



Development of Potentiostat for Human-Body Mounted Portable Diagnostic Devices

Jihwan Lee*

IT Fusion Technology Research Center, Chosun University

ABSTRACT

The interesting thing is increasing about personal healthcare and an aging society. As a result, The POCT(Point-Of-Care Testing) market is growing rapidly. There are a variety of POCT devices, of which potentiostat is often used to measure precise components. Numerous potentiostats can be easily accessible. However, a portable potentiostat with the highly accurate sensor is not easily accessible. However, Potentiostat, which can be attached to a human body, has a limited range of measurement range. The high-sensitivity potentiostat developed in this study enables the measurement of multiple markers in the one chamber and the analysis data can be checked in real time. Also, It can be communication with a computer or smartphone by internal USB, Bluetooth or Serial port. and then The potentiostat developed the compact size (23mm x 40mm) by minimizing the number of components through FPGA development. and then We checked the high reliability(correlation coefficient: 0.94) and low detection limited(20nA). We make the sensor by using FR-4 material and then We found the stable pattern in the variable sensor pattern. It can be useful change the pattern and connect to the line. Also, It doesn't break from high elasticity. Our device will have a positive influence on POCT and potentiostat market.

© 2017 KKITS All rights reserved

KEYWORDS : Electrochemical, Potentiostat, Biosensor, Portable diagnostic device, compact biosensor measurement device, signal processing

ARTICLE INFO: Received 10 August 2017, Revised 28 August 2017, Accepted 13 October 2017.

*Corresponding author is with the Department of IT Fusion, Chosun University, 309 Pilmun-daero, Donggu

Gwang-ju, 61452, KOREA.
E-mail address: heatolab@naver.com

1. 서론

현재 biomedical 분야에서는 많은 연구들이 진행되어, 값싸고 높은 성능을 가진 분석장비들이 연구 및 개발되고 있다.[1-3] 특히 분석 장비 및 시스템은 10cm x 10cm 이하로 소형화되면서 보편화되었다.[3-7] 소형화된 분석 장비들은 낮은 전력과 작은 수량의 부품을 사용하며, 값싼 비용으로 제작할 수 있는 장점을 가지고 있다.[8-10] 전기화학 센서에서 신호를 검출할 수 있는 장치들은 MCU를 사용하여 신호를 다각적으로 분석할 수 있게 되었다.[3, 8, 11] 휴대하기 쉽도록 개발 상용장비는 i-STAT 분석기[12], Sandia's MicrochemLab biotoxin detector[13], 혈액 분석기[14] 등을 예로 들 수 있다.[3, 15] 소형 분석 장비들은 삶에 편리함을 제공하며, 위험에 처한 사람들을 빠르게 도와줄 수 있고, 생활 환경을 분석하는데 사용되기도 한다.[16, 17] 휴대용 potentiostat은 기본적으로 회로의 부품수를 최소화하고 크기도 소형으로 제작되어야 하며, 저전력으로 작동되도록 개발되어야 한다.[18] 이러한 선행연구결과들로 휴대형 디바이스는 낮은 가격으로 제조가 가능해졌으며, 내부 USB, Bluetooth, Serial port를 이용하여 스마트폰과 장치와의 다양한 통신 방법으로 분석이 가능해졌다.[19-21] 인체 부착형 potentiostat이 아닌 기존 선행연구 결과들로 개발된 potentiostat에는 동시에 다수의 마커를 분석할 수 없는 단점을 가지고 있다. 선행 다중 측정 potentiostat은 다수의 chamber를 동시에 사용하여 측정가능 하지만 한 개의 chamber에서 다수의 마커를 측정하기는 어려운 실정이다.[22] 본 연구는 센서 material과 구조에 따른 실험 결과를 통해 인체 부착형이 가능한 초소형 전기화학 분석 시스템을 개발하였다.

2. 설계 및 실험

최근 효소를 기반으로 하는 전기화학 센서분야가 많은 이슈가 되고 있다.[23] 전기화학 센서는 기준전극(reference electrode)을 사용하여 측정 전극(Working electrodes)과는 독립적으로 작동하며 항상 같은 potential을 유지하는 전극을 의미한다. 전기화학 센서의 대표적인 예로 전위차 센서(Potentiometric sensor)와 전압측정 센서(Voltammetric sensor) 그리고 전류측정 센서(Amperometric sensors)가 있다.[18, 23-25] 전류측정 센서는 전위가 생기면 흡수된 이온이 생성되는 전류량을 변화시킨다는 원리로 작동한다.

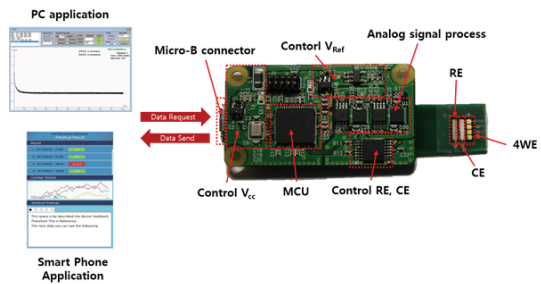


그림 1. 신호 처리 시스템 구조
Figure 1. Signal processing system structure

<그림1>은 신호 처리 시스템의 구조를 설명한다. Analog 신호를 검출하는 부분과 V_{Ref} 를 제어하는 부분, RE와 CE를 제어하는 부분 V_{cc} 를 제어하는 부분으로 potentiostat을 구성하였으며, 이를 Micro-B 커넥터를 이용하여 PC application과 데이터를 송수신할 수 있고, Bluetooth모듈을 사용하여 Smart phone의 application과 데이터를 송수신이 가능하도록 구성하였다.

2.1 H/W 개발

선행 연구에서는 작은 크기의 고감도 신호를 감지할 수 있는 회로는 개발되었지만 동시에 4개의 채널을 실시간 감지하는 기술은 개발되지 않았다. 또한, 휴대용 전기화학센서(electrochemical sensor) 측정용 회로도 개발되었지만 인체 부착용 휴대용 진단기기로 사용하기에는 부적합하였다.[3, 4, 8, 12, 16, 26] 본 연구에서는 휴대용 인체 부착형 진단기에 적합하고, FR-4재질의 센서를 통해 신호를 정확히 감지하고 필터할 수 있는 초소형 potentiostat(23mm x 40mm)을 개발하였다.

전지의 전위를 측정하는 일은 일반적으로 그 전지로부터 전류가 흐르지 않는 조건에서 측정해야 한다. 전류가 흐르면 전극 반응이 일어남으로써 평형이 이루어지지 않아 전위 값이 달라지기 때문이다. 여기서 일정한 전위라 함은, 물론 전극이 접촉하고 있는 전해질 용액에 기준전극을 두고 측정할 전위를 말한다. 일정한 전위를 유지하기 위해서는 기준전극에 대한 작업전극의 전위를 읽어서 그것이 원하는 값과 일치할 때까지 상대전극과 작업전극 사이의 전류(또는 전위)를 바꿈으로써 작업전극의 전위를 조절한다.

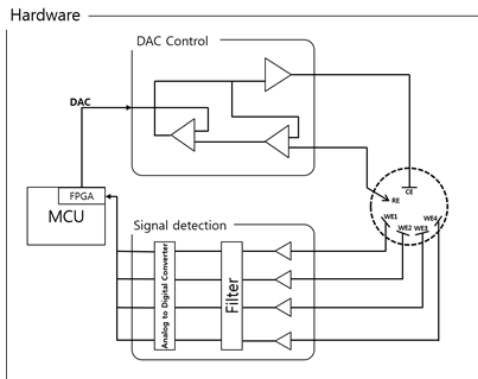


그림 2. 신호검출회로 구조
Figure Signal detection circuit structure

〈그림2〉는 potentiostat은 signal amplifier와 필터, 기준전극과 상대전극 제어, gain control, 통신부분으로 구성하였다. WE와 RE 사이에는 미세전류를 보내 WE의 전위를 측정하고, 전류의 대부분은 WE와 CE사이로 흐르게 한다. 또 CE는 WE와 가까이 두어 용액 안에서의 전압강하를 피할 수 있도록 설계하였다. Cypress사의 MCU를 사용하여 FPGA(Field-Programmable Gate Array)로 ADC, DAC, Timer를 개발 하였다. FPGA는 SAR방식을 도입하였고, 최대 1Msps의 AD 변환이 가능하며, DAC의 경우 최대 속도는 이고 해상도는 모두 12bit로 동일하다. Timer는 샘플 인터벌 마다, 인터럽트를 발생시키고, 각 인터럽트 안에서, DAC 값의 생성 및 ADC 데이터 획득 및 변환이 이루어지도록 개발하였다. 위의 FPGA 개발을 통해 일반 analog component에서 발생하는 오차를 현저히 줄일 수 있다.

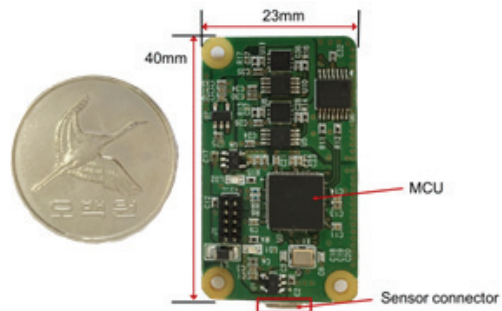


그림 3. 고감도 신호감지회로 프로토타입
Figure 3. Proto-type of High sensitivity signal detection circuit

2.2 센서

기존 센서의 재질과 다르게 일반적으로 PCB제작에 사용되는 FR-4를 사용하였다. FR-4는 glass보다 탄성이 강하며 쉽게 부서지지 않고 연결선을 쉽게 패턴할 수 있는 장점을 가지고 있다. 따라서 인체 부착형으로 적합한 진단 장치를 제작할 수 있다. 인체

부착형 휴대형 진단기기에 적합하도록 초소형 센서가 필요하기 때문에 전극의 크기는 중요한 요소이다.

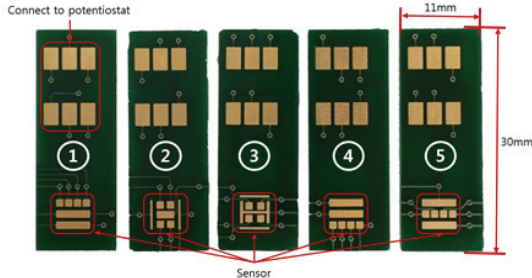


그림4 FR-4 재질을 이용한 센서 5종

Figure 4. Five types of sensors using the FR-4 material

<그림4>는 다양한 종류의 전극패턴을 나타낸다. 한 개의 모듈에는 signal을 검출 할 수 있는 4개의 WE(Working electrode)와 CE(counter electrode) 1개, RE(reference electrode) 1개로 구성되어 있다. WE는 금을 도금하였으며, Reference 전극은 Ag/AgCl, counter전극은 Ag를 코팅하였다. WE 전극은 산화 환원 반응에 반응물이나 생성물로 참여하지 않고 단지 전자를 전달하는 표면만 제공한다.

2.3 실험용액

Circuit 검증에 사용된 용액은 Hexaammineruthenium(III) chloride($Ru(NH_3)_6Cl_3$)을 사용하였으며, 버퍼는 Phosphate buffered saline(pH 7.0)을 사용하였다.

3. 실험 및 결과

본 연구의 실험을 진행하기 위해 FR-4의 다양한 전극 패턴의 성능을 테스트 하였다. 5가지의 패턴을 용액을 이용해서 가장 안정된 센서를 선택 하였다. 용액을 scan rate 의 속도로 50초간 측정 하였다.

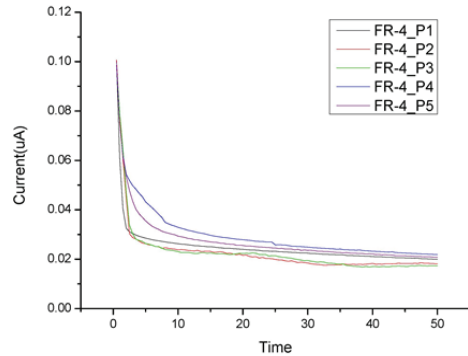


그림 5. 전극 패턴별 실험 결과

Figure 5. The experiment results of electrode pattern

<그림5>는 시간의 진행에 따른 전극 패턴별 전류 검출 그래프이다. 패턴 1번은 반응이 매우 빨리 진행 되었다. 패턴 2번과 3번은 잡음이 많이 측정 되어 안정적이지 않다. 패턴 4번은 산화환원 반응이 일정하지 않는 패턴을 확인하였다. 패턴 5번은 일정한 반응 속도를 보여주고, 다른 전극 패턴 보다 잡음이 적다는 것을 확인 할 수 있었다. 따라서, 인체 부착형 potentiostat에 적합한 센서로 5번 센서를 선택 하였다.

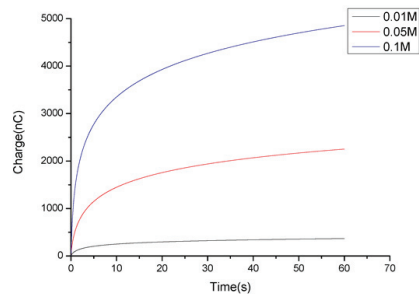


그림 6. FR-4 5번째 센서의 전위 변화 측정 결과

Figure 6. Measurement result of potential change of FR-4 5th sensor

<그림6>은 농도별 센서 측정 결과 이다. $Ru(NH_3)_6Cl_3$ 용액 0.01M, 0.05M, 0.1M을 사용하였으며, scan rate 0.4ms로 설정하였다. 0.01M일땐

367nC, 0.05M은 2252.48nC, 0.1M은 4853nC의 결과를 확인하였다.

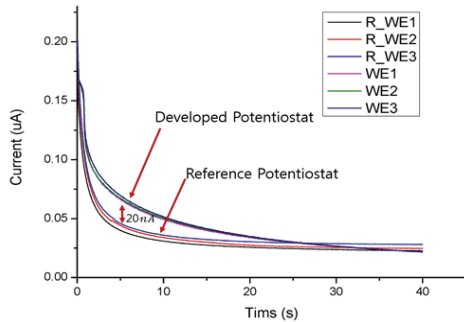


그림7. 비교용 potentiostat과 인체부착용 potentiostat의 sensitivity 비교

Figure 7. The comparison of sensitivity of reference potentiostat and human-body attachment potentiostat

<그림7>은 기존 potentiostat과 개발된 고감도 potentiostat의 비교 실험 결과를 나타낸다. <그림7>에서 WE1에서 WE3까지는 본 연구에서 개발한 potentiostat에서 검출한 데이터이며, R_WE1에서 R_WE3까지는 기존 기자재 Emstat4로 검출한 데이

터이다. 의 농도 0.01M의 용액을 이용하였으며, 장치 설정은 scan rate 로 40초간 실험을 진행하였다. 전극은 FR-4재질의 전극으로 실험 하였다. 위 실험은 실내온도 25℃의 같은 환경에서 먼저 기존 기자재인 Emstat4를 이용하여 3개의 WE를 동시에 측정하였으며, 이후 본 연구에서 개발한 potentiostat을 이용하여 실험을 진행하였다. 테스트 결과 최소 검출 한계는 22nA이며, resolution은 70pA, 검출범위는 22~213nA이다. WE전극에서 검출한 결과가 Ref 장비를 사용한 것과 매우 유사함을 확인 할 수 있었다.

정확성을 검증하기 위해 SPSS Ver.23을 이용하여 상관관계를 분석하였다. 0.01M, 0.05M, 0.1M은 scan rate로 25℃의 환경에서 1분간 데이터를 검출하였다. 각기 다른 몰농도에 대한 측정된 전하량을 상관분석 한 결과 <표1>과 같이 높은 상관계수(0.98)로 밀접한 관계가 있다고 판단된다.

<표2>는 본 연구에서 개발한 potentiostat의 검출 데이터가 신뢰할 수 있는 데이터라는 것을 증명하기 위해 Emstat3의 데이터와 상관관계를 분석하였

표 1. 용액 농도별 상관 계수 분석

Table 1. Analysis of correlation coefficient by solution concentration

	0.01M	0.05M	0.1M
0.01M	1		
0.05M	.982	1	
0.1M	.981	.991	1

표2. EmStat3장비와 본 연구에서 개발한 potentiostat 상관 계수 분석

Table 2. Analysis of correlation coefficient of potentiostat developed in this research with EmStat3 equipment

	R_WE1	R_WE2	R_WE3	WE1	WE2	WE3
R_WE1	1					
R_WE2	0.994	1				
R_WE3	0.956	0.952	1			
WE1	0.947	0.954	0.936	1		
WE2	0.942	0.949	0.934	0.998	1	
WE3	0.938	0.945	0.933	0.998	0.998	1

다. 모든 R_WE와 본 연구에서 개발한 WE간의 상관관계수가 0.9이상의 높은 상관 관계를 갖고 있음을 확인하여, 기존 장비와 새롭게 개발한 장비가 동일한 성능을 갖고 있다고 판단할 수 있다. 또한, 기존 장비의 3채널 간에도 0.9이상, 새롭게 개발된 장비의 3채널 간에도 0.9이상의 높은 상관관계수를 보여, 전극들간에 오작동 없이 동일한 성능을 갖고 있다고 판단된다.

4. 결과

Potentiostat의 개발이 계속해서 진행되고 있지만 높은 정확성을 갖는 휴대용 potentiostat의 개발이 미흡한 상태이다. Potentiostat의 휴대성을 강조하기 위해서는 소형 크기의 장치여야 하며, 신뢰성 있는 데이터를 추출할 수 있어야 한다. 본 연구의 고감도 potentiostat은 동시에 4개의 WE에서 측정이 가능하며, 10 μ l의 적은 용액에서, 22nA까지 측정이 가능하다. 인체 부착형 진단기기로 사용할 수 있도록 센서와 신호 검출되는 포트 부분이 일체형인 potentiostat을 개발하였다. 이를 통해 질병 발생 여부를 확인할 수 있는 프로토콜 및 휴대용 어플리케이션 개발의 기초 연구로 사용할 수 있으며, 초미세 신호를 증폭 및 필터할 수 있는 회로와 무선 통신 장치를 하나의 모듈로 통합하여 많은 종류의 휴대용 POCT장치 개발이 가능하다.[7] 즉, 본 연구에서 개발한 potentiostat을 이용하여 효소반응을 기초로 하는 진단 및 예방 장치에 크게 기여할 것으로 기대된다.

References

- [1] L. Boquete, J. M. R. Ascariz, J. Cantos, R. Barea, J. M. Miguel, S. Ortega, Nathalia Peixoto, *A portable wireless biometric multi-channel system*, Measurement. Vol. 45, pp. 1587-1598, 2012.
- [2] T. Fang, M. McGrath, D. Diamond, and M. R. Smyth, *Development of a computer controlled multichannel potentiostat for applications with flowing solution analysis*, Analytica chimica acta, Vol. 305, pp. 347-358, 1995.
- [3] S. Kwakye and A. Baeumner, *An embedded system for portable electrochemical detection*, Sensors and Actuators B: Chemical, Vol. 123, pp. 336-343, 2007.
- [4] Z. Trajanoski, P. Wach, R. Gfrerer, G. Jobst, G. Urban, P. Kotanko, F. Skrabal, *Portable device for continuous fractionated blood sampling and continuous ex vivo blood glucose monitoring*, Biosensors and Bioelectronics, Vol. 11, pp. 479-487, 1996.
- [5] R. H. Liu, J. Yang, R. Lenigk, J. Bonanno, and P. Grodzinski, *Self-contained, fully integrated biochip for sample preparation, polymerase chain reaction amplification, and DNA microarray detection*, Analytical chemistry, Vol. 76, pp. 1824-1831, 2004.
- [6] T. Kappes, P. Schnierle, and P. C. Hauser, *Field-portable capillary electrophoresis instrument with potentiometric and amperometric detection*, Analytica chimica acta, Vol. 393, pp. 77-82, 1999.
- [7] J. Lee, J. Jung, and Y. T. Kim, *Design and development of mobile cardiac marker monitoring system for prevention of acute cardiovascular disease*, in Sensors, 2011 IEEE, pp. 1724-1727, 2011.
- [8] M. D. Steinberg and C. R. Lowe, *A micropower amperometric potentiostat*,

- Sensors and Actuators B: Chemical, vol. 97, pp. 284-289, 2004.
- [9] P. Salvo, O. Henry, K. Dhaenens, J. Acero Sanchez, A. Gielen, B. Werne Solnestam, Lundeberg J, O'Sullivan CK, Vanfleteren J, *Fabrication and functionalization of PCB gold electrodes suitable for DNA-based electrochemical sensing*, Bio-medical materials and engineering, Vol. 24, pp. 1705-1714, 2014.
- [10] J. Jung, J. Lee, J. Lee, and Y. T. Kim, *Development of service network for wearable type acute myocardial infarction diagnosis system*, in SENSORS, 2013 IEEE, pp. 1-4, 2013.
- [11] C. Loncaric, Y. Tang, C. Ho, M. A. Parameswaran, and H.-Z. Yu, *A USB-based electrochemical biosensor prototype for point-of-care diagnosis*, Sensors and Actuators B: Chemical, Vol. 161, pp. 908-913, 2012.
- [12] C. Papadea, J. Foster, S. Grant, S. A. Ballard, J. C. Cate, W. M. Southgate, Purohit DM, *Evaluation of the i-STAT portable clinical analyzer for point-of-care blood testing in the intensive care units of a university children's hospital*, Annals of Clinical & Laboratory Science, Vol. 32, pp. 231-243, 2002.
- [13] J. A. Fruetel, R. F. Renzi, V. A. VanderNoot, J. Stamps, B. A. Horn, J. A. West, S Ferko, R Crocker, CG Bailey, D Arnold, B Wiedenman, WY Choi, D Yee, I Shokair, E Hasselbrink, P Paul, D Rakestraw, D Padgen., *Microchip separations of protein biotoxins using an integrated hand-held device*, Electrophoresis, Vol. 26, pp. 1144-1154, 2005.
- [14] T. M. Gross, B. W. Bode, D. Einhorn, D. M. Kayne, J. H. Reed, N. H. White, JJ Mastrototaro, *Performance evaluation of the MiniMed® continuous glucose monitoring system during patient home use*, Diabetes Technology & Therapeutics, Vol. 2, pp. 49-56, 2000.
- [15] W. Ward, M. Wood, and E. Slobodzian, *Continuous amperometric monitoring of subcutaneous oxygen in rabbit by telemetry*, Journal of medical engineering & technology, Vol. 26, pp. 158-167, 2002.
- [16] Y. Shi, H. Dou, A. Zhou, and Y. Chen, *Design and fabrication of a miniaturized electrochemical instrument and its preliminary evaluation*, Sensors and Actuators B: Chemical, Vol. 131, pp. 516-524, 2008.
- [17] J. Jung, J. Lee, J. Lee, and Y. T. Kim, *A smartphone-based U-healthcare system for real-time monitoring of acute myocardial infarction*, International Journal of Communication Systems, Vol. 28, pp. 2311-2325, 2015.
- [18] J. Blanco, F. Ferrero, J. Campo, J. Antón, J. Pingarron, A. Reviejo, J. Manso, *Design of a low-cost portable potentiostat for amperometric biosensors*, in Instrumentation and Measurement Technology Conference, 2006, pp. 690-694.
- [19] E. M. Avdikos, M. I. Prodromidis, and C. E. Efstathiou, *Construction and analytical applications of a palm-sized microcontroller-based amperometric analyzer*, Sensors and Actuators B: Chemical, Vol. 107, pp. 372-378, 2005.
- [20] E. A. Lima, R. M. Snider, R. S. Reiserer, J. R. McKenzie, D. W. Kimmel, S. E. Eklund, JP Wikswo, DE Cliffler, *Multichamber*

- multipotentiostat system for cellular microphysiometry*, Sensors and Actuators B: Chemical, Vol. 204, pp. 536-543, 2014.
- [21] M. D. Steinberg, P. Kassal, I. Kereković, and I. M. Steinberg, *A wireless potentiostat for mobile chemical sensing and biosensing*, Talanta, 2015.
- [22] D. R. Thevenot, K. Toth, R. A. Durst, and G. S. Wilson, *Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification*, Pure and Applied Chemistry, Vol. 71, pp. 2333-2348, 1999.
- [23] K. T. Daniel R. The´venot, Richard A. Durst, George S. Wilson, *Electrochemical biosensors_ recommended definitions and classification*, Biosensors & Bioelectronics, 2001.
- [24] D. Grieshaber, R. MacKenzie, J. Voeroes, and E. Reimhult, *Electrochemical biosensors-sensor principles and architectures*, Sensors, Vol. 8, pp. 1400-1458, 2008.
- [25] B. R. Egging, *Biosensors: an introduction*: Springer-Verlag, 2013.
- [26] J. Blanco, F. Ferrero, J. Campo, J. Antón, J. Pingarron, A. Reviejo, J. Manso., *Design of a low-cost portable potentiostat for amperometric biosensors*, in Instrumentation and Measurement Technology Conference, 2006. IMTC 2006. Proceedings of the IEEE, 2006, pp. 690-694.
- [27] C. Mc Caffrey, K. Twomey, and V. Ogurtsov, *Development of a wireless swallowable capsule with potentiostatic electrochemical sensor for gastrointestinal track investigation*, Sensors and Actuators B: Chemical, Vol. 218, pp. 8-15, 2015.
- [28] S. R. Hasan, *Stability analysis and novel compensation of a CMOS current-feedback potentiostat circuit for electrochemical sensors*, Sensors Journal, IEEE, Vol. 7, pp. 814-824, 2007.
- [29] J. Mathault, D. Grenier, A. Miled, *Counter/reference-based potentiostat architecture analysis and comparison*, New Circuits and Systems Conference, 2017.
- [30] W. Zhang, Y. Xu, X. Zou, P. Wang, *A real-time-range potentiostat coupled to nano-Au-modified microband electrode array for high-speed stripping determination of human blood lead*, Biosensor and Bioelectronics, Vol. 97, pp. 267-272, 2017

인체 부착형 진단기기를 위한 포텐시오스텝 개발

이지환

조선대학교 IT융합학과

요 약

개인 건강 관리에 대한 관심과 고령화 사회로 인한 POCT(Point-Of-Care testing)시장은 급속도로 발전해 가고 있다. 인체에 부착하여 사용할 수 있는 potentiostat은 혈당 측정기와 같은 장치로 제한되어 있으며, 한개의 마커만 측정이 가능하다. 본 연구에서 개발한 고감도 potentiostat은 하나의 chamber에서 다수의 마커 측정이 가능하며 실시간으로 분석 데이터 확인이 가능하다. 또한, FPGA개발을 통해 component의 수를 최소화 하여, 작은 크기(23mm by 40mm)로 potentiostat을 개발 하였다. FR-4재질을 이용하여 센서를 제작하고, 다양한 센서 패턴 중 가장 안정적인 센서 패턴을 찾았다. 또한, 신뢰성(상관계수(R2):0.94) 높은 데이터를 검출하고, 낮은 검출 한계(0를 갖는 휴대형 인체 부착형 potentiostat 개발을 통해 POCT 산업에 큰 영향을 미칠 것으로 예상 된다.



Jihwan Lee received the bachelor's degree in the Department of Computer engineering from the Chosun University in 2011. and He received the doctor completion degree in the Department of IT Fusion from the Chosun University in 2016. His current research interests include signal process systems and biosensors.

E-mail address: heatolab@naver.com