

Mini incubator 배양을 위한 pH-ISFET 제작

이상권*

*한국폴리텍대학 그린반도체시스템과
sang200194@kopo.ac.kr

Fabrication of pH-ISFET for Mini Incubator-based Cell Culture

Sang-Kwon Lee*

*Dept. of Green Semiconductor System, Korea Polytechnics

요약

본 논문에서는 세포배양 Mini incubator에서 요구되는 pH 변화를 측정하기 위하여 pH-ISFET를 제안하였다. pH-ISFET를 제작하기 위하여 내구성과 내화학성이 강한 Al_2O_3 감지막을 적용하였고, MOSFET를 반도체 공정을 이용하여 제작하였다. pH-ISFET 센서로 제작하기 위하여 Bonding 공정을 적용하였으며, pH10, pH7, pH4 에 대한 I_D 전류 변화를 측정하였다. pH에 따라 pH-ISFET의 I_D 전류는 변화하였으며, 약 0.06mA/pH 로 확인되었다.

1. 서론

과학기술 및 바이오산업 발전에 따라 질병 연구, 세포의 노화, 돌연변이 이해 등 세포배양의 관심이 증가하고 고도화된 기술이 확대되고 있다. 특히 AI 기반 자동화 시스템 도입됨에 따라 세포 배양 기술은 암, 감염질환, 신약 개발 등 목적에 따라 맞춤형 배양 기술이 요구되고 있으며, 개인 맞춤형 의학, 재생의료 등 수요 급증으로 세포배양 관련 연구와 시장규모가 성장 중이다.^[1]

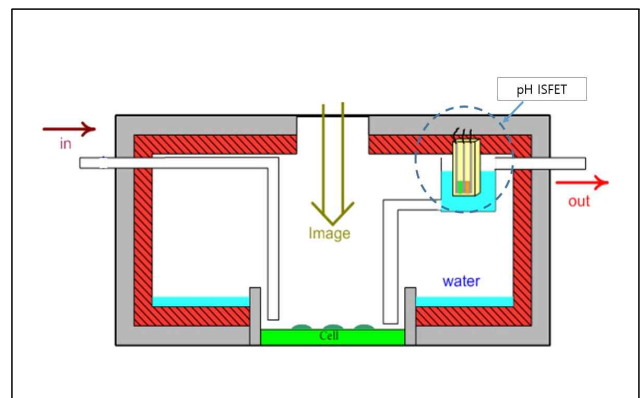
세포 배양 환경에서는 35~37°C의 온도, 적절한 용존산소(DO) 필요하며, 특히 pH 값의 제어는 매우 중요하다. 일반적인 동물세포를 배양할 때 pH 값의 범위는 6.8~7.4이며, 이를 벗어나게 되면 세포의 접착, 성장, 생존 및 기타 기능 기능에 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 또한 세포환경에서 pH는 세포 대사, 성장, 생존에 직접적인 영향을 주므로 국소적인 측정환경이 중요하다. 전통적인 pH 센서 경우 유리기반 대형 pH 센서로 세포나 미세 유체 환경에서 pH 변화의 미세한 차이를 감지하기가 어렵다.

반도체식 마이크로 pH-ISFET는 샘플 용량이 매우 작거나, 세포 표면 근처 등 극소 부위의 국소 pH 변화를 실시간으로 정밀하고 효과적으로 측정할 수 있기 때문에 다양한 소형, 다중 배양 환경에 pH 센서로써 적용할 수 있게 된다.^[2]

현재 개발이 되고 있는 pH-ISFET은 측정하고자 하는 용도에 따라 Chip Design 개선, 센서 모듈 최적화 등의 연구가 진행 되

고 있다. pH를 측정하기 위한 감지막 경우 반도체공정으로 쉽게 가공할 수 있는 SiO_2 , Si_3N_4 는 센서의 내구성과 민감도에서는 취약하다는 단점이 있다. 특히 세포배양 환경에서는 내 화학성 특성 및 내구성이 우수한 감지막이 요구되고 있기 된다.

본 논문에서 pH-ISFET 감지막으로 내 화학성이 우수하며, 내구성이 뛰어난 Al_2O_3 감지막을 적용하였다.^[3] 또한 세포 배양 및 미세환경에서 정밀하고 효과적으로 측정하기 위하여 반도체 공정을 활용한 마이크로 pH-ISFET를 제작하였고, 그 특성을 측정 하였다.



[그림 1] 세포배양에 적용되는 pH-ISFET System 모식도

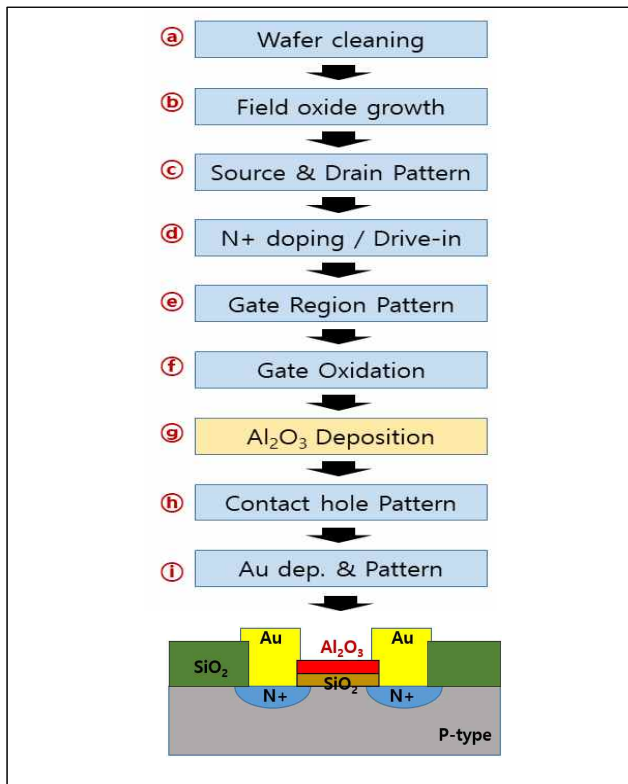
2. 실험 방법

본 논문에서는 pH-ISFET를 제작하기 위하여 MOSFET 표준

공정을 이용하였다. 칩 크기는 $2.5\text{mm} \times 10\text{mm}$ 이며, 게이트의 중형비는 $50\mu\text{m} \times 2,000\mu\text{m}$ 이다. 그리고 감지막으로 사용하기 위하여 Gate 물질은 SiO_2 Oxidation 방법을 이용하였고, Al_2O_3 는 Sputter 방법을 이용하여 증착하였다.

2.1 MOSFET 제작

본 논문에서는 ISFET를 제작하기 위하여 MOSFET를 제작하였으며, 그림 2는 반도체 공정 Flow와 FET의 모식도를 나타내었다.



[그림 2] pH-ISFET 제작 Flow

(a) 4-inch, P-type, Si(100) 방향 wafer를 준비하였고, 초기 세척을 실시하였다.

(b) Wet oxidation 방식으로 1050°C , 40분 공정을 통하여 Field Oxide를 제작하였다.

(c) Source/Drain 패턴을 형성하기 위하여 Positive PR을 이용하였고, MASK#1을 적용하여 형성하였다.

(d) Ion implantation 방식으로 N^+ Doping 공정을 진행하였고, 1000°C , 10분간 Drive-in 공정을 진행하였다.

(e) Gate 영역을 형성하기 위하여 MASK#2 적용하였다

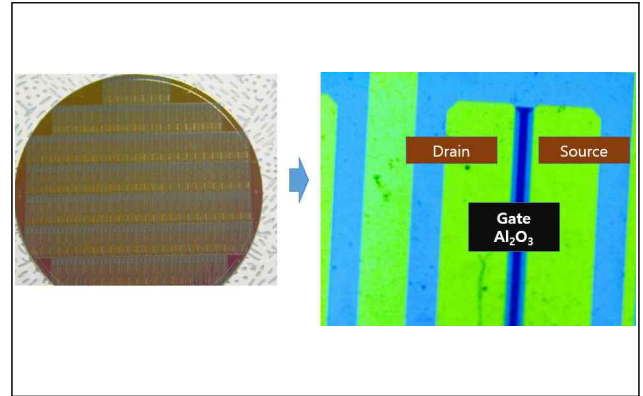
(f) Dry Oxidation 방식으로 1100°C , 10분 공정으로 Gate Oxide를 제작하였다.

(g) pH 감지막으로 적용하기 위한 Al_2O_3 박막은 Sputter 방식

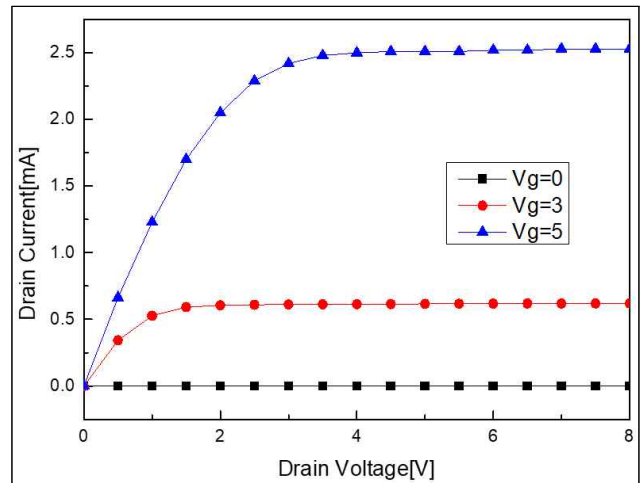
을 이용하여 제작하였으며, 공정 조건은 RF Power, 150°C , Ar 40sccm, 10분으로 제작하였으며, 두께는 200\AA 으로 확인되었다.

(h) 전극을 형성하기 위하여 MASK#3 적용하였다

(i) 마지막으로 전기적으로 연결하기 위하여 Evaporation 방법을 이용하였고, Au 금속 박막을 증착하였다. 전기적으로 절연시키기 위하여 MASK#4으로 패턴형성하였고 Wet etching 방식을 이용하여 패턴을 형성하여 소자를 제작하였다.



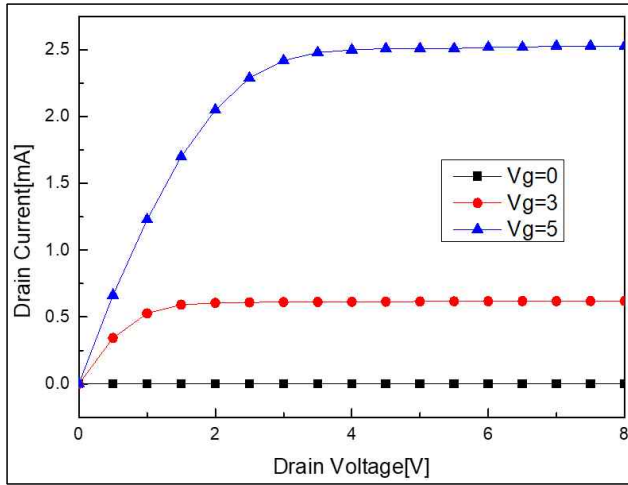
[그림 3] 제작된 MOSFET 사진



[그림 4] 제작된 MOSFET의 V_D - I_D 특성 곡선

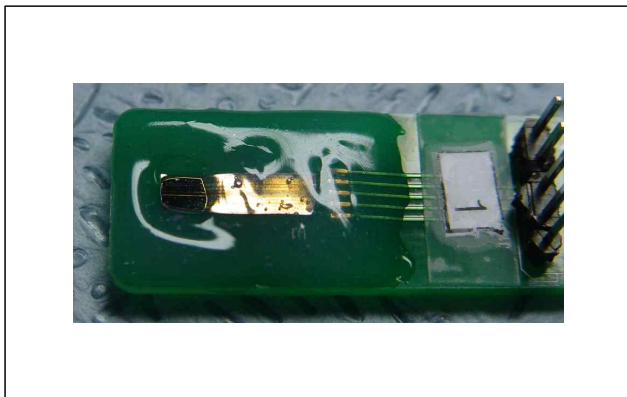
그림 3은 제작된 MOSFET 4inch Wafer와 Chip 사진을 나타내었으며, 그림 4는 pH-ISFET를 적용하기 위한 MOSFET 특성을 측정한 그래프이다. Drain Voltage(V_D) 대 Drain Current(I_D) 변화를 나타낸 것으로, V_D 은 0~8V, Gate Voltage(V_G) 0~5V까지 변화를 나타내고 있다.

측정 결과 $V_D=8\text{V}$, $V_G=5\text{V}$ 에서 I_D 는 2.5mA로 측정되었다. V_G 전압에 대한 I_D 전류의 변화량이 크게 나타나는 것을 볼 때 pH-ISFET 적용에 문제가 없음을 확인할 수 있었다.

[그림 4] 제작된 MOSFET의 V_D - I_D 특성 곡선

2.2 pH-ISFET 제작

제작된 MOSFET는 Sawing 공정을 통하여 단일 칩으로 제작하였으며, pH-ISFET로 적용하기 Bonding 공정을 진행하였다. 특수 제작된 알루미늄 기판 위에 제작된 ISFET를 위치하고, 센서로 사용하기 위하여 Wire bonding을 실시하였고, 실리콘 러버(Silicon Rubber)를 사용하여 감지막 외에 외부로부터 절연을 시켰다. 그림 5는 제작된 pH-ISFET 사진이다.



[그림 5] 제작된 pH-ISFET 사진

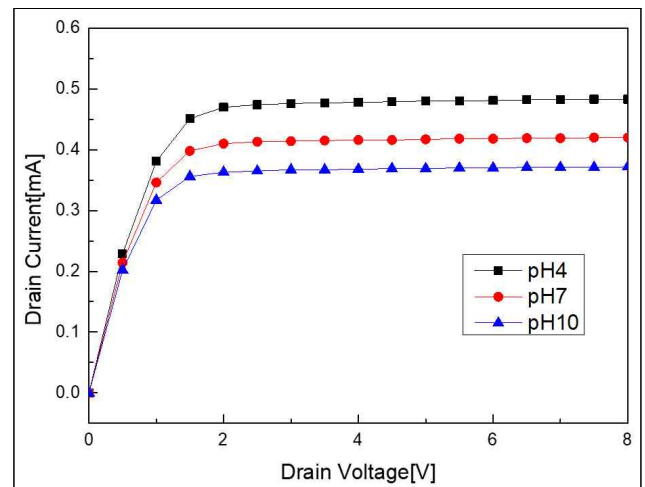
3. 결과

본 논문에서는 pH-ISFET가 pH에 따른 I_D 전류의 변화를 측정하였다. 측정 장비는 반도체 측정 파라미터(Parameter) 분석장치, HP4155 시스템을 이용하였다.

측정방식은 제작된 pH-ISFET와 R.E(Reference Electrode)를 pH 용액에 디핑(Dipping)하여 측정하였다. 또한 pH 용액 농도 변화에 대한 특성을 측정하기 위하여 pH10, pH7, pH4 기준으로 염기, 중성, 산에 대한 변화에 따라 I_D 전류의 변화 측정하였다. 이때 $V_G=3V$ 고정시켰고, V_D 전압은 0~8V로 고정하였으며,

pH 변화에 따른 I_D 변화를 측정하였다.

그림 6은 pH 변화에 따른 pH-ISFET의 I_D 전류의 변화를 나타낸 그래프이다. 측정결과 pH 10 → pH7 → pH4에 따라 I_D 전류는 0.37mA, 0.42mA, 0.49mA로 각각 변화함을 확인하였다. MOSFET의 동작은 Gate에 형성된 전위에 의해 Source와 Drain 사이의 전자기 이동할 수 있는 Channel이 형성이 되고 $V_G=3V$ 에 대한 I_D 전류는 0.42mA인 것을 확인할 수 있다. 여기서 pH10에 대한 따른 I_D 전류변화는 감지막으로 사용하는 Al_2O_3 표면에 pH 변화에 대하여 Negative 전위가 형성이 되었고, pH-ISFET의 I_D 전류는 0.05mA 낮아지는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 pH4에 대한 따른 I_D 전류변화는 Al_2O_3 표면에 pH 변화에 대하여 Positive 전위가 형성이 되었고, pH-ISFET의 I_D 전류는 0.07mA 높아 것을 확인할 수 있었다. 약 0.06mA/pH의 I_D 전류가 변화하는 것을 확인할 수 있었다.



[그림 6] pH 변화에 대한 pH-ISFET 특성 곡선

4. 결론

본 논문에서는 세포배양 및 Mini incubator에 적용하기 위하여 pH-ISFET를 반도체공정을 이용하여 제작하였다. MOSFET 특성은 $V_G=5V$ 에서 I_D 전류가 2.5mA로 높은 전류 값을 나타내었으며, pH-ISFET 적용할 수 있는 것을 확인하였다. 그리고 제작된 pH-ISFET의 I_D 전류특성은 약 0.06mA/pH 변화로 산, 중성, 염기의 특성을 측정할 수 있는 것을 확인하였다.

그러나 본 논문에서 제작된 pH-ISFET는 일시적인 pH 변화를 측정한 것으로 Mini incubator에 적용하기 위해서는 배양환경 변화에 대한 실시간 pH 변화 감지가 필요하다. 또한 상용화 센서로 적용하기 위해서는 안정성 및 신뢰성도 추가적으로 검증이 필요하기 때문에 추가적인 연구와 데이터 확보가 필요한 것으로 판단된다.

참고문헌

- [1] “글로벌보건산업동향”, 한국보건산업진흥원, Vol.527, 9월 2024년
- [2] Muhanad Al-Jeda, Emmanuel Mena-Morcillo, Aicheng Chen, “Micro-Sized pH Sensor based on scanning Electrochemical Probe Microscopy”, Micromachines, 2022 Dec 4, 13(12)
- [3] S. Jakschik, U. Schroeder, T. Hecht, M. Gutsche, H. Seidl, J. W. Bartha, “Crystallization behavior of thin ALD-Al₂O₃ Film” The Solid Films, 2003, 425 216-220.