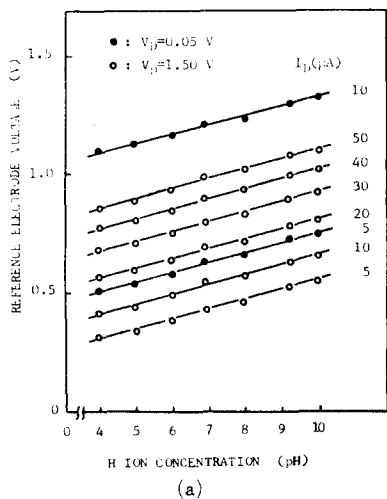


그림 3.  $V_R$ -pH, pK, pNa 및 pCa 特性曲線  
Fig. 3. pH, pK, pNa and pCa response of the reference electrode voltage.

다소差異를 보인다. 이는 素子에 따라서 어떤 因子의 影響이 나타나고 있음을 보여 준다. 지금까지 발표된 논문의 결과 46~56mV/pH, 60mV/pK, 56~58mV/pNa, 및 27mV/pCa<sup>(6,7,10,12,14)</sup>와 비교하면 대체로 비슷한 값을 나타내고 있다.

3. 選擇特性

表 1은 本實驗에서 사용된 4 가지 感知膜物質의 選擇特性을 나타낸 것으로 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> 및 Ca<sup>++</sup> 이온에 대한 線形領域에서의 g<sub>mx</sub> 값을 V<sub>D</sub>=0.1V일때 대비한 것이다. pH, pK, pNa-ISFET의 경우는 각각의 감지막물질이 良好한 選擇성을 가지며 5% 미만의 干涉現象을 나타내고 있다. 반면에 Ca<sup>++</sup>와 같은 2가 이온들, 특히 Na<sup>+</sup> 이온에 대한 干涉현상이 크게 나타나고 있으므로 選擇성 改善을 위한 새로운 감지막물질의 개발이 요구된다.

표 1. 각 이온들에 대한 4 가지 감지막의 選擇도  
Table 1. The selectivities of membranes for each ions.

ISFET	membrane	g <sub>mx</sub>   at v <sub>D</sub> =0.1V for interfering ions [μA/pX]			
		H <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>
pH-ISFET	Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	0.66	*	*	*
pK-ISFET	PVC	pH5-7:0.02 pH7-9:0.18	1.25	0.50	0.18
pNa-ISFET	NAS	pH5-7:0.13 pH7-9:0.01	*	1.92	
pCa-ISFET	SBS	0.02	0.20	1.80	1.73

(\* : insensitive)

4. 應答速度

그림 4는 常溫에서 각각 pH7, pK4, pNa4, pCa2용액에 담그는 순간의 I<sub>D</sub> 변화를 記錄한 것이다. 應答時間은 사용된 감지막에 따라 약간의 差異를 나타내지만 모두 1초미만에 불과하였다. 이것은 유리 전극을 사용하는 常用ISE pH-meter의 反應시간이 대체로 30초

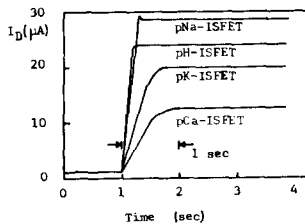


그림 4. pH, pK, pNa 및 pCa-ISFET의 應答속도  
Fig. 4. Time-response of pH, pK, pNa and pCa-ISFET's.

이상인데 비하여 ISFET의 경우는 1초 미만의 순간 측정이 가능함을 보여준다.

ISE의 原理는 溶液과 感知電極의 界面化學反應에서 나타나는 電流의 變化를 測定하여 이온농도를 알 수 있다. 이러한 ISE에 비하여 ISFET의 反應속도가 무척 빠른 것은 용액과 감지막의 界面反應에 의한 계면 전위 변화가 곧 문턱전압을 조절하기 때문인 것으로 추측된다.

V. 結 論

生醫學的 應用을 目的으로 血液속에서 나타나는 重要한 이온인 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>이온에 대하여 각각 選擇적으로 反應하는 감지막을 제조하고 pH, pK, pNa 및 pCa-ISFET를 제조하였다. 4 가지 ISFET의 감도는 52mV/pH, 42mV/pK, 59mV/pNa 및 28mV/pCa로 나타났으며, 1가 이온의 경우 비교적 良好한 選擇特性을 얻을 수 있었다.

응답속도는 4 가지 ISFET에서 모두 1초미만의 빠른 응답을 보였으며, 에폭시와 실리콘고무를 이용한 다층층 encapsulation 방법으로 nA이하의 누설전류를 가지는 안정도가 높은 소자를 제조할 수 있었다. 그러나 실용화를 위해서는 이온 相互間의 干涉現象을 배제할 수 있는 보다 選擇도가 높은 감지막물질의 개발이 요구되며 안정도와 신뢰도의 改善 및 대량생산 方法개발을 위하여 계속적인 연구가 요청된다.

參 考 文 獻

- [1] P. Bergveld, "Development, operation, and application of the ion-sensitive field-effect transistor as a tool for electro-physiology," *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. BME-19, no. 5, pp. 342-351, Sept. 1972.
- [2] T. Matsuo, K.D. Wise, "An integrated field-effect electrode for biopotential recording," *IEEE Trans. on Biomed. Eng., Commun.*, vol. BME-21, pp. 485-487, Nov. 1974.
- [3] J.N. Zemel, "Ion-sensitive field effect transistors and related devices," *Anal. Chem., Instrumentation*, vol. 47, no. 2, pp. 255A-268A, Feb. 1975.
- [4] P.W. Cheung, W.H. Ko, D.J. Fung and S.H. Wong, "Theory, fabrication, testing and chemical response of ion-sensitive field effect transistor devices," Workshop on The Theory, Design and Biomedical Application of Solid-st. *Chemical Sensors*

- proc.*, pp. 91-117, 1978.
- [5] T. Matsuo and E. Esashi, "Field effect transistor type chemical sensor and its application," *Oyo Buturi*, vol. 49, pp. 586-593, 1980.
- [6] P. Bergveld, "Development of anion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements," *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, (Short Commun.), vol. BME-17, pp. 70-71, Jan. 1970.
- [7] 孫炳基, "感이온 電場 効果 트랜지스터," *大韓電子工學會誌*, 第18卷, 第5號, PP. 22-29, 10月 1981年.
- [8] G.M. Barrow, *Physical Chemistry*, McGraw Hill, 4th Ed., pp. 609, 1979.
- [9] 유상대의 3인, "응용을 위한 ISFET의 측정회로," *경북대학교 논문집*, 제36집, pp. 461-468, 1983년.
- [10] S.D. Moss, C.C. Johnson and J. Janata, "Hydrogen, calcium, and potassium ion-sensitive field effect transducers," *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. BME-25, pp. 49-54, Aug. 1977.
- [11] J. Janata and S.D. Moss, "Chemically sensitive field effect transistors," *Biomed. Eng.*, vol. 11, pp. 241-245, July 1976.
- [12] S.D. Moss, J. Janata and C.C. Johnson, "Potassium ion-sensitive field effect transistor," *Anal. Chem.*, vol. 47, pp. 2238-2243, Nov. 1975.
- [13] P. Bergveld, N.F. DeRooij, J.N. Zemel, "Physical mechanisms for chemically sensitive semiconductor devices," *Nature*, vol. 273, pp. 438-443, June 1978.
- [14] James, W. Ross, "Calcium-selective electrode with liquid ion exchanger," *Science*, vol. 156, pp. 1378-1379, 1967.
- [15] A. Fog and R.P. Buck, "Electronic semiconducting oxides as pH sensors," *Sensors and Actuators*, vol. 5, pp. 137-146, 1984.