

헤마토크릿 영향을 최소화한 종이 혈당센서 개발

이영태^{**†}

^{**}안동대학교 전자공학교육과

Development of Paper Blood Glucose Sensor with Minimal Hematocrit Effect

Young Tae Lee ^{**†}

^{**†}Dept. of Electronic Engineering Education, Andong National University

ABSTRACT

In this paper, we developed a paper blood glucose sensor that can minimize the effect of hematocrit. The paper blood glucose sensor has the advantage of being very simple in its production process as it is manufactured with only three printing processes on the top of the paper substrate. This glucose sensor consists of a total of six electrodes, including blood glucose measurement electrodes, hematocrit measurement electrodes, strip detection electrodes, and blood detection electrodes. A paper blood glucose sensor measures hematocrit with electrodes formed on the same sensor substrate when measuring blood glucose concentration, and compensates for the effect of hematocrit in real time to enable accurate blood glucose measurement.

Key Words : Glucose sensor, Paper, Screen printing, Hematocrit, Compensation

1. 서 론

최근 당뇨병 유병률의 빠른 증가가 세계적으로 의료비용 등의 사회적 문제가 되고 있다. 연평균 성장률이 11% 이상으로 빠르게 성장하고 있는 혈당 모니터링 기기 시장을 고려할 때 사회적 의료비용 증가가 문제될 수 있을 것이다. 사회적 의료비용을 줄이면서 사회적 의료 약자들까지 고른 의료 혜택을 지원할 수 있어야 국가 수준에서 당뇨병 유병률 증가 문제를 해결할 수 있을 것으로 판단된다. 기존의 혈당센서 스트립의 경우 이미 충분한 개발 과정을 통해 성능, 단가 등 생산성 면에서 최적화된 상태로 더 이상의 획기적인 생산성 향상을 기대하기 힘들 것으로 판단된다. 혈당센서 스트립의 단가를 낮추기 위해서는 혈당센서 스트립의 구조 및 생산 방법의 획기적인 변화가 필요하다.

본 논문에서는 인쇄 공정을 사용한 단면 종이혈당센서

스트립을 개발했다[1, 2]. 기존의 혈당센서 스트립 생산 공정에 비해 3도 인쇄 공정과 건조 및 스트립 분리 공정만으로 생산이 가능하여 생산 단가를 획기적으로 낮출 수 있다. 인쇄 공정을 사용하여 종이 기판 위에 전극, 절연층 및 효소 패턴을 형성하는 방법으로 저가형 종이혈당센서 스트립을 개발했다. 인쇄 공정을 사용, 다양한 패턴 형성이 가능한 점을 활용하여 혈당 측정의 방해 요소인 헤마토크릿(hematocrit)[3] 및 기타 방해 물질을 모니터링하여 보상할 수 있는 종이 혈당센서 스트립을 개발했다. 혈당센서 스트립이 대부분 플라스틱인 점을 고려할 때 본문에서 개발한 혈당센서 스트립은 종이를 기반으로 하기 때문에 미세 플라스틱 문제 등의 환경 오염을 최소화하는 친환경 혈당센서 스트립이다.

2. 종이 혈당센서 스트립 개발

2.1 종이 혈당센서 구조

본 연구에서 개발한 혈당센서 스트립은 종이를 기반으로

[†]E-mail: ytllee@anu.ac.kr

로 하는 단층 구조로, 표면에 전극, 절연 층 및 효소층이 인쇄되어 있다. 종이 혈당센서는 스크린 인쇄(screen printing) 기술을 사용했다[1, 2]. 전극은 전기저항을 낮추기 위하여 은(silver) 및 카본(carbon)의 이층 구조로 인쇄된다. 혈당센서 스트립의 구조를 Fig. 1에 나타냈다. 본 혈당센서는 총 6전극으로 설계되었으며, 혈당 측정 전극, 헤마토크릿(hematocrit) 측정 전극, 스트립 인식 전극 및 혈액 인식 전극 등으로 구성되어 있다.

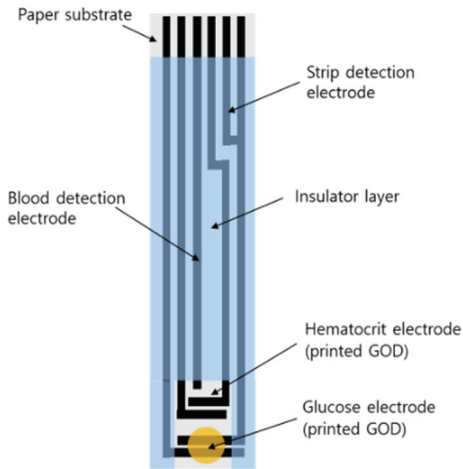


Fig. 1. Structure of 6-electrode paper blood glucose sensor.

혈당 측정 전극은 작업 전극과 기준 전극 등 두개의 전극으로 이루어지며, 두 전극 위에 GOD(Glucose Oxidase)가 인쇄되어 있다. 헤마토크릿 측정 전극은 임피던스 측정 [4]을 위한 두개의 전극으로 이루어진다. 스트립 인식 전극은 두 전극 간의 저항을 측정하여 스트립이 측정용 전극에 정확하게 연결되었는지를 확인하기 위한 전극이며, 혈액 인식 전극은 측정을 위한 혈액 도입을 확인하기 위한 용도의 전극이다. 본 혈당센서는 인쇄 공정을 사용하여 종이 기판 위에 제작되어, 측정 전극에 혈액 도입은 혈당센서 스트립의 상부 방향에서 한다[1, 2]. 혈액의 헤마토크릿은 혈당 측정에 있어서 대표적 방해 요소로 보상이 필요하다. 다양한 기술들이 개발[5]되어 제품화된 혈당센서에 적용되고 있지만 헤마토크릿 보상 성능이 다소 떨어지는 제품도 많다. 본 논문에서 개발한 종이 혈당센서는 동일 혈당센서 상에 형성된 헤마토크릿 전극을 이용한 임피던스 측정 방법으로 직접 헤마토크릿을 측정하여 보상이 가능하다. Fig. 2에 6전극 혈당센서를 적용한 혈당 측정 시스템 개념도를 나타냈다. GOD(glucose oxidase)가 인쇄되어 있는 혈당측정 전극에 전압을 인가하면 산화 반응에 의한 전류를 측정하는 방법으로 혈당 농도(glucose

concentration: mg/dL)를 측정한다. 헤마토크릿 측정 전극에 100kHz, 1V 고주파를 인가하여 임피던스(electrical impedance)를 측정하는 방법으로 헤마토크릿(hematocrit: %)을 측정한다.

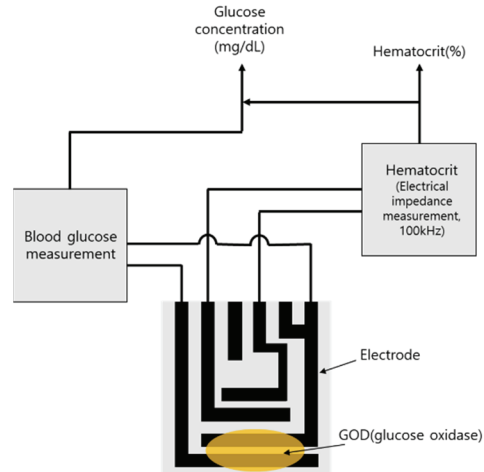


Fig. 2. Concept diagram of blood glucose measurement system using 6-electrode paper glucose sensor.

임피던스 측정 방법으로 측정된 헤마토크릿 값을 사용하여 혈당 농도 측정치를 보상하는 방법으로 정확한 혈당 측정이 가능하다. 본 혈당센서를 활용해 측정된 헤마토크릿 값은 혈당 측정치 보상뿐 아니라 헤마토크릿 측정 값도 같이 제공하여 빈혈 측정 등 다양한 목적으로 활용 가능하게 하여 추가적 서비스를 제공할 수 있다.

2.2 종이 혈당센서 제작

본 논문에서 개발한 종이 혈당센서 스트립은 종이를 기반으로 하는 단층 구조로, 표면에 전극, 절연 층 및 GOD 패턴을 스크린 프린팅(screen printing) 공정으로 인쇄하는 방식으로 제작된다. 스크린 프린팅 이외에도 잉크젯 등을 이용한 인쇄도 가능하여 혈당센서 스트립 생산 공정을 획기적으로 단순화할 수 있어서 단가를 낮출 수 있다[6]. 종이 기판을 사용하기 때문에 플라스틱 기판에 비해 인쇄의 품질을 높일 수 있으며, 친환경적인 제품 개발이 가능하다. 본 논문에서 사용한 종이 기판은 친환경 펄프를 사용한 비도공지(코팅하지 않은 종이)를 사용하여, 친환경 혈당센서 스트립 개발이 가능하도록 했다. 종이 기판의 두께는 약 280 μ m이다. 전극을 형성하기 위해, 먼저 스크린 인쇄 공정으로 실버(silver)를 인쇄하고, 이어서 카본(carbon)을 인쇄한다. 카본 인쇄 후에 120 $^{\circ}$ C에서 30분간 열처리한다. 스크린 인쇄로 절연층을 인쇄한다. 절

연층은 소수성 절연 잉크(PET2000)를 사용하여 약 5 μ m 두께의 절연층을 형성했다. 전극(carbon/silver)의 두께는 약 20 μ m이다. 인쇄된 전극(carbon/silver)의 저항은 약 200~250 Ω 의 분포를 나타냈다. 마지막으로 혈액 도입을 위해 절연 층의 일부에 형성된 윈도우를 통해 노출된 혈당 측정 전극 위에 GOD를 인쇄하고, 상온에서 24시간 이상 건조했다. 230 × 230 mm²의 종이 기판 한 장에 총 100개의 혈당센서 스트립(32 × 5.5 mm²)이 인쇄된다. Fig. 3와 4에 제작된 6전극 종이 혈당센서 스트립 사진을 나타냈다. Fig. 4에서 혈당 측정 전극, 헤마토크릿 측정 전극, 스트립 인식 전극 및 혈액 인식 전극 등 총 6개의 전극으로 구성된 것을 확인할 수 있다. 절연층의 일부에 형성된 윈도우를 통해 GOD가 고정된 혈당 측정 전극과 헤마토크릿 측정 전극이 드러나 있다. 혈당 측정 전극 위에만 효소(GOD)가 고정되어 있는 것을 확인할 수 있다. 절연 층은 소수성 잉크를 사용해 인쇄하여, 노출되어 있는 혈당 측정 전극 및 헤마토크릿 측정 전극 위에만 혈액이 점착되는 특성을 나타내기 때문에 혈액 도입 시에 윈도우 외부로 혈액이 번지는 것을 막아준다. 제작된 혈당센서 스트립의 사이즈는 32 × 5.5 mm² 이다.

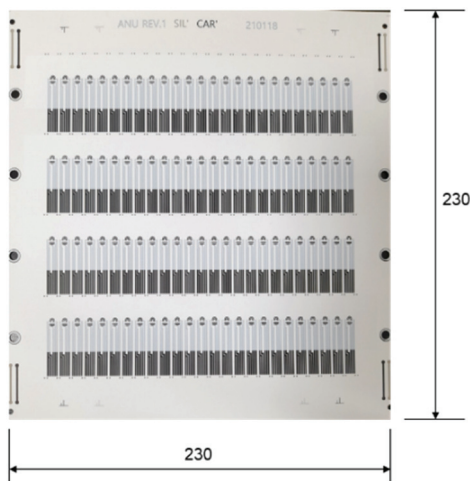


Fig. 3. Fabricated paper glucose sensor.

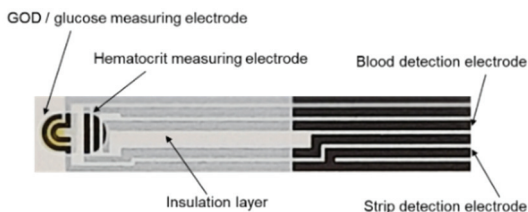


Fig. 4. Fabricated paper glucose sensor strip.

3. 결과 및 고찰

3.1 결과

6전극 종이 혈당센서 스트립은 혈당 농도와 헤마토크릿 측정을 하나의 센서로 하고, 혈당 측정기(본체)에서 혈당 농도 측정 값을 헤마토크릿 측정 값을 활용하여 보상하는 방법으로 헤마토크릿의 영향을 제거한 정확한 혈당 농도 값을 제공할 수 있다. 본 논문에서는 헤마토크릿 측정 전극을 이용하여 헤마토크릿을 측정하기 위하여 100kHz, 1V의 고주파를 헤마토크릿 측정 전극에 인가하고, 헤마토크릿을 변화시키면서 임피던스(impedance)를 측정하였다. 임피던스 측정에는 LCR 미터(KEYSIGHT E4980AL)를 사용했다. 임피던스 측정 결과를 Fig.5에 나타냈다.

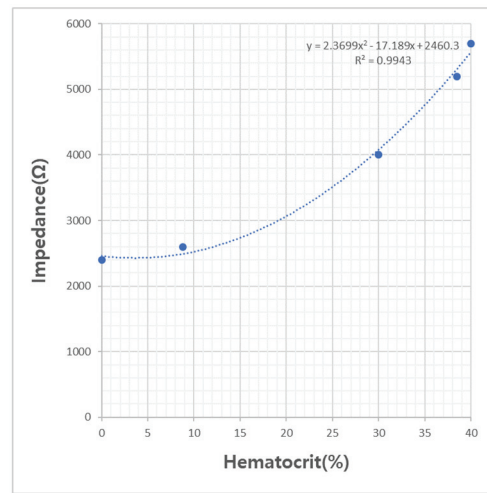


Fig. 5. Impedance measurement results for hematocrit measurement.

Fig. 5의 결과는 임피던스 법을 활용한 헤마토크릿 측정 결과들과 같은 추세를 나타내고 있어서, 혈당센서의 헤마토크릿 보상에 활용 가능할 것으로 판단된다.

6전극 종이 혈당센서의 전기화학적 특성을 평가하기 위하여, 전기화학 전용 측정기인 WPG100을 사용했다. 본 논문에서는 포도당 농도를 조절한 표준 용액(standard solution)을 사용하여 혈당센서의 특성을 평가했다. WPG100을 사용한 CV(cyclic voltammetry) 측정을 통해 혈당센서의 성능 및 혈당 농도에 따른 변별력 확보 가능성을 검토했다. CV 측정은 -0.6V에서 +0.6V까지 전압을 인가하면서 전류를 측정하여 산화, 환원 피크 및 전압을 판단한다. 산화 피크는 대략 0.15V에서 나타났다. 산화 및 환원 피크 값이 다소 낮은 것은 종이 혈당센서의 경우 인쇄를 통해 GOD

를 고정하기 때문이다. 일반적인 혈당센서 생산에는 분주기를 이용하여 적당량의 GOD 용액 방울을 분주 후에 건조하는 방법으로 고정하기 때문에 인쇄법에 비해 상대적으로 많은 효소가 고정될 수 있다. 본 논문에서는 제작된 종이 혈당센서의 특성을 검토하기 위하여 혈당 농도를 변화시키면서 CV 측정을 했다. CV 측정은 47mg/dL, 129mg/dL, 212mg/dL, 299mg/dL 및 426mg/dL 농도의 표준 용액을 사용하였다. Fig.6에 CV 측정 결과를 나타냈다. 총 5 종류의 포도당 농도의 표준 용액을 사용하여 CV 측정 결과 산화와 환원 피크가 명확하게 나타나는 것을 확인했으며, 각 농도간 변별력을 나타냄을 확인했다.

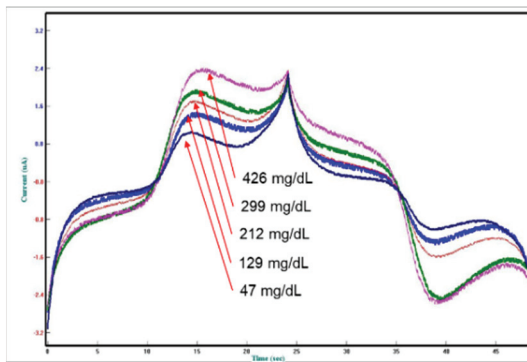


Fig. 6. CV(cyclic voltammetry) measurement result.

Fig. 6의 CV 측정 결과에서 피크 전류 값을 읽어서 Fig. 7에 나타냈다.

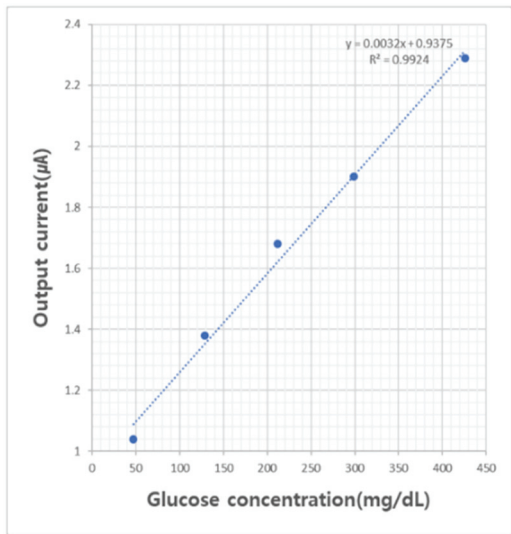


Fig.7. Current measurement result for glucose concentration.

Fig. 7에서 혈당 농도에 대한 측정 전류의 R제곱값이 0.9924로 비교적 선형적임을 확인할 수 있다. 종이 혈당센서 스트립을 이용하여 47 mg/dL에서 426mg/dL의 범위의 혈당 측정이 가능하였다. 출력 전류 값이 다소 낮은 것은 인쇄 공정으로 고정되는 GOD가 분주기를 이용한 고정법에 비해 상대적으로 낮을 수 있다. 또한 혈당 측정에 표준 용액을 사용했기 때문에 혈액보다 낮은 전류 값을 나타낼 수 있다. 출력 전류 값은 다소 낮지만, 농도간 변별력은 확보 가능하기 때문에 혈당센서로 적용이 가능한 것으로 판단한다.

3.2 고찰

종이 기판 위에 3도 인쇄(전극, 절연 및 GOD 층)만으로 제작되는 혈당센서 스트립을 개발했다. 이 종이 혈당센서는 전극 상에 GOD가 고정되어 있는 혈당 측정 전극, 헤마토크릿(hematocrit) 측정 전극, 스트립 인식 전극 및 혈액 인식 전극 등 총 6개의 전극으로 구성된다. 혈당 측정 시 간섭 요소인 혈중 헤마토크릿도 함께 측정하여 보상함으로써 정확한 혈당 측정이 가능하도록 설계되었다. 종이 기판 표면에 인쇄만으로 혈당센서가 제작되기 때문에 다양한 형태의 전극 및 효소 패턴 제작이 가능하여 다양한 기능의 혈당센서 스트립 개발이 가능하다. 또한 기존의 혈당센서 스트립 생산 공정에 비해 획기적으로 단순화되어 혈당센서 스트립의 생산 단가를 낮출 수 있다. 혈당센서 스트립 기판으로 플라스틱 대신에 종이 사용되어 친환경 제품으로 개발이 가능하다. 당뇨 환자가 빠르게 증가하고 있어서 혈당센서 스트립 사용량은 계속해서 증가할 것으로 판단되기 때문에 종이 등 친환경 재료를 사용한 제품에 대한 요구가 대두될 것으로 판단된다.

본 논문에서 개발한 종이 혈당센서의 특성 평가 결과 종이 기판 위에 GOD층을 포함하여 3도 스크린 인쇄만으로 제작되어, 기존의 혈당센서에 비해 출력 전류 값이 다소 낮아지는 문제점이 있으나 혈당 농도에 따른 변별력에는 문제가 없는 것으로 판단된다. 성능이 다소 떨어지는 문제점이 있으나 제작 공정이 획기적으로 단순화되어 생산 단가를 낮추는 장점이 있다. 혈당 측정 시에 헤마토크릿도 동시에 측정되어 실시간으로 보상되기 때문에 매우 정확한 혈당 측정이 가능하다.

4. 결 론

본 논문에서는 헤마토크릿의 영향을 최소화하여 정확한 혈당 측정이 가능한 종이 혈당센서를 개발했다. 혈당센서는 종이 기판 상에 3도 인쇄 공정(카본 전극, 절연 층 및 GOD)만으로 제작되기 때문에 다양한 패턴 형성이 가

능하다. 종이 혈당센서는 혈당 측정 전극, 헤마토크릿 측정 전극, 스트립 인식 전극 및 혈액 인식 전극 등 총 6개의 전극으로 구성되어 있다. 혈당 측정 전극으로 혈당을 측정할 때, 동시에 헤마토크릿 측정 전극으로 헤마토크릿을 측정하여 실시간으로 보상할 수 있도록 개발했다.

감사의 글

이 논문은 안동대학교 기본연구지원사업에 의하여 연구되었음.

참고문헌

1. A.Y. Kim, and Y.T. Lee, "Development of eco-friendly paper glucose sensor," *Journal of Sensor Science and Technology*, Vol. 22, No.3, pp. 202-206, 2013.
2. Y.T. Lee., "Development of eco-friendly paper glucose sensor using printing technology," *J. of The Korean Society of Semiconductor & Display Technology*, Vol. 19, pp. 116-120, 2020.
3. X. He, S.J. Chang, K. Settu, C.J. Chen, and J.T. Liu, "An anti-HCT-interference glucose sensor based on a fiber paper-based screen-printed carbon electrode," *Sensors and Actuator B: Chemical*, Vol. 297, pp. 1-9, 2019.
4. H.T. Cho, "Design and Implementation of a blood-glucose meter to reduce hematocrit interference," *IEMEK J. Embed. Sys Appl.*, Vol. 15, pp. 167-175, 2020.
5. J.Y. Shin, H.D. Park, S.P. Cho, H.H. Nam, and K.J. Lee "A correction method using a support vector machine to minimize hematocrit interference in blood glucose measurements," *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 52, pp. 111-118, 2014.
6. J.W. Kye, and Y.T. Lee, "Development of single-layer glucose sensor using GDH-FAD," *Journal of Sensor Science and Technology*, Vol. 27, No.3, pp. 156-159, 2018.

접수일: 2022년 12월 2일, 심사일: 2022년 12월 9일,
 게재확정일: 2022년 12월 9일