

#### 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

#### 이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

• 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

#### 다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건 을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer 🖃







2017년 8월 박사학위 논문

질병진단이 가능한 고감도 실시간 타원편광측정기술 개발에 관한 연구

> 조선대학교 대학원 첨단부품소재공학과 김 동 수







# 질병진단이 가능한 고감도 실시간 타원편광측정기술 개발에 관한 연구

A study on the development of high-precision and real-time ellipsometry applicable to disease diagnosis

2017년 8월 25일

조선대학교 대학원 첨단부품소재공학과 김 동 수





# 질병진단이 가능한 고감도 실시간 타원편광측정기술 개발에 관한 연구

지도교수 김 경 석

이 논문을 공학 박사학위 신청 논문으로 제출함 2017년 4월

조선대학교 대학원 첨단부품소재공학과 김 동 수





# 김동수의 박사학위논문을 인준함

위원	원장	조선대학교	교수	양 인 영	(인)
위	원	조선대학교	교수	김 경 석	(인)
위	원	조선대학교	교수	장 완 식	(인)
위	원	조선대학교	교수	정 현 철	(인)

위 원 한국표준과학연구원 책임연 제 갈 원 (인)

2017년 6월

조선대학교 대학원





# 목 차

List of Photos III
List of FiguresIV
List of TablesVIII
ABSTRACTIX
제 1 장 서 론
1.1 연구 동향
1.2 연구 배경 및 필요성 3
1.3 연구목표 및 개요 5
제 2 장 연구 이론7
2.1 타원편광측정법
2.1.1 빛의 편광 8
2.1.2 타원편광측정 원리 18
2.2 Brewster 각을 이용한 박막두께 수학적 모델링 … 30
제 3 장 실험장치 및 방법 ······ 33
3.1 시험편 33
3.1.1 SiO₂ 표준시험편 ······· 33
3 1 2 지병지다요 시청펴



3.2 타원편광측정 시스템 36
3.2.1 실험장치 구성 36
3.2.2 센서칩 및 유로시스템 43
3.2.3 소프트웨어 52
3.2.4 교정 시스템 57
3.3 실험 방법 61
3.3.1 실험장치 신뢰성 검증 61
3.3.2 박막 두께 측정 66
3.3.3 바이오 접합 두께 측정 67
제 4 장 실험결과 및 분석 69
4.1 실험장치 신뢰성 평가 결과 69
4.2 SiO <sub>2</sub> 표준시험편 측정 결과 ······· 76
4.3 질병진단용 시험편 측정 결과 78
4.3.1 심근경색 진단시험편 78
4.3.2 B형간염 진단시험편 ······ 88
제 5 장 고 찰 92
제 6 장 결 론 95
REFERENCES





# List of Photos

Photo.	. 3-1 SiO <sub>2</sub> standard specimen ·····	33
Photo.	. 3-2 High-precision and real-time Ellipsometer	38
Photo.	. 3-3 Sample measurement using Ellipsometer	38
Photo.	. 3-4 Measurement of SiO <sub>2</sub> standard specimen in (a) air and (b)	
	PBS buffer	66





# List of Figures

Fig.	2-1	Representations of polarization state by phase difference $\cdots$ 9		
Fig.	2-2	Variation of the state of polarization with phase difference ·· 10		
Fig.	2-3	Representation of a point P on the surface of the Pointcare		
		sphere using the coordinates13		
Fig.	2-4	Representation of the elliptical polarization by coordinate		
		system		
Fig.	2-5	Measurement principle of ellipsometry		
Fig.	2-6	Electric filed E and magnetic induction B		
Fig.	2-7	Optical interface in a thin film formed on a substrate 24		
Fig.	2-8	Optical model for an ambient/thin film/substrate structure 24		
Fig.	2-9	Coordinate based on incidence datum25		
Fig.	2-10	Flowchart of the data analysis in ellipsometry 29		
Fig.	2-11	Reflectance at air/glass interface		
Fig.	2-12	Analysis-modeling and (, ) of NRC position 32		
Fig.	2-13	Linear relationship between and thickness of SiO2 32		
Fig.	3-1	Dextran silicon chip manufacturing process35		
Fig.	3-2	Schematic diagram of Polarizer/rotating Analyzer ellipsometer		
		······································		
Fig.	3-3	Configuration and 3-D model of Single wavelength Ellipsometer		
		37		
Fig.	3-4	Configuration of electronic system		
Fig.	3-5	Configuration of sample stage		
Fig.	3-6	2-degree tilt prims sensorchip		
Fig.	3-7	Beampass, when using 2-degree tilt prims sensorchip 44		
Fig.	3-8	Antigen-antibody binding dynamics response using 2-degree		
		tilt prims sensorchip		
Fig.	3-9	Trapezoid prism sensorchip of BK7 material45		
Fig	3-10	Trapezoid prism sensorchip of SF10 material		





Fig.	3-11	Light separation of Trapezoidal sensorchip; BK7 material
Fig.	3-12	Light separation of Trapezoidal sensorchip; SF10 material
Fig.	3-13	Micro-fluidics prism sensorchip
Fig.	3-14	Light separation of micro-fluidics prism sensorchip 47
Fig.	3-15	Vertical incidence type sensorchip of mold48
Fig.	3-16	Light separation of vertical incidence type sensorchip of
		mold
Fig.	3-17	Vertical incidence type sensorchip by Division/adhesion $\cdot$ 49
Fig.	3-18	flow of valve system position 50
Fig.	3-19	Flow Injection sequence according to rotating valve system
		51
Fig.	3-20	Configuration of ellipsometer S/W 52
Fig.	3-21	Motion control window of ellipsometer S/W53
Fig.	3-22	System configurations window of ellipsometer S/W 54
Fig.	3-23	FPGA program for trigger generation to synchronize
		measurement of rotating analyzer and detector55
Fig.	3-24	Monitoring window of ellipsometer S/W 55
Fig.	3-25	$(\varPsi,\ \varDelta)$ Measurement window of ellipsometer S/W 56
Fig.	3-26	Calibration fitting graph of SiO <sub>2</sub> wafer58
Fig.	3-27	Calibration fitting graph of straight-through condition 60
Fig.	3-28	Schematics of measurement precision test61
Fig.	3-29	Schematics of stability test by temperature difference 62
Fig.	3-30	Configuration of step motor test component
Fig.	3-31	time difference of DC motor positioning65
Fig.	3-32	Configuration of bio-material layer thickness measurement
		67
Fig.	3-33	Method for measuring the thickness of bio-layer68
Fig	4-1	Measurement precision of ellipsometry angle





Fig.	4-2	Thermal noise; black and red line represents SIS signal
		for 2 degree and 4 degree temperature difference between
		inside and outside of measurement chamber, respectively.
Fig.	4-3	Repeatability test result of accumulation in one direction $\cdots 71$
Fig.	4-4	Repeatability test result of plus/minus directional
		positioning 72
Fig.	4-5	Repeatability test result of home positioning72
Fig.	4-6	Velocity ripple result of input by function generator and
		DC motor
Fig.	4-7	Performance evaluation result of silicon detector74
Fig.	4-8	Comparison test graph of standard sample in air75
Fig.	4-9	Comparison test graph of standard sample in PBS76
Fig.	4-10	Whole sequence of myoglobin antigen-antibody reaction $\cdot 77$
Fig.	4-11	Antigen- antibody reaction result of cTnI79
Fig.	4-12	Antigen- antibody reaction result of CK-MB in 20%
		serum buffer80
Fig.	4-13	Antigen-antibody reaction result of Myoglobin in PBS
		buffer: antibody chip by fluidics system82
Fig.	4-14	Antigen- antibody reaction result of Myoglobin in PBS
		buffer: antibody chip by external binding
Fig.	4-15	Representative ellipsometer of lowest measurable
		concentration of a) Myoglobin, b) CK-MB, c) cTnI in
		PBS buffer, and d) cTnI in 10% human serum84
Fig.	4-16	Calibration plot of ellipsometer for a) Myoglobin,
		b) CK-MB, c) cTnI in PBS buffer, and d) cTnI in 10%
		human serum85
Fig.	4-17	Uniformity of dextran and antibody layer by AFM86
Fig.	4-18	NRC region of HBsAg SAMs87





Fig.	4-19	Antigen-	antibody	reaction	result of	HbsAg	: (a)	and (b)	
		signals ir	n PBS bu	ffer, (c)	and (d)	signals	in 10%	6 human	
		serum bu	ıffer ······			•••••	•••••		88
Fig.	4-20	Calibratio	n plot fo	r HBsAg	in each	buffer ····			89





# List of Tables

Table 2-1 Jones matrix and Jones vector used in ellipsometry $\cdots\cdots\cdots 1$
Table 3-1 Specification of Green dot laser4
Table 3-2 Specification of photo detector (PDA100A-EC) $\cdots \cdots 4$
Table 3-3 Calibration factor of straight-through condition5
Table 4-1 Comparison test data of standard sample in air $\cdots 7$
Table 4-2 Comparison test data of standard sample in PBS7
Table 4-3 Antigen-antibody reaction result of Myoglobin in PBS
buffer 8





## **ABSTRACT**

A study on the development of high-precision and real-time ellipsometry applicable to disease diagnosis

Kim, Dong soo

Advisor: Prof. Kim Kyeongsuk, Ph.D.

Dept. Advanced Part & Material Engineering

Graduate School of Chosun University

Ellipsometry is the high precision optical measurement technique that measures polarization state of light upon reflection (or transmission) from the sample (thin film thickness) surface. Spectroscopic ellipsometry can be used to measure film thickness with high precision due to its high surface sensitivity, makes it a very versatile technology used in many different applications. For example, critical dimension metrology in the semiconductor industry and biosensing.

Surface plasmon resonance (SPR) based biosensors are a leader in the disease diagnosis, uses refractive index (RI) change for sensing parameter. However, RI strongly depends on the environmental factors such as temperature and pressure, put limits their use in detection of low concentration analyte. In this study, the ellipsometric biosensor was investigated to overcome this limitation of present sensing technology.

Solution Immersed Silicon (SIS) ellipsometric biosensor is designed for disease diagnosis application with a new cost-effective approach. SIS sensor uses thickness change as the sensing parameter instead of RI, unlike SPR sensors. SIS sensors work at the non-reflecting condition (NRC) for p-polarized wave, refers to as the *pseudo-Brewster* angle, where ellipsometric parameters ( $\Psi$ ,  $\Delta$ ) show very high sensitivity. At NRC,  $\Psi$  varies with thickness change





due to the interaction of analyte protein with the sensor surface, which is translated to the SIS signal after proper calibration, depends on the wavelength of probing laser. The 532 nm laser gives  $d\Psi = 0.2265$  for 1 nm thickness change. The  $\Psi$  shows linear dependance on thickness, which is essential for the ideal sensor.

SIS sensor chip is just Si wafer coated with a dielectric polymer, which can be functionalized for the specific biomarker, easy to make and cheap. Additionally, it does not need reference channel. In SIS sensor structure, liquid flows between the sensor chip and prism, means sensor chip is always in a liquid pool under prism, hence the name. Back-reflection from the prism surface adds noise, eliminated by tilting prism by 2 degrees. Two fold noise reduction was obtained. With the ideal condition, 0.003 picometer precision was achieved.

Acute myocardial infraction (AMI) and Hepatitis B Virus (HBV) have a high mortality rate, early diagnosis followed by immediate medicare could save thousands of lives. Biomarkers of AMI (Myoglobin, creatine kinase-MB (CK-MB) and HBV (HBsAg) appear in the blood stream very early but in low concentration which is below the capacity of present sensing technology. The capability of SIS sensors was tested by measuring these biomarkers in PBS and human serum medium. The limit of detection was 1 and 10 picomole for PBS and human serum samples.

In conclusion, SIS sensors have label-free, high-precision, high sensitive and real-time measurement capability and with cost-effective. These attributes make this technology suitable for point-of-care applications.





## 제 1 장 서 론

#### 1.1. 연구 동향

반도체 소자와 디스플레이 제품들은 여러 박막을 적총하거나 식각하여 최종 제품을만들게 된다. 따라서 반도체 및 평판표시장치(FPD, flat panel display) 산업의 성장과 함께 품질을 결정하는 여러 요인 중 박막 두께 제어가 차지하는 비중은 매우 크며,이러한 산업분야의 나노미터 스케일의 박막에 대한 두께를 공정 중에 모니터링 하는것이 필수적이다. 또한 2012년 지식경제부에서 발간한 "성장동력장비 개발 로드맵"에 의하면 나노기술의 집약적인 발전에 따라 첨단소자 제조공정에서 요구하는 정밀도의 수준에 따라 측정장비에 의한 측정 정밀도 성능 확보가 지속적으로 요구되고 있으며, 대량생산을 위해 초고속 측정이 가능해야만 한다<sup>(1)</sup>. 이러한 조건들을 모두 충족시킬 수 있는 측정장비는 분광타원측정법(SE, spectroscopic ellipsometer)와 분광반사측정법(SR, spectroscopic reflectometer)이다<sup>(2)</sup>. 분광타원측정기와 분광반사측정기는일반적으로 샘플에 의한 빛의 반사 특성을 측정하고 이를 분석함으로써 샘플의 박막두께, 형상 및 샘플의 광학 특성을 측정하는 기술이다. 특히 분광타원측정법은 분광반사측정법에 비해 측정 결과의 재현성이 약 10 ~ 100 배 정도 우수하기 때문에 반도체및 디스플레이 산업 등에서 공정제어용 측정장비로 사용되고 있다.

타원편광측정법(ellipsometry)은 샘플에 의해 반사된 빛의 편광상태 변화를 이용하여 광학적 특성을 측정하는 광분석 기술로, 19세기 말 Paul Drude에 의해 샘플에 반사된 편광된 빛의 수직 성분들 사이에 위상 변화를 이용하여 현재까지 Å 단위의 필름두께를 측정하는 기술로 발전되어 왔다<sup>(3-9)</sup>. 또한 타원편광측정법은 높은 정밀도를 가진 비접촉 광분석 기술로서 반도체 디스플레이 공정에서 측정 및 검사(metrology and inspection) 뿐만 아니라 물리, 화학, 재료 등의 다양한 산업 분야에서 연구되고 있다<sup>(10,11)</sup>.

타원편광측정기술은 미국, 프랑스, 일본 등 해외선진국을 중심으로 현재까지 많은 연구가 이루어지고 있으며, 주요 제작사는 J. A. Woollam(USA), Horiba(Japan),





Scientific Computing International(California), Semiconsoft(USA), ㈜케이맥 등이 있다. 또한 미국의 J. A. Woollam사는 박막, Bulk 재질, 비등방성 측정, 폴리머, 태양광 및 바이오 분야에 활용될 수 있는 타원편광측정기와 이를 분석하는 소프트웨어를 개발 하고 있다. 국내·외 학회 저널을 중심으로 연구 동향을 분석한 결과, 현재 타원편광측정법의 기존 기술을 활용하여 비등방성 재료, 태양전지, 폴리머 재질 및 바이오물질 등의 특성 분석이 주를 이루고 있으며, 정밀도와 성능향상을 위한 연구는 상대적으로 미비한 실정이다. 국내에서는 한국표준과학연구원의 기술 수준이 가장 높으며, 1990년대 후반부터 산업현장에서 활용되는 타원편광측정기를 교정할 수 있는 박막두께인증표준물질을 보급하는 연구를 진행하고 있으며, 프로토타입의 고정밀도의 다채널타원편광측정기를 개발하는 연구를 진행 중에 있다<sup>(12,13)</sup>.

앞서 언급한 것과 같이, 해외 주요국에서는 타원편광측정기술에 대하여 기술 및 인 프라를 구축하여 기술 성능 향상 및 다양한 활용분야의 연구가 진행되고 있다. 현재 국내에서도 타원편광측정기술은 세계수준의 경쟁력을 보유하고 있으나, 이를 이용한 활용분야는 반도체 및 디스플레이 분야에 국한되고 있는 실정이다.





## 1.2 연구 배경 및 필요성

바이오 진단시스템은 질환 및 건강관련 신체지표와 인체 내 위해 물질이나 요인을 신속하게 측정하고 진단 할 수 있는 바이오기반의 측정시스템이다. 고령화 시대에 따른 의료비, 신약 개발 등의 이유로 인해 바이오 진단관련 제품 및 기술 개발이 촉진되고 있다. 또한 단백질칩(Protein chips)은 단백질을 고정시킨 검출용 소자를 의미하며, 현재 판매로 인한 수입 실적은 2009년 이후 실적이 없는 것으로 조사되었다. 이는 진단시스템의 내재화 개발이 요구되며, 이에 따라 단백질칩의 개발 및 수요가 요구된다(14).

최근 신약검색의 추세인 저분자 fragment 기반 센서인 신약검색용 SPR 센서가 GE 헬스케어의 Biacore 4000을 비롯하여 8 개사에서 제품을 출시하고 있으나 200 Da 이하의 저분자 물질분석에서 측정 한계를 나타내고 있고 비용적 부담(1.5\$/test)으로 인하여 대량측정 검색에는 적용되지 못하고 있는 실정이다. 체외 진단 세계 시장은 2013년 472.7억 달러 규모에서 2017년 626.3억 달러 규모로 성장 전망되나, 체외 진단 시장에서 해외 상위 3개 기업(로슈, 지멘스, 에보트)이 전체 시장의 46.8%를 점유하고 있어 이들을 대체할 수 있는 국산 기술을 적용한 센서의 개발이 필요하다(15~17).

현재 질병진단 및 생명공학분야에서 가장 널리 쓰이고 있는 바이오센서는 ELISA(enzyme-linked immunosorbent immunoassay) 기법과 표면 플라즈몬 공명 기법 (SPR, Surface Plasmon Resonance)이 있다. ELISA 기법은 항체-효소 결합반응에 의한 면역분석법으로 혈액이나 혈청 샘플에 존재하는 특이적 항원을 감지하기 위해 항체가고정되어 있는 ELISA 키트에 측정하고자 하는 샘플을 접합 시킨 후, 이러한 항원에 특이 결합을 하는 또 다른 항체와 효소를 결합시켜 효소의 기작을 하게 하는 물질을 주입하여 이에 대한 반응을 측정하는 기법이다<sup>(18)</sup>. 이러한 분석 방법은 높은 민감도와 정밀도의 장점을 가지 있지만, 여러 단계의 분석 과정을 거쳐야 히 때문에 각 과정마다 세척 공정이 필요하며 효소와 기작 물질 등을 순차적으로 반응시키는 과정이 필요하기 때문에 시간을 단축시키기 위한 많은 노력에도 불구하고 15 ~ 20분 정도의 최소한의 진단시간이 요구되며, 고가의 장비와 인력에 의한 분석이 요구되는 단점을 가지고 있다.



## 조선대학교 chosun university

표면 플라즈몬 공명은 금속의 박막 표면에 분석하고자 하는 물질이 반응하였을 때금속 표면의 굴절률이 변화하게 되고, 이는 금속 표면에 표면 플라즈몬 공명 현상에 물리적 영향을 주게 된다. 표면 플라즈몬 공명 기법은 이러한 현상을 이용하여 금속 박막에 빛이 입사되어 표면 플라즈몬 현상이 일어나는 특정 반사각(또는 공명각)의 변화를 바이오물질의 항원·항체 접합 정도를 측정할 수 있는 기법이다<sup>(19)</sup>. 표면 플라즈몬 공명 기법의 장점은 ELISA 기법과 같이 검출하고자 하는 물질을 효소와 같은 별도의표지없이 실시간으로 검출 할 수 있는 장점이 있다. 그러나 입사광의 진행방향이 (매절:프리즘)/(박막)/(기저층:완충용액)으로 구성되어 금속 박막의 바이오물질 접합 뿐만 아니라 완충용액의 굴절률 변화가 함께 SPR 신호로 측정되기 때문에 완충용액의 굴굴절률 변화에 따른 오차가 포함되는 단점을 가지고 있다. 따라서 인접채널을 기준채널로 사용하여 굴절률에 변화에 의한 오차를 보정하고 있지만, 진단 및 의료기기와 같이 측정 샘플에 따라 굴절률이 서로 다르기 때문에 높은 신뢰도를 확보하는 것이 어렵다. 또한 온도 변화와 같은 주변환경에 의해서도 굴절률이 변화되고 용매 물질로 사용되는 고굴절률 물질의 사용에 따라 현재 측정 정밀도는 5×10<sup>-5</sup> RIU(Refractive Index Unit)의 수준의 감도가 한계인 단점이 있다.

앞서 살펴본 바와 같이 타원편광측정기술은 다양한 분야의 물질의 박막 두께 및 광학적 물성을 분석하는 연구가 진행되고 있으며, 여러 산업에서 요구하는 공통적 요소는 고정밀도와 재현성이다. 반도체 산업과 같이 대량 제작 공정에서의 고정밀도와 재현성은 필수적이며, 추가로 실시간 측정 또한 가능하여야 한다. 또한 기존의 질병진단시스템의 한계성을 극복하기 위하여 수 Å 단위의 바이오 박막을 측정할 수 있는 고감도 타원편광측정기술을 적용하고자한다. 따라서 본 연구는 고정밀도의 실시간 타원편광측정기를 개발하고, 이를 활용한 질병진단 측정 기술을 제안하였다.





## 1.3 연구목표 및 개요

연구의 목표는 고정밀도의 단파장 타원편광측정기술에 대하여 연구하고, 이를 활용하여 기존 진단시스템(SPR, ELISA 등)의 한계 및 단점을 보완한 고감도 실시간 타원편광측정기를 제안하고자 한다. 제안된 타원편광측정기술은 고정밀도( $3 \times 10^{-6} nm$ )의 성능을 확보하였으며, 표지 없이 순수한 측정시간이 약 5분 이내로 실시간으로 면역반응이 가능하고 신호를 증폭하기 위해 사용하는 2차 항체, 효소, 나노입자, 발광물질 등이 필요 없는 진단 장치이다.

타원편광측정기는 검광자 회전형 단파장 타원편광측정기(Rotating analyzer type single wavelength ellipsometer)로 구성되어있다. 고정밀도의 타원편광측정기를 검증하기 위하여 표준시험편을 상용장비(J. A. Woollam 사)와 비교·검증하였다. 또한 생체물질의 접합특성을 모사하기 위하여 센서칩 구조를 개발하고 유로시스템을 적용하였다. 1.2장에서 언급한 바와 같이 혈액 또는 혈장 내의 항원의 농도를 측정하기 위하여 SPR에서 사용되는 금박막 시험편에 비하여 매우 저렴하고 표면 균질도가 높은 SiO<sub>2</sub> 실리콘 웨이퍼를 이용하여 질병진단 항체를 고정화한 항체칩을 개발하였으며, 고감도 측정을 위한 p-파 무반사 측정 조건을 제안하였다.

본 논문에서 제안하는 고감도 실시간 타원편광측정기는 p-파 무반사 조건에서 신호 감도가 매우 높은 것은 SPR기법과 유사하지만 이 경우 입사광이 (매질:완충용액)(박막)(기저층:실리콘)순으로 진행한다. 또한 타원편광측정기는 완충용액이 입사 매질에 해당되어 굴절률 변화에 따른 오차가 발생하지 않으며, 기존 측정방법 보다 약 10배이상의 고감도로 생체박막 두께를 측정할 수 있다. 따라서 개발된 타원편광측정기는 생체박막 두께 변화만 측정 가능하여 고신뢰도의 진단장비로 적용할 수 있는 장점을 가지고 있다. 또한 SPR 측정과 같이 금박막을 이용한 시험편은 제작 방법에 따라 굴절률이 다르고 시험편 표면의 위치에 따라 균일한 굴절률 특성을 나타내지 않기 때문에 정량 분석이 어렵다. 반면, 제안된 타원편광측정기는 실리콘을 기판물질로 사용하여 안정한 굴절률 특성 및 바이오 레이어의 두께를 정량 측정할 수 있는 장점이 있다.





2장에서는 타원편광측정기술의 연구 이론 및 분석 원리를 기술하였다. 3장에서는 타원편광측정기술의 원리에 근거한 실험장치를 구성하고, 이를 검증하기 위한 시험편에 대하여 기술하였다. 또한 생체물질을 측정하기 위한 모사시스템을 제안하였으며, 이를 이용한 고감도 측정 조건 및 실험방법을 제안하였다. 4장에서는 각 실험에 대한 측정결과와 분석을 기술하였다. 마지막으로 5장에서는 개발된 타원편광측정기술의 성능과질병진단에 적용한 측정 결과에 대한 최종 결론을 제시하였다.





## 제 2 장 연구 이론

### 2.1 타원편광측정법

타원편광측정법은 특정 편광 상태를 지닌 빛이 샘플에 반사한 후 빛의 편광 상태변화를 분석하여 물질의 특성을 측정하는 광분석기술이다. 타원편광측정은 광원으로부터나온 빛이 특정 편광상태에서 시료에 입사된 후 반사하면 시료의 특성에 의해 변화된편광상태의 빛으로 바뀌게 되는데 이 변화된 빛은 편광 분석기(polarizationanalyzer)를 통과하여 광검출기(photo detector)에 의해 측정된다<sup>(4)</sup>.

즉, 타원편광측정에서 광원을 나온 빛은 편광을 발생시키는 부분을 통과하는데 이때 발생하는 편광의 종류는 작동원리에 따라 다르다. 이 편광된 빛은 다시 시료에서 반사(또는 투과)되면서 그 편광의 특성이 바뀌게 되고, 다시 이 빛은 편광을 분석하는 광학부품을 통과하면서 타원편광측정각 ( $\Psi$ , $\Delta$ )이 계산된다. 계산된 타원편광측정각은 시료의 특성 및 성질을 분석하는데 사용된다<sup>(9)</sup>.

타원편광측정기술에는 작동원리 및 기능에 따라 Null, phase modulation, single wavelength, real time, spectroscopy 타입 등으로 크게 분류할 수 있다. 하지만 다양한 타입의 타원편광측정기술의 측정 분석원리는 공통적으로 일반화되어 있다<sup>(7)</sup>.





#### 2.1.1 빛의 편광

빛은 전자기파의 일종으로 보통 파장 또는 광량자 에너지 영역이 광학 영역인 것을 지칭하며 적외선, 가시광선, 자외선을 포함한다. 전자기파는 파동적 특성을 지니며, 전하나 전류가 없는 공간에서의 Maxwell 방정식으로부터 유도되는 파동방정식으로 설명되며, 파동방정식은 Eq. (2-1)과 같다<sup>(3~9)</sup>.

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2}\right) \overrightarrow{E} = 0 \tag{2-1}$$

Eq. (2-1)의 파동방정식의 해는 평면파를 나타내며, v는 매질 속에서의 전자기파속도로 v=c/n와 같이 표현된다. 여기서 n은 매질의 굴절률이고, c는 진공에서의 빛의 속도로  $c=1/\sqrt{\mu_0\epsilon_0}$  와 같이 표현된다.  $\epsilon_0$ 와  $\mu_0$ 는 진공에서의 유전율 (permittivity)과 투자율(permeability)을 의미한다. 파동방정식의 일반해는 Eq. (2-2)와 같이 쓸 수 있다.

$$\overrightarrow{E}(\overrightarrow{r},t) = \overrightarrow{E_0}(\overrightarrow{r})e^{-i(wt - \overrightarrow{k} \cdot \overrightarrow{r} + \delta)}$$
(2-2)

여기서  $\vec{k}$ 는 파수 벡터(wave vector)로 파의 진행 방향을 나타내며 w는 진동수,  $\delta$ 는 초기 위상을 의미한다. z축 방향으로 진행하는 빛의 편광은 진행 방향의 직교하는 평면상의 직교 좌표를 통해 편광 상태를 표현 할 수 있다. 이 경우, z축 방향의 전기장의 표현은 Eq. (2-3)과 같이 전기장  $E_x$ ,  $E_y$ 의 벡터 합으로 표현된다.

$$\overrightarrow{E}(z,t) = \overrightarrow{E_x}(z,t) + \overrightarrow{E_y}(z,t)$$

$$= E_{x0} \exp[i(wt - Kz + \delta_x)]x + E_{y0} \exp[i(wt - Kz + \delta_y)]y$$
(2-3)

여기서 x, y는 좌표계를 통과하는 단위 벡터를 의미한다. 타원편광측정은 초기 절대값인  $\delta_x$ ,  $\delta_y$ 는 고려되지 않고, 상대 위상차  $\delta_y - \delta_x$ (또는,  $\delta_x - \delta_y$ )을 측정하여 분석하게 된다.





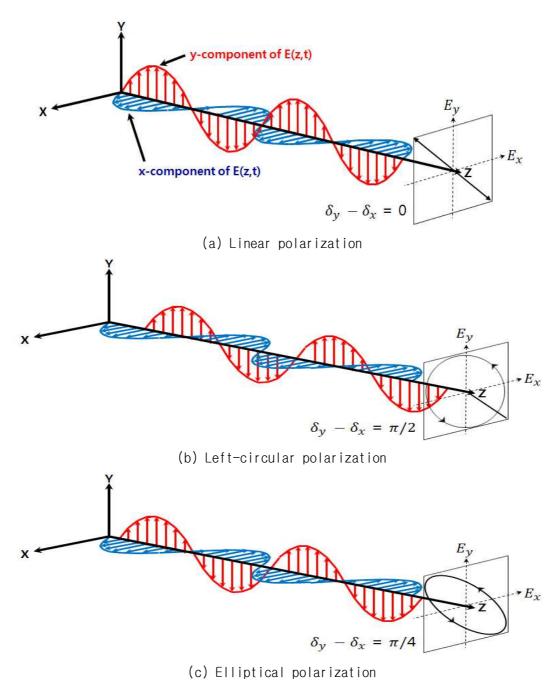


Fig. 2-1 Representations of polarization state by phase difference



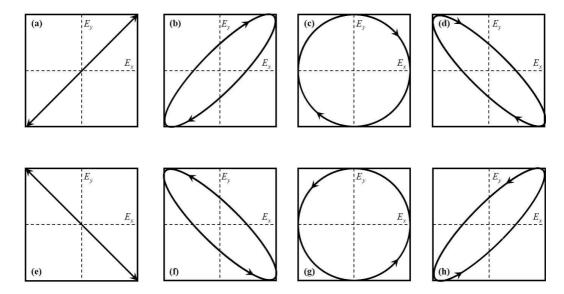


Fig. 2-2 Variation of the state of polarization with phase difference
(a) linearly polarization, (b) elliptical polarization, (c)
Right-circular, (d) elliptical polarization, (e) linearly
polarization, (f) Left-circular polarization, (h) elliptical
polarization

두 전기장 성분의 진동수와 파수 벡터가 일정하다면 E(z,t)는  $E_x(z,t)$ 와  $E_y(z,t)$ 의 변위가 주기적으로 변하는 것을 알 수 있다. 만약 두 전기장의 위상 차이  $\delta_{y-x}=\delta_y-\delta_x$ 가 0 또는  $\pi$ 의 배수인 경우 빛은 선편광된 상태이며,  $\delta_{y-x}$  가  $\pm\pi/2$ 이면 각각 우원편광, 좌원편광으로 상태가 표현된다. 또한 두 전기장 성분의 위상차이  $\delta_{y-x}$ 가 위 두 조건을 제외한 값일 경우, 일반적으로 타원편광된 빛으로 표현된다. 빛의 편광 상태에 따른 종류는 Fig. 2-1 및 Fig. 2-2와 같다<sup>(9)</sup>.

측정된 편광 상태의 수치적 계산 및 분석은 Jones vector와 Jones matrix를 이용하여 표현된다. Jones matrix는 다양한 광학 부품들의 편광 상태 변화를 행렬식으로 표현할 수 있다. 또한 Jones matrix는 타원편광측정을 수치적으로 표현할 때에도 활용된다. 또한 Jones vector는 Fig. 2-1과 같이 빛이 임의의 방향으로 진행하는 경우 진행 방향에 직교한 평면의 전자기 성분으로 표현되는 벡터이며, 이는 빛의 진폭과 위상에 대한 정포를 포함하기 때문에 선형 및 타원편광 상태를 표현할 때 사용된다. Jones vector는 x, y 축의 전기장 벡터로 정의되며, Eq. (2-4)와 같이 표현된다.





$$E(z,t) = \begin{bmatrix} E_{x0} \exp i(wt - Kz + \delta_x) \\ E_{y0} \exp i(wt - Kz + \delta_y) \end{bmatrix} = \exp i(wt - Kz) \begin{bmatrix} E_{x0} \exp(i\delta_x) \\ E_{y0} \exp(i\delta_y) \end{bmatrix}$$
(2-4)

일반적으로 z 축 방향으로 진행하는 E(z,t)는  $\exp i(wt-Kz)$ 을 제외하고 표현된다.

$$\begin{split} E(z,t) &= \begin{bmatrix} E_{x0} \mathrm{exp}(i\delta_x) \\ E_{y0} \mathrm{exp}(i\delta_y) \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} E_x \\ E_y \end{bmatrix} \\ E_x &= E_{x0} \mathrm{exp}(i\delta_x) = |E_x| \mathrm{exp}(i\delta_x) \\ E_y &= E_{y0} \mathrm{exp}(i\delta_y) = |E_y| \mathrm{exp}(i\delta_y) \end{split} \tag{2-5}$$

여기서, 위상차  $(\delta_x - \delta_y)$ 는 Eq. (2-6)과 같이 표현할 수 있다.

$$E_x = E_{x0} \exp[i(\delta_x - \delta_y)] = |E_x| \exp[i(\delta_x - \delta_y)]$$
  

$$E_y = E_{y0} = |E_y|$$
(2-6)

빛의 세기의 표현은 Eq. (2-7)과 같다.

$$I = I_x + I_y = E_{x0}^2 + E_{y0}^2 = |E_x|^2 + |E_y|^2 = E_x E_x^* + E_y E_y^*$$
 (2-7)

일반적인 타원편광측정에서의 광 측정은 빛의 세기 및 위상의 상대적 변화량을 고려한다. 따라서 Jones vector는 일반적으로 정규화(normalization)된 빛의 세기(I=1)로 표현된다. 이 경우, 타원편광측정에서의 광부품 또는 특성을 포함하는 Jones matrix 및 Jones vector는 표 1과 같이 표현된다 $^{(3-9)}$ .





Table 2-1 Jones matrix and Jones vector used in ellipsometry

Jones matrix	Optical component and characteristic			
$\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$	Linear polarization			
$\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$	Polarizer			
$egin{pmatrix} egin{pmatrix} r_p & 0 \ 0 & r_s \end{pmatrix}$	$r_{p(s)}$ : reflection coefficient $p$ : parallel to the incidence plane $s$ : vertical to the incidence plane			
$ \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 \exp(-i\delta) \end{pmatrix} $	Compensator $\delta$ : retardation angle based on fast-axis			
$ \frac{\left(\begin{array}{cc}\cos\theta & \sin\theta\\-\sin\theta & \cos\theta\end{array}\right)}{\left(\begin{array}{cc}\cos\theta & \cos\theta\end{array}\right)} $	coordinate transformation $ heta$ : rotate angle base on each optical component			

빛의 편광 상태를 표현하는 방법은 Jones vector 이외에 Stokes vector로 표현할 수 있다. Stokes vector는 부분편광 또는 랜덤 편광(randomly polarized, unpolarized)의 경우 Jones vector로 표현할 수 없는 경우 사용된다. Stokes vector는 4개의 인자를 갖는 크기의 벡터로, 임의의 수직한 두 축 방향의 선편광 상태의 빛 세기들 간의 합과 차이, 우원편광 상태와 좌원편광 상태의 빛의 세기 간 차이로 표현된다. Eq. (2-8)은 stokes 변수(parameter)를 표현한 식이다<sup>(3-9)</sup>.

$$S_0 = I_x + I_y \tag{2-8a}$$

$$S_1 = I_x - I_y$$
 (2-8b)

$$S_2 = I_{+\pi/4} - I_{-\pi/4}$$
 (2-8c)

$$S_3 = I_l - I_r$$
 (2-8d)

위 Eq. (2-8)에서 아래첨자 x,y,l,r은 좌표계 축 요소를 의미하며, 각각 (x,y)는 데 카르트 좌표계, (l,r)은 원통좌표계를 의미한다. 각 변수들을 살펴보면,  $S_0$ ,  $S_1$ 은 각 (x,y) 방향 전기장 성분의 세기 합과 차이,  $S_2$ 는 (x,y) 좌표축에서  $+\pi/4$  만큼 회전된 방향에서의 선형편광된 빛의 세기와  $-\pi/4$  만큼 회전된 방향에서의 선형편광된 빛의





세기 차이를 나타내며,  $S_3$ 는 좌원편광된 빛의 세기와 우원편광된 빛의 세기 차이를 의미한다. Stokes vector는 각 요소들이 전기장(E)이 아닌 빛의 세기(intensity)로 편광 특성을 표현한다. 예를 들어 편광이 없는 경우 $(randomly\ polarized)$ , unpolarized), stoke vector는 eq(2-9)와 같이 표현된다(9).

$$S = \{S_0, 0, 0, 0\} \tag{2-9}$$

위와 같이 Stoke vector는 완전 편광(totally polarized)된 편광 상태와 결맞은 빛의 상태에서만 적용되는 Jones vector와 달리 편광 되지 않은 경우의 빛의 편광 상태를 표현할 수 있으며, 측정 및 수식적 계산이 용이하다는 특징을 갖는다.

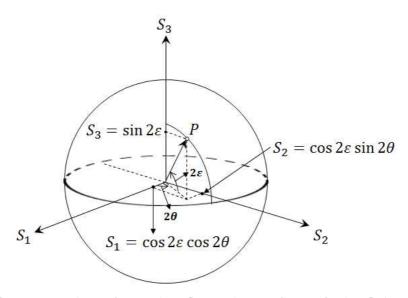


Fig. 2-3 Representation of a point P on the surface of the Pointcare sphere using the  $(\epsilon,\theta)$  coordinates

Fig. 2-3은  $(\epsilon,\theta)$  좌표계를 사용하는 Poincare 구를 나타내며, Stokes vector 성분에 의해 정의되는 서로 직교하는 3-축에 의해 만들어지는 공간상의 빛의 편광 상태를 나타낸 구이다. Fig. 2-3과 같이 Poincare 구의 표면(surface)위 점  $P(S_1,S_2,S_3)$ 는 Eqs. (2-10)과 같이 표현되며,  $(\Psi,\Delta)$  좌표계의 타원편광 표현은 Fig. 2-4와 같다<sup>(9)</sup>.





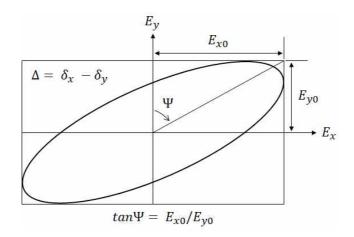


Fig. 2-4 Representation of the elliptical polarization by  $(\varPsi,\varDelta)$  coordinate system

$$S_1 = \cos 2\epsilon \cos 2\theta \tag{2-10a}$$

$$S_2 = \cos 2\epsilon \sin 2\theta \tag{2-10b}$$

$$S_3 = \sin 2\epsilon \tag{2-10c}$$

여기서  $\theta$ 는  $E_x$  진행방향의 방위각(azimuth)을 나타내며,  $\epsilon$ 은  $\tan\epsilon$ 으로 주어지는 타원편광측정각(ellipsometry angle)을 나타낸다. 예를 들어,  $\tan\epsilon=0$ 일 때, 편광 상태는 선형 편광이 된다. Poincare 구의 적도(equator) 위치에서는  $\epsilon=0$ 이며, 오직  $\theta$ 만 변화하게 된다. 반면, Poincare 구의 적도 위치가 고정된 다양한 위도(latitude) 위치에서는  $\theta$ 는 일정(constant)하며 오직  $\epsilon$ 만 변화하게 된다. 그러므로  $(\epsilon,\theta)$  좌표계에서의 편광상태는 Fig. 2-3과 같이 두 가지 각  $(\epsilon,\theta)$ 으로 표현된다.  $S_1$ 과  $S_2$ 는  $2\theta$ 로부터계산된다.  $2\theta$  및  $2\epsilon$ 은 각각  $\theta$  방향으로  $\pi$ 만큼 회전 시 편광 상태가 같고,  $\epsilon$ 의 경우타원편광에서 축의 길이가  $\pi/2$  회전에 따라 대칭이 되기 때문에 2배로 표현된다.  $(\epsilon,\theta)$ 는 Eq. (2-10)과 Stokes 변수를 이용하여 계산할 수 있으며, Eq. (2-11)과 같이표현된다.

$$\theta = \frac{1}{2} \tan^{-1} \left( \frac{S_2}{S_1} \right)$$

$$\epsilon = \frac{1}{2} \sin^{-1} (S_3)$$
(2-11)



여기서,  $\Psi$ 와  $\Delta$ 는 진폭 세기비(amplitude ratio,  $\tan\Psi=E_{x0}/E_{y0}$ )의 각과 위상차 (phase difference,  $\Delta=\delta_x-\delta_y$ )로 표현된다.  $E_{x0}$ 와  $E_{y0}$ 는 Fig. 2-4로부터 Eq. (2-12)와 같이 표현된다.

$$E_{x0} = \sin \Psi, \quad E_{y0} = \cos \Psi$$
 (2-12)

Eq. (2-12)와  $\Delta = \delta_x - \delta_y$ 를 사용하여 Jones vector를 표현하면 Eq. (2-13)과 같이 표현할 수 있다.

$$\begin{bmatrix} E_x \\ E_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} E_{x0} \exp(i\Delta) \\ E_{y0} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sin \Psi \exp(i\Delta) \\ \cos \Psi \end{bmatrix} = \cos \Psi \begin{bmatrix} \tan \Psi \exp(i\Delta) \\ 1 \end{bmatrix}$$
(2-13)

따라서 Eq. (2-10)은 다음과 같이 계산 및 표현될 수 있다.

$$S_0 = I_x + I_y = E_x E_x^* + E_y E_y^*$$
 (2-14a)

$$S_1 = \sin^2 \Psi - \cos^2 \Psi = -\cos^2 \Psi = I_x - I_y = E_x E_x^* - E_y E_y^*$$
 (2-14b)

$$\begin{split} S_2 &= 2 \mathrm{sin} \Psi \cos \! \Psi \! \cos \! \Delta = \mathrm{sin} 2 \Psi \! \cos \! \Delta = I_{+\,\pi/4} - I_{-\,\pi/4} \\ &= E_{+\,\pi/4} E^{^*+\pi/4} - E_{-\,\pi/4} E^{^*-\pi/4} \\ &= \frac{1}{2} [(E_x + E_y)(E_x^* + E_y^* E_y^*) - (E_x - E_y)(E_x^* - E_y^*)] \\ &= E_x E_y^* + E_x^* E_y \\ &= 2 Re \, (E_x E_y^*) \\ &= 2 Re \, (E_x^* E_y) \end{split} \tag{2-14c}$$

$$\begin{split} S_{3} &= -2\sin\Psi\cos\Psi\sin\Delta = -\sin2\Psi\sin\Delta = I_{l} - I_{r} \\ &= \frac{1}{2}[(E_{x} - iE_{y})(E_{x}^{*} + iE_{y}^{*}) - (E_{x} + iE_{y})(E_{x}^{*} - iE_{y}^{*})] \\ &= i(E_{x}E_{y}^{*} - E_{x}^{*}E_{y}) \\ &= -2Im(E_{x}E_{y}^{*}) \\ &= -2Im(E_{x}^{*}E_{y}) \end{split} \tag{2-14d}$$





따라서 위 식을 통하여 부분편광(완전 편광 포함)은 Stoke vector로 표현이 가능하다. 이 때 광부품의 특성은 Mueller 행렬로 표현된다. Mueller 행렬은 Stoke vector로 표현된 빛의 편광 상태를 적용하여 빛이 광부품을 투과한 후 편광 상태 변화를 계산하는데 사용된다. 광부품의 특성을 표현한 Mueller 행렬식은 Eq. (2-15)와 같이 표현된다.

$$M = A(J \otimes J^*)A^{-1} \tag{2-15}$$

여기서 J는 Jones 행렬을 나타내며,  $\otimes$ 는 크로네커 곱(Kronecker product)을 의미한다. 또한 A 행렬은 Eq. (2-16)과 같다.

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & i & -i & 0 \end{bmatrix}$$
 (2-16)

Eq. (2-16)을 이용하여 임의의 이상적인 시료에 대한 Jones 행렬식을 대입하여 정리하면, 4 × 4 mueller 행렬의 각 성분은 Eqs. (2-17)과 같이 표현된다<sup>(9)</sup>.

$$M_{11} = \frac{1}{2} \left( J_{11} J_{11}^* + J_{12} J_{12}^* + J_{21} J_{21}^* + J_{22} J_{22}^* \right)$$
 (2-17a)

$$M_{12} = \frac{1}{2} \left( J_{11} J_{11}^* - J_{12} J_{12}^* + J_{21} J_{21}^* - J_{22} J_{22}^* \right) \tag{2-17b}$$

$$M_{13} = \text{Re}\left[J_{11}J_{12}^{*}\right] + \text{Re}\left[J_{21}J_{22}^{*}\right]$$
 (2-17c)

$$M_{14} = \operatorname{Im}\left[J_{11}J_{12}^{*}\right] + \operatorname{Im}\left[J_{21}J_{22}^{*}\right]$$
 (2-17d)

$$M_{21} = \frac{1}{2} \left( J_{11} J_{11}^* + J_{12} J_{12}^* - J_{21} J_{21}^* - J_{22} J_{22}^* \right)$$
 (2-17e)





$$M_{22} = \frac{1}{2} \left( J_{11} J_{11}^* - J_{12} J_{12}^* - J_{21} J_{21}^* + J_{22} J_{22}^* \right)$$
 (2-17f)

$$M_{23} = \text{Re}[J_{11}J_{12}^*] - \text{Re}[J_{21}J_{22}^*]$$
 (2-17g)

$$M_{24} = \text{Im} \left[ J_{11} J_{12}^* \right] - \text{Im} \left[ J_{21} J_{22}^* \right]$$
 (2-17h)

$$M_{31} = \text{Re}\left[J_{11}J_{21}^{*}\right] + \text{Re}\left[J_{12}J_{22}^{*}\right]$$
 (2-17i)

$$M_{32} = \text{Re} \left[ J_{11} J_{21}^* \right] - \text{Re} \left[ J_{12} J_{22}^* \right]$$
 (2-17j)

$$M_{33} = \text{Re}\left[J_{11}J_{22}^{*}\right] + \text{Re}\left[J_{12}J_{21}^{*}\right]$$
 (2-17k)

$$M_{34} = \operatorname{Im} \left[ J_{11} J_{22}^* \right] - \operatorname{Im} \left[ J_{12} J_{21}^* \right]$$
 (2-171)

$$M_{41} = -\operatorname{Im}\left[J_{11}J_{21}^{*}\right] - \operatorname{Im}\left[J_{12}J_{22}^{*}\right] \tag{2-17m}$$

$$M_{42} = -\operatorname{Im}\left[J_{11}J_{21}^{*}\right] + \operatorname{Im}\left[J_{12}J_{22}^{*}\right]$$
 (2-17n)

$$M_{43} = -\operatorname{Im}\left[J_{11}J_{22}^{*}\right] - \operatorname{Im}\left[J_{12}J_{21}^{*}\right] \tag{2-170}$$

$$M_{44} = \text{Re} \left[ J_{11} J_{22}^* \right] - \text{Re} \left[ J_{12} J_{21}^* \right]$$
 (2-17p)



#### 2.1.2 타원편광측정 원리

타원편광측정에서 입사하는 및 또는 시료에 의해 편광 상태가 변화된 반사하는 및은 Fig. 2-5와 같이 p-편광상태(입사면에 나란한 편광상태 성분)와 s-편광상태(입사면에 수직인 편광 상태 성분)로 분리하여 나타 낼 수 있다. 일반적으로 편광된 빛이 샘플 표면에서 반사된 빛의 편광 상태는 타원편광측정각  $(\Psi, \Delta)$  로 표현되며, 이는 p-편광상태와 s-편광상태에 의해 각 편광상태의 빛의 전기장 세기의 비와 두 편광상태의 위상차이로 정의된다. 또한 p-편광상태와 s-편광상태의 반사계수비로 표현되는 복소 반사계수비 $(\rho)$ 와 타원편광측정각  $(\Psi, \Delta)$ 는 Eq. (2-18)과 같이 표현된다 $^{(3-9)}$ .

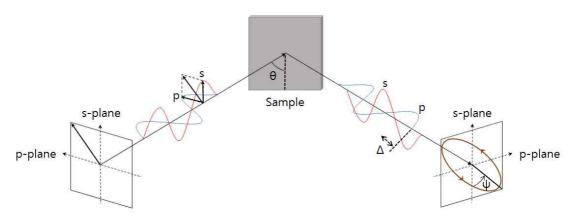


Fig. 2-5 Measurement principle of ellipsometry

$$\rho \equiv \frac{r_p}{r_s} \equiv \frac{(E_{rp}/E_{ip})}{(E_{rs}/E_{is})} \equiv \tan(\Psi)\exp(i\Delta)$$
 (2-18)

여기서  $r_p, r_s$ 는 각각 p-편광 상태의 반사계수, s-편광 상태의 반사계수를 의미한다. 또한 E는 빛의 전기장 세기를 의미하며, i, r, p, s는 각각 입사, 반사, p, s-편광상태를 의미한다.  $E_i, E_r$ 은 각각 입사되는 빛의 전기장 세기와 반사되는 빛의 전기장의 세기를 의미하며,  $\theta$ 는 Fig. 2-5와 같이 입사각을 의미한다.





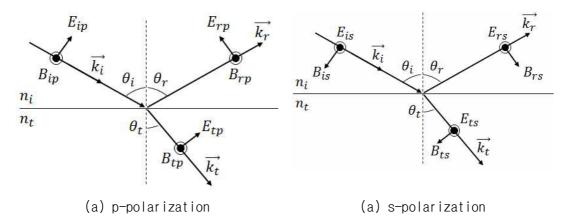


Fig. 2-6 Electric filed E and magnetic induction B

Fig. 2-6은 굴절률이  $n_i$ ,  $n_t$ 인 등방성 매질 경계면에서 p-파와 s-파의 반사 및 투과를 나타낸다. Fig. 2-6과 같이 반사 및 투과된 빛은 전기장 E와 자기장 B로 분리할수 있다. 또한 매질의 경계면에서 입사, 반사, 굴절각이  $\theta_i$ ,  $\theta_r$ ,  $\theta_t$  이고, 전기장 E와 자기장 B의 접선 성분은 연속이라는 경계 조건을 만족한다면 p-파와 s-파에 대한 Fresnel 반사계수 및 투과계수를 구할 수 있다.

Fig. 2-6의 p-편광의 경우, 전기장 *E*와 자기장 *B*에 대한 경계 조건은 Eq. (2-19) 와 Eq. (2-20)으로 표현된다.

$$E_{ip}\cos\theta_i - E_{rp}\cos\theta_r = E_{tp}\cos\theta_t \tag{2-19}$$

$$B_{ip} + B_{rp} = B_{tp} (2-20)$$

여기서 아래첨자 ip, rp, tp는 각각 p-편광의 입사, 반사, 투과를 의미한다. 임의의속도로 진행하는 전자기파의 전자기장 관계식은 E=vB(v) 전자기파의 속도, c/n)이며, 매질의 굴절률 n을 대입하면 E=cB/n과 같이 표현된다. Eq. (2-19 ~ 20)을 굴절률을 적용하여 다시 풀어내면 Eq. (2-21)과 같이 표현된다.

$$n_i(E_{ip} + E_{rp}) = n_t E_{tp} \tag{2-21}$$





또한 스넬(Snell)의 법칙(입사각 = 반사각,  $n_i\sin\theta_i=n_t\sin\theta_t$ )을 만족하고 입사광, 반사광, 투과광이 동일면상에 있다면, p-편광, s-편광에 대한 반사계수  $r_p$ ,  $r_s$ 와 투과계수  $t_p$ ,  $t_s$ 는 Eqs. (2-22 ~ 25)와 같이 표현된다.

$$r_p \equiv \frac{E_{rp}}{E_{ip}} = \frac{n_t \cos \theta_i - n_i \cos \theta_t}{n_t \cos \theta_i + n_i \cos \theta_t}$$
(2-22)

$$r_s = \frac{E_{rs}}{E_{is}} = \frac{n_i \cos \theta_i - n_t \cos \theta_t}{n_i \cos \theta_i + n_t \cos \theta_t},$$
(2-23)

$$t_p \equiv \frac{E_{tp}}{E_{ip}} = \frac{2n_i \cos \theta_i}{n_t \cos \theta_i + n_i \cos \theta_t}$$
 (2-24)

$$t_s = \frac{E_{ts}}{E_{is}} = \frac{2n_i \cos \theta_i}{n_i \cos \theta_i + n_t \cos \theta_t}$$
(2-25)

여기서, Eqs. (2-22~25)에서의  $E_{ip}$ ,  $E_{is}$ 는 입사광의 전기장 세기,  $E_{rp}$ ,  $E_{rs}$ 는 반사광의 전기장 세기,  $E_{tp}$ ,  $E_{ts}$ 는 투과광의 전기장 세기를 나타낸다. 또한 Eqs. (2-22~25)의 반사계수 및 투과계수를 극좌표계(polar coordinate)의 크기와 위상으로 표현할 수 있으며, 이는 Eq. (2-26)과 Eq. (2-27)과 같다.

$$r_p = \left| r_p \right| \exp(i\delta_{rp}), \quad r_s = \left| r_s \right| \exp(i\delta_{rs}) \tag{2-26}$$

$$t_p = \left| t_p \right| \exp(i\delta_{tp}), \quad t_s = \left| t_s \right| \exp(i\delta_{ts}) \tag{2-27}$$

만약 p-파와 s-파가 아닌 타원편광 상태의 빛이 시료에 입사된 후 반사하게 되는 경우 p-파와 s-파의 반사계수가 다르기 때문에 반사광의 편광 상태는 입사광의 편광 상태와는 다른 상태로 변하게 되고, Eq. (2-18)에 언급한 바와 같이 Fresnel 반사계수비로 정의되는 타원편광측정함수  $\rho$  를 측정하게 된다 $^{(37)}$ .





$$\rho \equiv \frac{r_p}{r_s} = \frac{|r_p|}{|r_s|} \exp[i(\delta_{rp} - \delta_{rs})] \equiv \tan \Psi \exp(i\Delta)$$
 (2-28)

$$\Psi = \tan^{-1} \left( \frac{|r_p|}{|r_s|} \right) \tag{2-29}$$

$$\Delta = \delta_{rp} - \delta_{rs} \tag{2-30}$$

즉,  $\Delta$ 는 같은 위상으로 입사된 p-파와 s-파가 반사된 후의 위상 차이를 의미하고  $an\Psi$ 는 반사계수 크기비를 의미한다. Eq. (2-28~30)을 이용하여 측정물질의 복소굴 절률  $N(=n_t/n_i)$ 은 Eq. (2-31), Eq. (2-32)와 같이 표현된다. 이는 복소 반사계수비  $\rho$ 로부터 물질의 광학상수를 측정하여 물질의 광학적 성질을 분석할 수 있음을 알 수 있다.

$$N = \frac{n_t}{n_i} = \sin\theta \sqrt{1 + \tan^2\theta \left(\frac{1-\rho}{1+\rho}\right)^2}$$
 (2-31)

$$N = \tan\theta \sqrt{1 - \sin^2\theta \frac{4\rho}{(1+\rho)^2}}$$
 (2-32)

Fig. 2-7과 Fig. 2-8은 (대기층 ; Ambient/박막 ; Thin film/기저층 ; Substrate) 구조의 3상계인 경우 각 경계면에서의 반사, 굴절 등의 전자기파의 진행을 나타낸다. 이에 대한 반사형 타원편광측정 함수는 반사 및 투과에 의한 Eq.  $(2-26\sim27)$ 로부터 유도할 수 있다. Fig. 2-7에서  $N_0$ ,  $N_1$ ,  $N_2$ 는 각 구조의 복소굴절률을 의미한다. 입사된 전자기파 $(\overrightarrow{E_0})$ 는 박막에 의해 반사 및 굴절되어 대기층으로 반사되어 진행하는 전자기파 $(\overrightarrow{E_1}, \overrightarrow{E_2})$ 를 형성한다. 전자기파 $(\overrightarrow{E_1}, \overrightarrow{E_2})$ 의 서로 다른 광경로에 의한 위상차가 발생한다.

또한 Fig. 2-8와 같이 박막층과 기저층 경계면에서 입사하는 전자기파는 반사 및 투과 현상이 발생한다. 즉, 입사하는 전자기파는 굴절률이 다른 박막의 구조에서 전자기파의 반사, 굴절, 투과 현상이 발생되게 된다. 앞서 언급한 반사, 굴절, 투과 현상으로 인해 전자기파의 세기는 매질을 진행하는 동안 점차 감소되며, 이는 매질의 복소굴절률의 소광계수에 의해 설명된다. 또한 반복적인 반사 및 굴절에 의해 대기층으로 진





행하는 전자기파들( $\overrightarrow{E_1}$ ,  $\overrightarrow{E_2}$  …  $\overrightarrow{E_{n-1}}$ ,  $\overrightarrow{E_n}$ )은 서로 간섭현상이 발생하며 편광 상태를 변화시키게 된다. Fig. 2-8에서  $r_{012}$ ,  $t_{012}$ 는 각각 입사된 전자기파( $\overrightarrow{E_0}$ )의 전체 반사계수와 투과계수를 의미한다. Fig. 2-8에서 알 수 있듯이 반사는 두 경계면 (대기층)/(박막), (박막)/(기저층)에서 일어나며 파장  $\lambda$ 를 갖는 빛이 두께 d를 지날 때, 위상 변화  $\beta$ 가 일어나며, 위상변화  $\beta$ 는 Eq. (2-33)과 같이 표현된다.

$$\beta = 2\pi \left(\frac{d}{\lambda}\right) N_1 \cos \theta_1 = \frac{2\pi d}{\lambda} (N_1^2 - N_0^2 \sin^2 \theta_0)^{1/2}$$
 (2-33)

Fig. 2-8에서  $r_{jk}(t_{jk})$ 는 각 경계층에서의 진폭 반사 (투과) 계수비를 나타낸다. Fresnel 방정식으로부터 p-편광, s-편광된 전자기파는 Eq. (2-34 ~ 35)와 같이 표현할수 있다.

$$r_{jk,p} = \frac{N_k \cos\theta_j - N_j \cos\theta_k}{N_k \cos\theta_j + N_j \cos\theta_k} \qquad r_{jk,s} = \frac{N_j \cos\theta_j - N_k \cos\theta_k}{N_j \cos\theta_j + N_k \cos\theta_k}$$
(2-34)

$$t_{jk,p} = \frac{2N_{jk}\cos\theta_j}{N_k\cos\theta_j + N_j\cos\theta_k} \quad t_{jk,s} = \frac{2N_j\cos\theta_j}{N_j\cos\theta_j + N_k\cos\theta_k}$$
(2-35)

Fig. 10에서 보는 바와 같이 초기 진폭 계수비는  $r_{01}$ 이다.  $\exp i[wt-(Kz+2\beta+\delta)]=\exp i[wt-(Kz+\delta)]\exp(-i2\beta)$ 이므로 박막으로 한번 통과하는 전기장의 위상 변화는  $\exp(-i2\beta)$ 로 표현할 수 있다. 이를 이용하여 박막 내부를 n번 통과하는 전자기파는  $\exp i[wt-(Kz+\delta)]\exp(-i2n\beta)$ 로 표현할 수 있으며, 단일 박막에서의 전체 반사계수 $(r_{total},r_{012})$ 는 Eq. (2-36)과 같이 나타낼 수 있다.

$$r_{012} = r_{01} + t_{01}t_{10}r_{12}\exp(-i2\beta)$$

$$+ t_{01}t_{10}r_{10}^{2}e^{2}\exp(-i4\beta) + t_{01}t_{10}r_{10}^{2}r_{12}^{3}\exp(-i6\beta) + \cdots.$$
(2-36)





Eq. (2-34)와 Eq. (2-35)에서  $r_{01}=-r_{10}$ 와  $r_{01}^2=1-t_{01}t_{10}$ 와 같은 관계를 가지므로 Eq. (2-36)의 반사계수는 Eq. (2-37)과 같이 표현된다.

$$r_{012} = \frac{r_{01} + r_{12} \exp(-i2\beta)}{1 + r_{01} r_{12} \exp(-i2\beta)}$$
(2-37)

같은 과정으로 투과계수에 관련하여 Eq. (2-38)으로 정리할 수 있다.

$$t_{012} = \frac{t_{01} + t_{12} \exp(-i\beta)}{1 + t_{01} t_{12} \exp(-i2\beta)}$$
(2-38)

반사 및 투과 계수의 수식 정리는 p-편광, s-편광 상태에 대하여 각각 적용이 가능하기 때문에 각 편광 상태에 대한 복소반사계수는 Eqs. (2-39 ~ 42)와 같이 표현할 수 있다<sup>(5)</sup>.

$$r_{012,p} = \frac{r_{01,p} + r_{12,p} \exp(-i2\beta)}{1 + r_{01,p} r_{12,p} \exp(-i2\beta)}$$
(2-39)

$$r_{012,s} = \frac{r_{01,s} + r_{12,s} \exp(-i2\beta)}{1 + r_{01,s} r_{12,s} \exp(-i2\beta)}$$
(2-40)

$$t_{012,p} = \frac{t_{01,p} + t_{12,p} \exp(-i\beta)}{1 + r_{01,p} r_{12,p} \exp(-i2\beta)}$$
(2-41)

$$t_{012,s} = \frac{t_{01,s} + t_{12,s} \exp(-i\beta)}{1 + r_{01,s} r_{12,s} \exp(-i2\beta)}$$
(2-42)





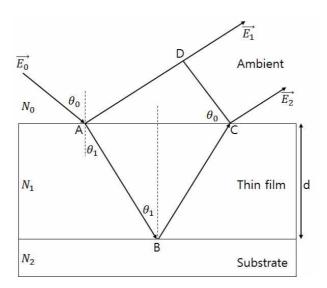


Fig. 2-7 Optical interface in a thin film formed on a substrate<sup>(9)</sup>

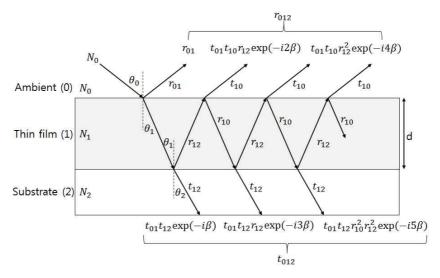


Fig. 2-8 Optical model for an ambient/thin film/substrate structure<sup>(9)</sup>





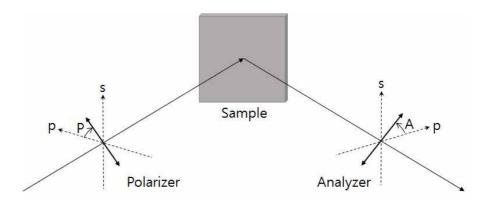


Fig. 2-9 Coordinate based on incidence datum

Fig. 2-9는 입사면을 기준으로 본 좌표계를 나타낸다. 여기서 P, A는 각각 편광자의 방위각, 회전검광자의 방위각을 의미한다. Fig. 2-9에서 보는바와 같이 편광 상태를 변화시키는 요소는 편광자, 시료, 회전검광자임을 알 수 있다. 편광자와 검광자의 상대적 위치는 시료의 입사면을 정의함으로써 구할 수 있다. 입사면은 시료 표면과 수직이다. 광검출기에 입사되는 전기장의 세기는 Jones matrix로 나타낼 수 있으며, Eq. (2-43)과 같이 표현된다.

$$E = \begin{pmatrix} E_x \\ E_y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos A & \sin A \\ -\sin A & \cos A \end{pmatrix} \begin{pmatrix} r_p & 0 \\ 0 & r_s \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(wt - P) - \sin(wt - P) \\ \sin(wt - P) & \cos(wt - P) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_0 \\ 0 \end{pmatrix}$$
(2-43)

여기서  $E_0$ 는 광원에서 편광자로 입사하는 빛의 전기장 세기를 의미하며,  $r_p$ 와  $r_s$ 는 시료의 p-편광, s-편광에 대한 반사계수로 시료의 정보를 포함한다.  $E_x$ 와  $E_y$ 는 Eq. (2-43)을 통하여 계산할 수 있으며, Eq. (2-44)로 표현된다.

$$\begin{split} E_x &= r_p \mathrm{cos} A cos P + r_s \mathrm{sin} A sin P \\ E_y &= 0 \end{split} \tag{2-44}$$

여기서 타원편광측정기가 광검출기를 통하여 측정하는 정보는 전기장의 및 세기(I, intensity)이며, I는 전기장 진폭의 제곱에 비례하므로 Eq. (2-45)와 같이 표현된다.





$$I \propto |E^*E| = (E_x \ E_y) \begin{pmatrix} E_x^* \\ E_y^* \end{pmatrix} = |E_x|^2 + |E_y|^2$$
 (2-45)

Eq. (2-45)를 이용하여  $\Psi$ ,  $\Delta$ 의 타원편광측정함수로 표현하면 Eqs.  $(2-46 \sim 48)$ 과 같이 표현된다.

$$I = 1 + \alpha \cos(2A) + \beta \sin(2A) \tag{2-46}$$

$$\alpha = \frac{\tan^2 \Psi - \tan^2 P}{\tan^2 \Psi + \tan^2 P} \tag{2-47}$$

$$\beta = \frac{2\tan\Psi\cos\Delta\tan P}{\tan^2\Psi + \tan^2 P} \tag{2-48}$$

본 논문에서 제안한 고감도 실시간 타원편광측정기는 모터의 위치를 측정하는 광학부품(엔코더)에서 제어되는 편광자와 회전검광자의 축 $(P=0,\ A=0)$ 이 정확하게 일치하지 않는다. 따라서 타원편광측정기의 정확한 방위각은 편광자와 회전검광자의 보정값을 적용해야 한다. 엔코더의 원점을 기준으로 편광자 및 검광자의 방위각 보정값  $(P_0,\ A_0)$ 을 적용하면, 광검출기에 입사되는 전기장 Jones 행렬 Eq. (2-13)은 Eq. (2-49)와 같이 나타낼 수 있다.

$$\begin{split} E^{'} = \begin{pmatrix} E^{'s} \\ E^{'s} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \ 0 \\ 0 \ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(A - A_0) & \sin(A - A_0) \\ -\sin(A - A_0) & \cos(A - A_0) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} r_p \ 0 \\ 0 \ r_s \end{pmatrix} \\ \times \begin{pmatrix} \cos[wt - (P - P_0)] \\ \sin[wt - (P - P_0)] & \cos[wt - (P - P_0)] \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_0 \\ 0 \end{pmatrix} \end{split}$$

보정값을 적용한 전기장  $E^{'}$ 의  $E_{x}^{'}$ 와  $E_{y}^{'}$ 는 Eq. (2-49)을 통하여 계산할 수 있으며, Eq. (2-50)으로 나타낼 수 있다.





$$E^{'x} = r_p \cos(A - A_0) \cos(P - P_0) + r_s \sin(A - A_0) \sin(P - P_0)$$
 (2-50) 
$$E_y^{'} = 0$$

타원편광측정기에서 보정값을 적용한 전기장 빛의 세기를  $I_{calib}$ 로 정의하면, 타원편 광측정상수  $(\Psi,\ \Delta)$ 의 함수는 Eq.  $(2-51\sim53)$ 과 같이 표현된다.

$$I_{calib} = 1 + \alpha \cos[2(A - A_0)] + \beta \sin[2(A - A_0)]$$
 (2-51)

$$\alpha' = \frac{\tan^2 \Psi - \tan^2 (P - P_0)}{\tan^2 \Psi + \tan^2 (P - P_0)}$$
 (2-52)

$$\beta' = \frac{2\tan\Psi\cos\Delta\tan(P - P_0)}{\tan^2\Psi + \tan^2(P - P_0)}$$
(2-53)

즉,  $(\Psi, \Delta)$ 는 위 식에서 확인 할 수 있듯이 2개의 Fourier 계수  $(\alpha, \beta)$ 에 정보를 포함하고 있다. 타원편광측정각은 측정한 빛의 파형을 구하고 분석함으로써 계산된다. Eq. (2-54, 55)는 Fourier 계수  $(\alpha, \beta)$ 를 이용하여  $(\Psi, \Delta)$ 를 구한 식을 나타낸다.

$$\Delta = \pm \cos^{-1} \sqrt{\frac{\beta^{'2}}{1 - \alpha^{'2}}} \tag{2-54}$$

$$\Psi = \tan^{-1} \left\{ \sqrt{\frac{1 + \alpha'}{1 - \alpha'}} \tan(P - P_0) \right\}$$
 (2-55)

본 논문에서 제안한 타원편광측정기는 단파장 타원편광측정기로,  $(\Psi, \Delta)$ 를 측정하게 된다. 측정된  $(\Psi, \Delta)$  정보는 박막의 두께를 분석할 수 있으며, 일반적으로 반도체 공정에서 산화물 박막의 두께를 측정하는데 많이 이용된다. 3상계 모델((대기층 (0))/(박막(1))/(기저층;기판(2)))에서 (대기층)/(박막), (박막)/(기저층)의 Fresnel





반사계수  $(r_{12.p}, r_{12.s})$ ,  $(r_{23.p}, r_{23.s})$ 는 Eq. (2-56, 57)과 같다.

$$r_{12,p} = \frac{N_2 \cos\theta_1 - N_1 \cos\theta_2}{N_2 \cos\theta_1 + N_1 \cos\theta_2} \qquad r_{12,s} = \frac{N_1 \cos\theta_1 - N_2 \cos\theta_2}{N_1 \cos\theta_1 + N_2 \cos\theta_2}$$
(2-56)

$$r_{23,p} = \frac{N_3 \cos\theta_2 - N_2 \cos\theta_3}{N_3 \cos\theta_2 + N_2 \cos\theta_3} \qquad r_{12,s} = \frac{N_2 \cos\theta_2 - N_3 \cos\theta_3}{N_2 \cos\theta_2 + N_3 \cos\theta_3}$$
(2-57)

타원편광측정함수  $\rho=\tan\Psi\exp(i\Delta)$ 와 위상차 인자  $\beta$ 는 Eqs. (2-58, 59)와 같이 표현할 수 있다.

$$\rho = \frac{r_p}{r_s} = \left(\frac{N_1 \cos\theta_0 - N_0 \cos\theta_1}{N_1 \cos\theta_0 + N_0 \cos\theta_1}\right) / \left(\frac{N_0 \cos\theta_0 - N_1 \cos\theta_1}{N_0 \cos\theta_0 + N_1 \cos\theta_1}\right) \tag{2-58}$$

$$\beta = 2\pi \frac{d}{\lambda} N_1 \cos \theta_1 = 2\pi \frac{d}{\lambda} \sqrt{N_1^2 - N_0^2 \sin^2 \theta_0}$$
 (2-59)

따라서 두께(thickness, d)는 이미 알고 있는 변수[기저층(기판), 박막, 대기층의 광학 특성과 입사각  $\theta_0$ ]를 Eqs. (2-58, 59)에 대입을 하면 구할 수 있게 되며, 나머지 각들은 스넬의 법칙을 통해 계산된다. 이 때 두께는 타원편광측정기를 이용하여 실험 측정값 ( $\Psi$ ,  $\Delta$ )을 기준으로 계산값(이론값) ( $\Psi$ ,  $\Delta$ )을 비교하여 두께값을 환산하여 계산한다. Fig. 2-10은 타원편광측정기의 분석 플로 차트를 나타낸다.

$$\rho_{calib} \Leftrightarrow \rho_{\rm exp}$$
 (2-60) 
$$\tan \Psi \exp(i\Delta)(d) \Leftrightarrow \tan \Psi \exp_{\rm exp}(i\Delta)(d)$$





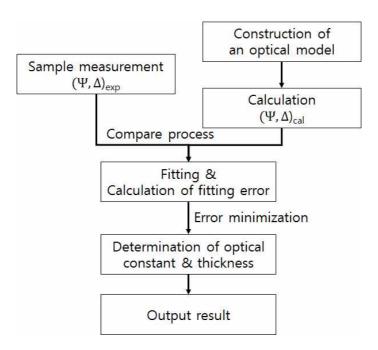


Fig. 2-10 Flowchart of the data analysis in ellipsometry





# 2.2 Brewster 각을 이용한 박막두께 수학적 모델링

# 2.2.1 Brewster 각

2.1.2장에서 살펴본 바와 같이, 타원편광측정법은 Fresnel 반사계수비를 측정한다  $(r_p/r_s)$ . 특정 입사각에서는 Fresnel 반사계수  $r_p$ 와  $r_s$ 의 차가 최대가 되며, 이때의 각을 Brewster 각으로 정의한다 $^{(9,20,21)}$ . Fig. 2-11은 소광계수 k=0인 물질(유전체)인 유리의 입사각에 따른 p-파와 s-파의 반사율을 나타낸다. Fig.에서 보는 바와 같이 특정 입사각  $\theta_B$ 에서 p-파에 대한 반사율이 0이 됨을 알 수 있으며, 이 Brewster 각에서는 민감도가 매우 높고 측정오차가 적은 장점이 있다 $^{(7)}$ . 그러나 표면이 유리와 같은 유전체가 아닐 경우 박막에서 흡수가 있으므로 소광계수는 0이 아니기 때문에 p-파의 반사가 완전히 사라지는 Brewster 각이 존재 하지 않는다. 여기서 특정 입사각에서는 p-파가 완전히 0은 아니지만 최소값을 지니게 되며, 이때의 입사각을 pseudo-Brewster 각이라고 정의하며 일반적으로 Brewster각으로 정의되어지기도 한다.

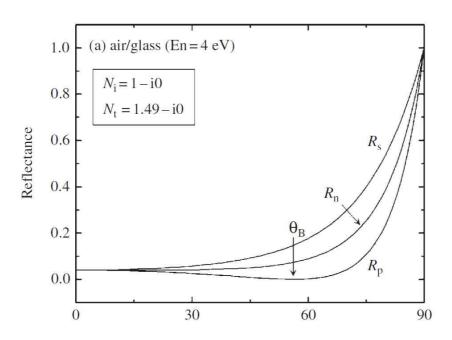


Fig. 2-11 Reflectance at air/glass interface





# 2.2.2 박막두께 수학적 모델링

타원편광측정기를 통하여 측정된 박막 두께는 적층된 물질에 대한 파장에 대한 굴절률과 같은 광학적 정보를 이용하여 이론 모델식을 기준으로 실험을 통하여 측정한 실험값을 피팅하여 두께 정보를 획득한다. 따라서 분석하고자 하는 두께는 공기, 박막, 기판 등에 대한 광학 함수가 있어야 두께를 분석할 수 있다. 만약 물질에 대한 광학함수가 없는 경우 두께 분석은 근처의 값들을 이용하여 내삽(interpolation) 또는 외삽법(extrapolation)을 구하여 사용된다<sup>(7)</sup>. SiO₂ 표준시험편은 이미 굴절률의 정보가많은 연구를 통하여 공개되었다. 그러나 질병진단 시험편은 현재 파장에 대한 굴절률정보가 없는 실정이며, 항원·항체 반응 후 다층 바이오박막이 형성되기 때문에 좀 더복잡한 데이터 분석법이 필요하다. 실험적으로 바이오 박막은 SiO₂ 굴절률과 매우 유사한 양상을 보이기 때문에 광원의 파장 532nm에 대한 굴절률의 값을 1.45로 가정할수 있다.

Fig. 2-12는 (PBS buffer/SiO<sub>2</sub>/si) 상태로 구성된 박막 두께 수학적 모델링을 나타내며, 입사각에 따른 타원편광측정각  $\Psi$ 의 관계를 나타낸다. 여기서, 특정 입사각에서는  $\Psi$ 의 변화는 매우 민감하고  $\Delta$ 의 변화는 없는 구간이 발생한다. 이 구간은 앞서 살펴본 바와 같이 Brewster 각이며, 이를 NRC(non-reflection condition)로 정의하였다. 이 NRC에서는 측정  $\Psi$ 의 신호가 선형적으로 증가한다.

따라서 측정된 타원편광측정각 ♥ 는 이론 모델 분석을 통하여 두께 정보로 환산될수 있다. Fig. 2-13은 SiO₂ 두께 증가에 따른 타원편광측정각 ♥의 선형 관계를 나타내며, Eq. (2-61)은 바이오 박막의 두께 변환식을 나타낸다.

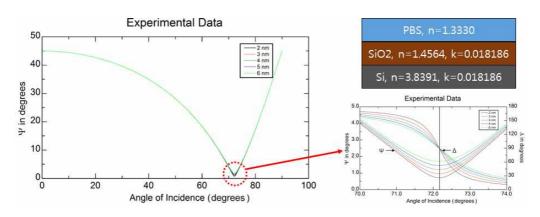


Fig. 2-12 Analysis-modeling and  $(\Psi, \Delta)$  of NRC position





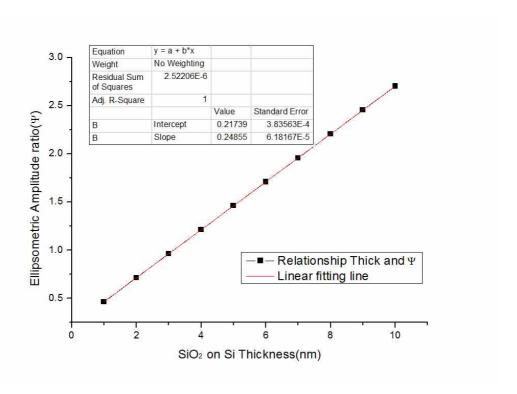


Fig. 2-13 Linear relationship between  $\Psi$  and thickness of SiO<sub>2</sub>

$$\psi_{SiO2}(\text{deg}) = (0.24855 \times d_{SiO2}(nm)) + 0.21739$$

$$\Leftrightarrow d_{SiO2}(nm) = \frac{\psi_{SiO2}(\text{deg}) - 0.21739}{0.24855}$$
(2-61)





# 제 3 장 실험장치 및 방법

# 3.1 시험편

## 3.1.1 Si02 표준시험편

SiO<sub>2</sub> 표준시험편은 국내 반도체 전공정 재료에서 약 57%로 가장 높은 비중을 차지하고 있는 실리콘 웨이퍼를 적용하였다<sup>(53)</sup>. 실리콘 웨이퍼는 실리콘이 가지고 있는 전기적 특성, 소재 공급의 용이성 및 저렴한 가격의 장점을 갖고 있다. 또한 SiO<sub>2</sub> 산화막에는 수만 개에서 수십억 개 이상의 전자부품이 제작되기 때문에, 두께에 따라 박막저항 변화 및 전도체 사의 절연 등이 결정된다<sup>(2)</sup>. 따라서 이 박막 두께를 측정하는 것은 매우 중요하다. SiO<sub>2</sub> 표준시험편은 한국표준과학연구원에서 시험검사 완료된 표준시험편 2, 13, 50 nm(시험성적서 : 1607-01238-001, KRISS) SiO<sub>2</sub> 산화막 두께의 실리콘 웨이퍼를 사용하였으며, Photo. 3-1은 표준시험편의 형상을 나타낸다.

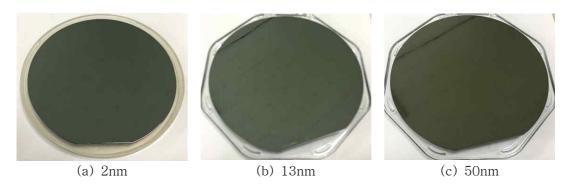


Photo. 3-1 SiO<sub>2</sub> standard specimen



## 3.1.2 질병진단용 시험편

질병진단용 시험편은 반도체 산업에서 안정적으로 이용되고 있는 p-type [111] 단결정 실리콘 웨이퍼를 반도체 공정을 이용하여 실리콘 표면을 개질하여 제작하였다. 적용된 실리콘 웨이퍼는 가격이 저렴하면서도 표면 균질도가 우수하고 고온에서 산소를 실리콘 웨이퍼 표면과 화학적 반응을 시켜 생성되는 박막의 실리콘 산화막(SiO<sub>2</sub>)을 형성하기 때문에 공정에서 발생할 수 있는 불순물로부터 실리콘 표면을 보호할 수 있는 매우 안정적인 웨이퍼이다. Dextran 제작 공정은 Fig. 3-1과 같이 4단계 공정 순서로 제작하였다. Dextran 실리콘칩은 4인치 실리콘 웨이퍼를 10 × 10 ( $mm^2$ ) 크기로 절단(dicing) 하여 아래와 같이 4단계 공정을 진행하였으며, 절단 과정 이후 후속 크리 닝 공정을 추가하여 표면의 잔류물을 완전히 제거하였다<sup>(22-24)</sup>.

Step 1. HF 세정 : 자연 산화막 제거

HF 세정은 Tboc을 실리콘 웨이퍼에 고정하기 위한 전저리 공정으로 자연산화막 및 화학적 산화막을 식각시키고, 산화막 내에 포함되어 있는 불순물 또한 제거시켰다.

Step 2. Tboc(Tert-butoxycarbamate) 코팅

Tboc 코팅 공정은 실리콘 웨이퍼 위에 자기조립 단분자막을 형성하기 위하여 스핀코터를 이용하여 Tboc을 코팅 한 후, UV를 조사하여 Tboc을 실리콘 표면 위에 고정화하였다.

Step 3. -NH<sub>2</sub> 활성화

-NH2 활성화 공정은 dextran을 결합하기 위하여 tboc이 결합된 실리콘 웨이퍼를 산과 염기성 용액(25% Trifluoroacetic Acid와 10%  $NH_4OH$ )을 순차적으로 처리하여,  $-NH_2$  말단기 형성하였다.

Step 4. Dextran SAM 처리

Dextran SAM 공정은 NH<sub>2</sub> 말단기가 형성된 실리콘 웨이퍼에 바이오마커 항체를 결합 시켜 항체칩으로 사용할 수 있도록 dextran을 결합시켰다.





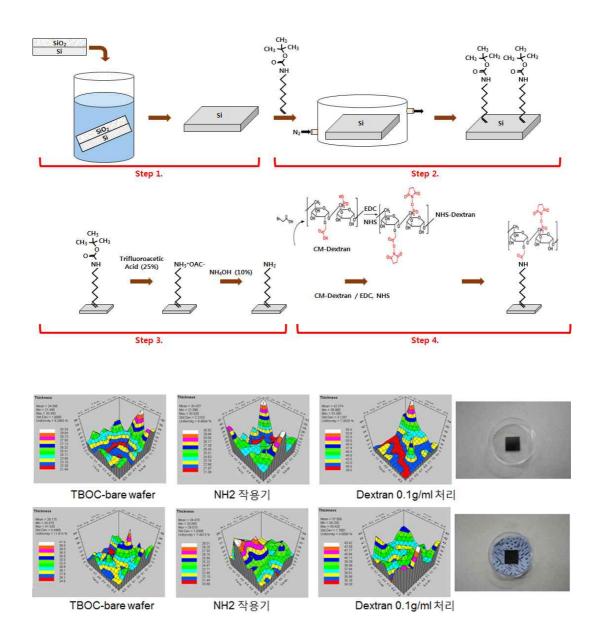


Fig. 3-1 Dextran silicon chip manufacturing process



# 3.2 타원편광측정 시스템

## 3.2.1 실험장치 구성

타원편광측정 시스템은 PSA(polarizer - sample - analyzer)계로 검광자 회전형 단파 장 타원측정기이다<sup>(25,26)</sup>. Fig. 3-2, 3-3은 단파장 타원편광측정기의 3D 설계도와 구성을 나타내며, Photo. 3-2는 개발된 고감도 실시간 타원편광측정기이다. 이러한 타원편 광측정기는 나노 박막의 두께를 측정하기 위하여 타원편광측정기술을 적용하였으며, 고감도 실시간 측정을 위하여 단파장 레이저를 사용하였다. 또한 생체 조건을 모사하기 위하여 센서칩 구조를 개발 및 적용하였으며, 생체 물질의 접합특성을 분석하고자유로시스템을 활용하였다.

세부 모듈은 크게 광원부, 광측정부, 샘플부, 입사각 제어부 및 전기전장시스템으로 구성되어 있다. 각 세부 모듈의 광부품은 Fig. 3-3과 같이 각각 모듈별 광원부(광원, 편광자), 샘플부(측정시료, 샘플스테이지), 입사각 제어부(고니오미터) 및 전기전장시스템(PC, motion control board, DAQ, motor driver 등)으로 구성하였다. 광원(single wavelength: 532 nm)으로 방출된 빛은 편광자(polarizer)를 통과하여 특정 편광상태로 시료(sample)에 입사하게 되며, 시료에서 반사된 빛은 회전형 검광자(rotating analyzer)를 통과한 후 광검출기(detector)로 측정되어진다. 단파장 타원편광측정기의 회전검광자에 의해 변조된 측정광의 편광신호(편광상태)를 회전검광자의 회전각도와 광검출기의 측정신호 간 동기화를 통해 시료의 타원편광측정각 (Ψ, Δ)를 측정하였다.

질병진단용 고감도 실시간 타원편광측정기는 실시간 다채널 기능의 확장을 위해, 용도에 따라 편광자 앞에 측정 광을 집속할 수 있는 렌즈 부품들을 삽입(또는 탈거) 하게 된다. 반면 회전검광자 뒷단에는 광검출기만 구성되어 있기 때문에, 편광상태를 변화시킬 수 있는 광학부품 요소가 없다. 따라서 질병진단에 적용 가능하도록 고감도 실시간 타원편광 측정기는 편광의존성이 있는 광원과 편광의존성이 없는 광검출기로 구성되었으며, 이러한 편광의존성 조건에서 최적의 측정 감도 및 정확도를 구현할 수 있는 회전검광자 형식의 단파장 타원편광측정기 구조를 채택하였다.





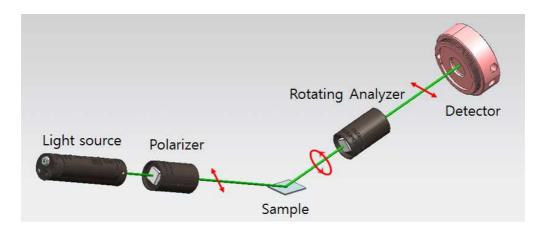


Fig. 3-2 Schematic diagram of Polarizer/rotating Analyzer ellipsometer

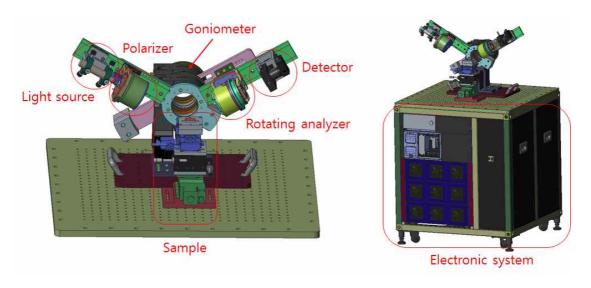


Fig. 3-3 Configuration and 3-D model of Single wavelength Ellipsometer





Photo. 3-2 High-precision and real-time Ellipsometer



Photo. 3-3 Sample mesurement using Ellipsometer



Photo. 3-3은 2도 경사진 프리즘 입사형 센서칩 구조와 단파장 타원편광측정기를 이용하여 실리콘칩의 항원·항체 반응 실험 예시를 나타낸다. 본 논문에서 개발한 다양한 센서칩의 구조는 (3.2.1.1장) 에서 자세히 소개하였다.

Fig. 3-4는 타원편광측정기의 전장시스템을 나타낸 개요도이다. 전장시스템은 타원편광측정기 하단에 PC, motion control board, DAQ, motor driver, power supply 등을 장착하였다. PC에는 고정편광자를 회전시키기 위한 스텝 모터와 회전검광자를 고속으로 회전시킬 수 있는 DC 모터의 위치 및 속도를 제어하기 위한 모션 제어기와 광검출기의 신호를 샘플링 하기 위한 DAQ(Data Acquisition) 보드 및 트리거 신호 생성을 위한 FPGA 보드를 설치하였다. 또한 전장시스템 내부에는 스텝 모터, DC 모터, 입사각제어를 위한 고니오미터를 제어하기 위하여 각 드라이버 및 컨트롤러를 설치하였다. 또한 설치된 제어 보드는 National Instrument사의 범용 하드웨어 제어 솔루션을 활용하였다.

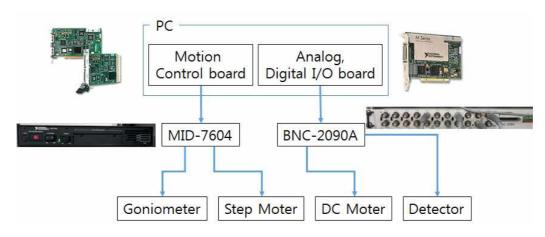


Fig. 3-4 Configuration of electronic system





본 논문에서 요구되는 고감도 실시간 타원편광측정기의 성능은 타원편광측정기를 구성하는 세부 모듈의 성능이 매우 중요한 역할을 한다. 3.2.1.1에서는 본 논문에서 제안한 타원평관측정기의 선정 및 설계된 세부 모듈의 특징과 사양을 논의하고자 한다.

## 3.2.1.1 광원

일반적으로 단파장 타원편광측정기의 광원은 튜브형 레이저가 많이 사용되지만, 개발 장비의 소형화 및 검사장비에 활용되고 있는 그린레이저(green dot laser, 532 nm)채택하였다. 타원편광측정기는 빛의 세기를 측정하여 시료에 반사된 편광 상태변화를 분석하므로 측정 시간동안 광원의 세기 안정성이 매우 중요하다. 그린레이저는 출력 안정성 및 온도 안정성이 기존 저가 레이저 다이오드에 비해 약 10배 이상 좋으며, 과전압/역전압 및 ESD(Electrostatic Discharge) 방지 기능이 강화되었다. Table 3-1은 본 개발 장비에 사용된 그린레이저의 사양을 나타낸다.

Table 3-1 Specification of Green dot laser

ltem	value
Optical Power	► Max 25 mW
Wave Length	► 532 <i>nm</i>
Beam divergence	<1.4mrad(full angle)
Operating Voltage	▶ 12V DC
Operating Current	► < 600mA
*Operating Temp.	▶ 15 ~ 35°C
Beam diameter	▶ 14 mm at 10 m

## 3.2.1.2 광검출기

일반적으로 타원편광측정기에 사용되는 광검출기는 PMT(photomultiplier tube)와 실리콘 디텍터(silicon detector)가 있다. 본 논문에서 사용된 광검출기는 가격이 저렴



# 조선대학교 CHOSUN UNIVERSITY

하고, 편광에 따른 감도가 우수한 광검출기(PDA100A-EC, Thorlabs co.)를 사용하였다. 본 개발 장비는 센서칩 구조에 따라 광검출기에 입사되는 빛의 세기가 다르게 된다. 예를 들어, 프리즘 구조에서는 프리즘 경계면과 완충용액에서 반사되는 빛의 세기가 시료에 입사되는 빛의 세기의 약 75% 정도가 소실되며, 광검출기로 입사되는 빛의 세 기는 25% 정도가 된다. 본 개발 장비에서 사용된 광검출기는 게인값을 튜닝하여 신호 를 증폭시킬 수 있고, 320 ~ 1100 nm 사이의 파장역역을 검출 가능하다. Table 3-2 는 사용된 광검출기의 사양을 나타낸다.

Table 3-2 Specification of photo detector (PDA100A-EC)

ltem	value
Gain Switch	► 8 position rotary(0 to 70dB)
Wavelength Range	▶ 350 to 1100 <i>nm</i>
Bandwidth Range	► 1.51kV/A - 4.75MV/A(Hi-Z Load) ► 0.75kV/A - 2.38MV/A(50Ω Load)
Active Area	► 100 mm2
Operating Temp Range	► 10 to 40°C

## 3.2.1.3 편광자(polarizer)

편광자는 타원편광측정기의 가장 중요한 부품으로, 선형 편광을 발생시킨다. 본 논문에서 제안한 단파장 타원편광측정기에는 고정편광자와 회전형 검광자에 편광자가 사용된다. 검광자(analyzer)는 편광자와 같은 의미를 지니고 있지만, 타원편광측정기의 구조 및 위치에 따라 검광자로 분류된다. 타원편광측정기에 사용된 편광자는 Glan-Thompson 편광자로, calcite 재질의 복굴절 프리즘을 채택하였다. Calcite 재질의 편광자는 가시광선 영역에서 투과도가 우수하며, 굴절률의 차가 큰 장점이 있다. Glan-Thompson 편광자의 파장 영역은 350 ~ 2.3 $\mu$ m 이며, 타원편광측정기에 사용된 레이저의 파장(532 nm)에서 약 90% 이상의 높은 투과율을 보인다.





#### 3.2.1.4 Goniometer

Goniometer는 타원편광측정기의 입사각을 제어하는 역할을 한다. 광원부와 고정편광자가 설치된 가변암과 회전 검광자와 광검출기가 설치된 가변암은 측정 시료의 중심을 기준으로 하여 회전하게 된다. Goniometer는 각 광학 부품 및 시료의 광학 정렬을 위해 사용되며, 특히 타원편광측정기의 센서칩 구조에 따른 입사각의 위치로 정렬과 측정 시험편의 NRC(non reflection condition)의 입사각을 찾는데 중요한 역할을 한다.

## 3.2.1.5 샘플 스테이지(sample stage)

샘플 스테이지는 Goniometer 회전 중심축에 고정하였으며, 마이크로 액츄에이터로 고정된 선형 스테이지 3개를 설치하여 X, Y, Z축의 3자유도를 가지도록 제작하였다. X, Y 축은 측정하고자 하는 시료의 위치를 이송하는데 사영되며, Z축은 개발된 센서칩에 따라 시료의 회전 중심축을 기준으로 광축 정렬을 하는 역할을 한다. 또한 샘플이고정되는 입사면에는 시료 장착 시 Human error에 따른 각도를 보상하기 위하여 Tilt-X, Tilt-Y의 자유도를 갖도록 스테이지를 구성하였다. Fig. 3-5는 제작된 샘플스테이지를 나타낸다.

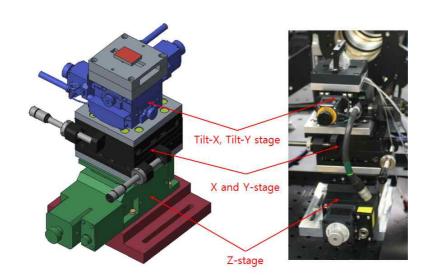


Fig. 3-5 Configuration of sample stage





## 3.2.2 센서칩 및 유로시스템

본 논문의 고감도 실시간 타원편광측정기 개발은 생체물질의 접합 동특성 변화를 실시간으로 측정해야 한다. 따라서 센서칩 구조와 유로시스템은 생체물질과 유사한 환경을 모사하였다. 개발된 센서칩 구조는 초소량의 시료(완충용액), 측정 시간 단축, 미세유로/밸브 시스템, 접합특성 등에 있어 매우 중요한 요소이다. 그러므로 센서칩 구조 개발 연구는 실시간/비표지 기법을 기반으로 한 단백질 및 초저분자 접합동특성 측정을 위하여 높은 광투과성, 반복적 사용에 따른 오염방지/세척용이, 경제성을 고려하여 다양한 센서칩 구조를 개발하였다.

#### 3.2.2.1 프리즘 입사형 센서칩 구조

## (1) 2도 경사진 프리즘 센서칩

본 논문에서 개발한 2도 경사진 프리즘 센서칩 구조는 Fig. 3-6과 같다. Fig. 3-6의 구조는 프리즘만을 단일으로 사용할 경우 프리즘과 완충용액 경계면에서 반사되는 빛과 질병진단용 시험편에서 반사되는 빔을 분리하는 것이 매우 어렵다. 하지만 개발된 2도 경사진 프리즘 센서칩 구조를 고정시키는 경우 프리즘과 완충용액 경계면에서 반사된 빛과 질병진단용 시험편에서 반사된 빛이 2도 각도로 분리되기 때문에 측정오차로 발생할 수 있는 신호를 효율적으로 제거할 수 있다. Fig. 3-7과 3-8은 2도 경사진 프리즘 센서칩 구조를 고정하고, 다채널 구현을 위한 실린더 렌즈를 통과한 입사 빛의 광경로와 질병진단용 시험편의 항원·항체 접합 동특성 측정 모사도를 나타낸다.

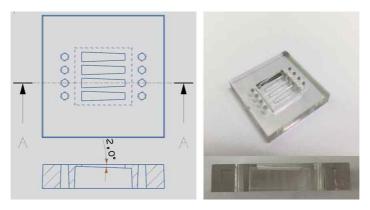


Fig. 3-6 2-degree tilt prims sensorchip



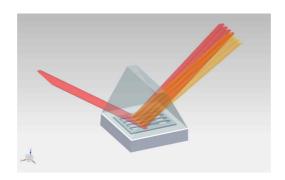


Fig. 3-7 Beampass, when using 2-degree tilt prims sensorchip

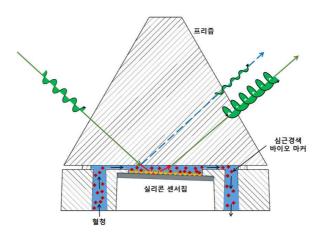


Fig. 3-8 Antigen-antibody binding dynamics response using 2-degree tilt prims sensorchip

## (2) 사다리꼴 프리즘 센서칩

2도 경사진 프리즘 센서칩 구조는 빛을 쉽게 분리할 수 있는 장점이 있는 반면 2도 경사진 금형 구조의 깊이만큼 질병진단용 시험편과 프리즘의 단차가 발생하기 때문에 상대적으로 완충용액의 소모량이 많고 Fig. 3-8에서 확인할 수 있듯이 유로의 높이가 커지는 단점이 있다. 따라서 고굴절률(n = 1.5 ~ 1.8) 광학유리를 이용한 사다리꼴 프리즘 센서칩 구조를 개발하였으며, 제작된 구조는 Fig. 3-9와 Fig. 3-10과 같다. 선정된 고굴절률 소재는 일반적으로 렌즈에도 많이 사용되는 광학 유리의 재료로 BK7 (n = 1.517), SF10 (n = 1.728)이다.



앞서 설명한 바와 같이 프리즘 경계면과 완충용액 사이에서 반사된 빛은 노이즈 및에러가 되기 때문에 원하는 측정신호만을 광검출기를 통해 측정해야 한다. 고굴절률 프리즘 센서칩 구조는 프리즘 경계면과 완충용액 사이에서 반사된 빛이 프리즘 윗면에서 전반사 조건을 충족하도록 설계하였으며, 빛 분리의 모사도는 Fig. 3-11과 Fig. 3-12와 같다.

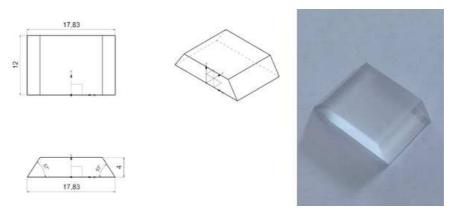


Fig. 3-9 Trapezoid prism sensorchip of BK7 material

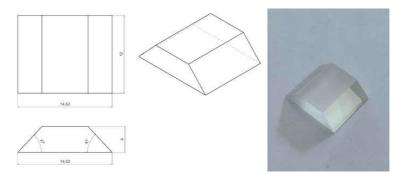


Fig. 3-10 Trapezoid prism sensorchip of SF10 material

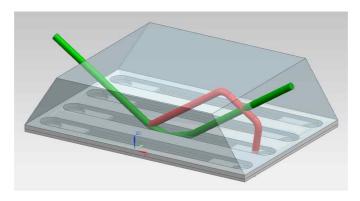


Fig. 3-11 Light separation of Trapezoidal sensorchip; BK7 material

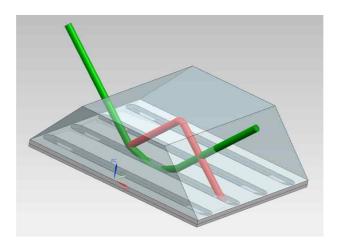


Fig. 3-12 Light separation of Trapezoidal sensorchip; SF10 material

## (3) 미세유로 프리즘 센서칩

미세유로 프리즘 센서칩 구조는 완충용액 또는 항원·항체 바이오 시료를 주입 시 프리즘 센서칩 내부에 미세유로를 가공하여 시료 소모량이 최소화 될 수 있도록 설계하였다. 또한 사다리꼴 프리즘 센서칩과 같이 고굴절률 소재를 사용하여 완충용액과 센서칩 경계면에서 반사된 빛을 분리할 수 있도록 미세유로 프리즘의 높이 및 입사각을 고려하였다. 센서칩의 재질은 홀 가공을 위한 마이크로 드릴링을 용이하며 강도 및 투





과율이 높은 PMMA(Poly Methyl Methacrylate) 재질로 선정하였다.

Fig. 3-13은 설계된 구조물의 3-D 모델 및 제작된 미세유로 프리즘 센서칩을 나타낸다. 또한 Fig. 3-14는 미세유로 프리즘 센서칩을 이용한 및 분리를 나타내며, 사다리꼴 프리즘 센서칩과 마찬가지로 센서칩 윗면의 전반사 조건을 충족시킴으로써 빛이 분리되어진다.

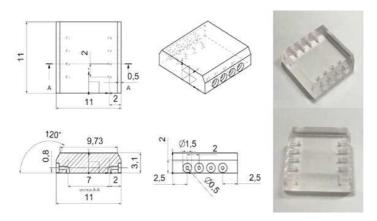


Fig. 3-13 Micro-fluidics prism sensorchip

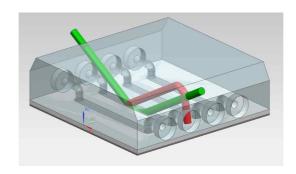


Fig. 3-14 Light separation of micro-fluidics prism sensorchip

## 3.2.2.2 수직입사형 센서칩 구조

## (1) 사출 금형 수직입사형 센서칩

고감도 실시간 타원편광측정기는 면역 및 질병진단을 위해 측정 시 수반될 수 있는 에러를 최소화함으로써 고정밀도의 신뢰성을 확보할 수 있다. 또한 비표지 실시간 접합농도 측정은 반복적 사용에 따라 발생되는 센서칩의 오염으로 인해 측정 오차가 발





생 할 수 있다. 따라서 항원·항체 반응의 신뢰성은 세척 과정을 통해 향상될 수 있다. 본 수직입사형 센서칩은 제작단가와 오염방지 및 상용화를 고려하여 사출 금형 기법을 적용하였다. 사출 금형에 사용되는 재질은 광투과성(가시광선 영역의 93% 이상)이 높고, 바이오물질과 반응이 없는 COC(Cyclic Olefin Copolymer) 재질을 선택하였다. 사출 금형 제작 과정은 사출을 위한 금형틀 개발, COC 재질의 용융 및 주입, 냉각 및 표면 가공의 순서로 제작되었다. Fig. 3-15는 개발된 사출 금형 수직입사형 센서칩을 나타낸다.

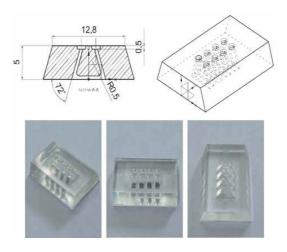


Fig. 3-15 Vertical incidence type sensorchip of mold

Fig. 3-16은 사출 금형 수직입사형 센서칩의 광경로를 나타낸다. 수직입사형 구조는 프리즘 구조와 같이 프리즘과 완충용액 경계면에서 반사되는 빛이 없고, 입사면에 수직으로 빛이 입사하여 측정 시료에 반사되기 때문에 보다 정확한 시료의 정보를 측정할 수 있다.

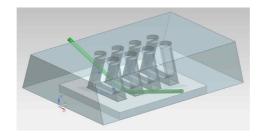


Fig. 3-16 Light separation of vertical incidence type sensorchip of mold





## (2) 분할 접합 수직입사형 센서칩

대표적인 광학 재질(BK7, SF10, FS)의 프리즘은 플라스틱 계열과 같은 재질에 비해정밀 기계 가공이 매우 어려운 단점이 있다. 특히, 바이오 접합동특성 센서칩은 마이크로 유로 및 질병진단용 시험편 사이즈(1cm×1cm)에 지배적인 영향을 받기 때문에 미세 가공이 필요하다. 하지만 글라스 계열의 기계가공은 수 밀리미터 이하의 가공 시글라스의 파손 발생률이 높고, 광을 이용하는 측정이기 때문에 표면 폴리싱으로 인한설계 오차가 추가적으로 발생된다. 따라서 분할 접합 수직입사형 센서칩 제작은 소형프리즘을 제작하여 이를 UV 접합함으로써 센서칩을 제작하도록 설계되었다. 센서칩에사용된 재질은 석영유리 중에서도 우수한 FS(Fused Silica) 재질을 선정하였다. Fig. 3-17은 분할 접합 수직입사형 구조 및 형상을 나타낸다.

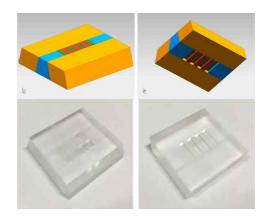


Fig. 3-17 Vertical incidence type sensorchip by Division/adhesion

## 3.2.2.3 유로시스템

질병진단용 시험편의 항원·항체 접합 동특성 측정은 버퍼 용액 및 다양한 시료(용액)을 주입하고, 이에 따른 반응을 측정한다. 따라서 생체 물질의 접합 동특성을 모사하기 위하여 SPR(Surface Plasmon Resonance) 기법에서 일반적으로 사용되는 유로시스템을 적용하였다. 유로시스템의 구성은 밸브와 실린지 펌프로 구성되어 있다. Fig. 3-18은 버퍼 용액이 질병진단용 시험편에 주입될 경우 밸브 위치(position)를 나타내며, 유로는 (2→1, 5→6→3→4)로 형성된다. 주입 용액은 5번 채널로 측정하고자 하는





시료 용액이 주입되며 (6 - 3)의 튜브(storage line)에 저장된다. 이 후 Fig. 30과 같이 밸브를 회전하게 되면 (6 - 3) 튜브에 저장되어 있는 시료 용액이 질병진단용 시험편에 흐르게 되며 유로 방향은 (2→3→6→1)로 형성된다. 질병진단용 시험편의 동특성평가는 버퍼 용액 및 시료 용액이 주입되는 동안 실시간으로 광검출기를 통해 편광 변화 신호를 측정하게 된다. Fig. 3-19는 SPR에서 보편적으로 사용되고 있는 시료 용액주입에 따른 시퀀스를 나타내며, 본 개발 장비의 원리와 동일하다.

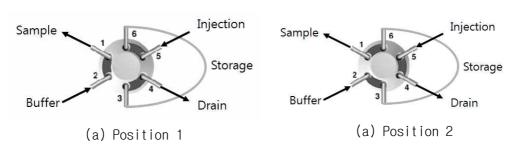
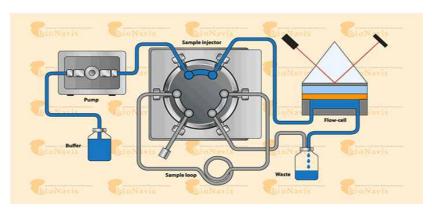
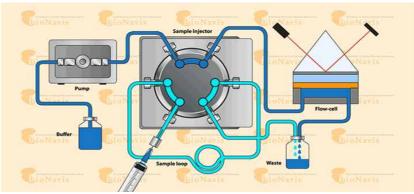


Fig. 3-18 flow of valve system position

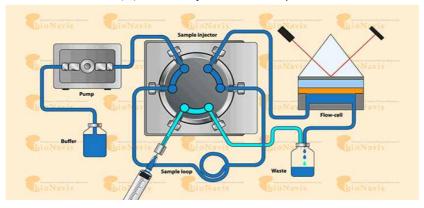




(a) Flow-injection; buffer



(a) Flow-injection; sample



(a) Flow-injection after rotating valve system; injection sample Fig. 3-19 Flow Injection sequence according to rotating valve system

(\*source : www.bionavis.com, Flow injection analysis)



## 3.2.3 소프트웨어

본 연구의 타원편광측정기 소프트웨어는 NI사의 Labwindows/CVI 프로그램을 이용하여 제작하였다. 소프트웨어는 Fig. 3-20과 같이 모션제어, 설정, 실시간 측정신호 확인 및 측정창으로 구성되어 있다.



Fig. 3-20 Configuration of ellipsometer S/W

#### 3.2.3.1 Motion

Motion창은 초기구동 팝업창의 Motion 버튼을 활성화하였을 때 팝업되는 창으로, 고 정편광자의 스텝 모터(① Polarizer), 회전편광자의 회전 속도(② Analyzer), Goniometer의 가변암 제어(③ Goniometer) 소프트웨어로 구성되어 있다.

먼저 (① Polarizer) 는 스텝모터의 홈 위치를 찾는 참조기준 버튼(reference)이 있어 항상 기준 편광축으로 정렬이 가능하며, 원하는 편광축으로 회전할 수 있도록 프로그래밍 하였다. (② Analyzer) 는 시료에 반사된 편광상태를 회전검광자가 편광 분석할 수 있도록 회전속도를 제어 할 수 있도록 프로그래밍 하였다. (③ Goniometer) 는 시료 중심축을 기준으로 입사 가변암(Input)과 측정 가변암(Output)을 각각 제어 할수 있으며, 시료 중심축을 기준으로 위 두 가변암을 동시에 제어 할수 있도록 프로그래밍 하였다. 가변암을 각각 제어하는 이유는 용이하게 초기 광학부품들을 정렬할 수 있도록 하고, 동시에 제어하는 이유는 측정 시 AOI(angle of incidence)를 제어함에





있다. Set AOI는 광축 정렬 시 Goniometer 방위각 교정을 할 수 있도록 설계하였다.



Fig. 3-21 Motion control window of ellipsometer S/W

#### 3.2.3.2 Config

설정창은 초기구동 팝업창의 Config 버튼을 활성화하였을 때 팝업되는 창으로, 교정수치 적용(① Calibration Factors), FPGA 변수(② FPGA Parameters), 푸리에 계산 알고리즘(③ Fourier Calculation Routine)으로 구성되어 있다.

먼저 (① Calibration Factors) 는 개발된 타원편광측정기를 이용하여 시료의 두께를 이론값과 대비하여 자체 교정을 할 경우, 교정 수치를 업데이트 할 수 있도록 프로그래밍 되어 있다. 타원편광측정기는 회전검광자가 일정한 회전속도(RPM)로 회전을 하며 회전검광자를 통과한 시료에서 반사된 빛의 편광상태를 광검출기를 통해 신호를 획득하고 이를 분석하게 된다. 이 때 (② FPGA Parameters) 는 회전검광자의 한 바퀴 회전 시 받아들이는 데이터의 개수 및 측정 평균을 조절 할 수 있도록 프로그래밍 하였다. 또한 (③ Fourier Calculation Routine)는 광검출기를 통해 획득된 빛의 세기 정보 및 편광자의 방위각을 이용하여 Fourier 계산 루틴을 적용 할 수 있도록 프로그래





밍 하였다.

또한 회전검광자의 방위각 위치에 정확히 동기화하여 측정광의 세기를 샘플링하기위해 추가로 검광자의 encoder 신호를 FPGA 보드에 분기 입력시켰으며, 분기 입력된 encoder 신호의 Z상과 A상(또는 B상)의 개수를 카운팅하여, 일정한 방위각 간격마다광신호를 측정할 수 있도록 DAQ 보드 입력용 트리거(trigger) 신호를 생성하는 프로그램을 FPGA 보드에 이식하였다.

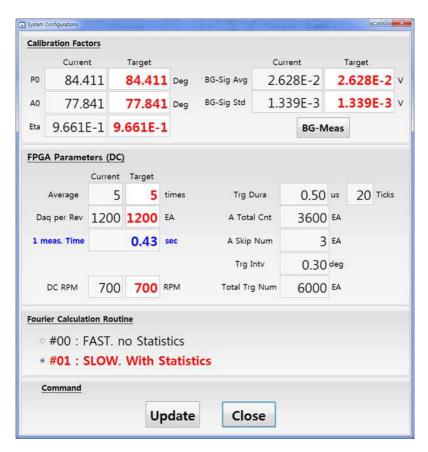


Fig. 3-22 System configurations window of ellipsometer S/W



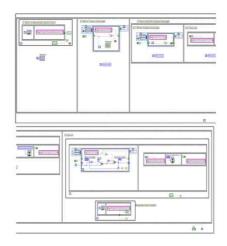


Fig. 3-23 FPGA program for trigger generation to synchronize measurement of rotating analyzer and detector

## 3.2.3.3 Show Signal

Show Signal 창은 초기구동 팝업창의 Show sig 버튼을 활성화하였을 때 팝업 되는 창으로, 실시간으로 광검출기에 입사된 빛의 세기를 모니터링 하는 창이다. Show Signal 창은 고정편광자의 각도 및 Goniometer의 가변암의 각도를 제어 할 수 있다. 주로 Show Signal 창은 시료 장착 후 광축 정렬 상태 및 타원편광측정기의 작동 점검에 사용된다.



Fig. 3-24 Monitoring window of ellipsometer S/W





#### 3.2.3.4 Measure

Measure 창은 초기구동 팝업창의 measure 버튼을 활성화하였을 때 팝업되는 창으로, 타원편광측정 상수  $(\Psi,\ \Delta)$ 를 실시간으로 측정하는 창이다. Measure 창의 구성은 고 정편광자와 Goniometer 제어 테이블, 파일 저장 테이블, 상태확인창, 밸브 제어 테이블과 실시간으로 측정되는 타원편광측정각  $(\Psi,\ \Delta)$  및 빛의 세기를 확인할 수 있는 테이블로 구성되어 있다.

고정편광자와 Goniometer 제어 테이블은 고정편광자의 방위각과 AOI의 방위각을 제어할 수 있으며, p - 편광 NRC의 방위각을 찾을 수 있도록 방위각을 일정 간격 (interval)으로 모터를 회전 할 수 있도록 프로그래밍 하였다. 또한 밸브 제어 테이블은 사용자가 원하는 시간에 밸브를 회전하여 시료 용액을 주입할 수 있도록 구현되었다.

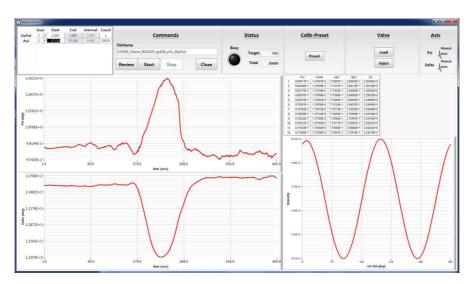


Fig. 3-25  $(\Psi, \Delta)$  Measurement window of ellipsometer S/W





## 3.2.4 교정시스템

본 연구의 타원편광측정기는 바이오물질의 접합동특성을 측정하기 위하여 높은 고정 밀도 수준의 신뢰성을 확보하여야 하며, 질병진단 유/무의 판단에 있어 동일 조건에서 의 정량 평가가 수반되어야 한다. 개발된 타원편광측정기는 자체 교정 시스템을 개발 하여 측정 시 발생 할 수 있는 오차를 주기적으로 교정하여 SiO<sub>2</sub> 시험편과 바이오 박 막의 동특성 반응을 보다 정밀하고 정확하게 측정할 수 있도록 신뢰성을 향상시켰다 (27,28)

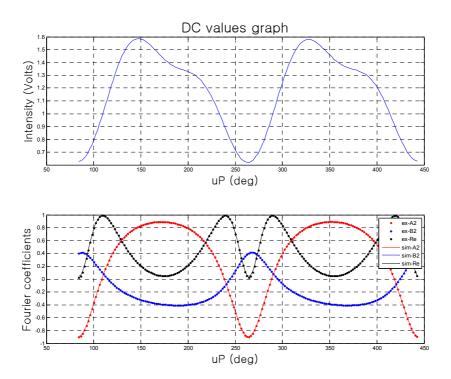
#### 3.2.4.1 자체 교정시스템

자체 교정시스템은 인증  $SiO_2$  실리콘 웨이퍼를 측정하고, 이를 측정값과 이론모델식을 비교하여 보정값(Calibration factor)을 적용하는 시스템을 채택하였다. 인증  $SiO_2$  실리콘 웨이퍼(시험성적서 : 1701-00633-001, KRISS)는 한국표준과학연구원의 타원편 광두께측정기(VUV-VASE ellipsometer, Wollam co.)를 이용하여 두께를 측정하고, 이를 Wollam 사의 WVASE 이론 모델식  $(SiO_2\_jaw(1))/(Si\_jaw(0))$ 을 통하여  $(\Psi, \Delta)$  값을확인하였다.

측정결과, SiO<sub>2</sub> 박막웨이퍼의 두께는  $440.0\pm14$  Å이며,  $(\Psi, \Delta)$ 값은 (24.771, 96.13)으로 측정되었다. Fig. 3-26은 개발된 타원편광측정기를 이용하여 SiO<sub>2</sub> 박막웨이퍼를 측정 한 후, 측정값을 이론모델식과 피팅(fitting)하여 보정값을 분석한 결과를 나타낸다. Fig. 3-26의 그래프는 측정된 DC 값과 앞서 말한 실험값과 이론값을 피팅한 결과를 나타내며, 측정 결과  $(\Psi, \Delta)$ 값은 (24.958401, 96.120660)으로 측정되었다. 이때, 보정값 (P0, A0, Eta) 은 (84.505707, 78.012936, 0.977593)이며 이는 타원측정상수의 보정계수를 의미한다. 이 보정값은 Fig. 3-22에 언급한 바와 같이  $(Calibration\ factor)$  테이블에 업데이트하여 주기적으로 교정을 할 수 있다. 분석 결과, 개발된 타원편광측정기는 상용장비 $(VUV-VASE\ ellipsometer)$ 와 비교하였을 때 $(\Psi, \Delta)$ 값이 각각 0.8%, 0.01% 이내로 고정밀도의 수준을 확보하였다.









유무를 판단할 수 있다. Fig. 3-27과 Table 3-3은 타원편광측정기의 광축 정렬 후 측정된 신호를 바탕으로 각각 측정평균 (1, 10회)에 대한 교정 결과를 나타낸다.

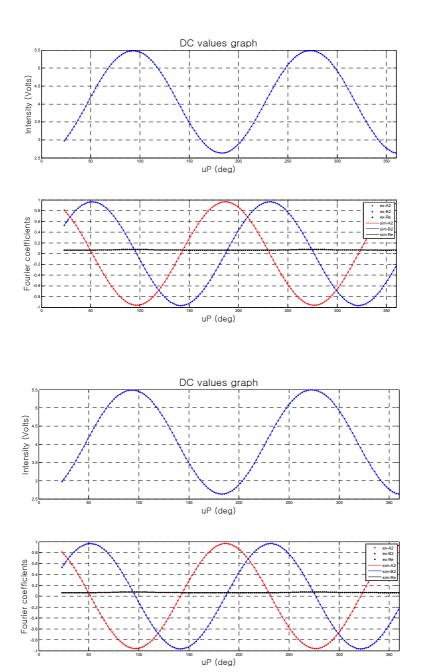
Table 3-3의 교정값을 적용하여 타원편광측정기의 Config 옵션을 업데이트 후, 측정된  $(\Psi, \Delta)$ 값은 Fig. 3-27과 같이 측정평균 1회  $(\Psi=45.0661, \Delta=2.5362)$ , 측정평균 10회  $(\Psi=45.0657, \Delta=2.5133)$ 로 광축정렬이 잘 됨을 보여준다. 측정된 타원편광측정각  $(\Psi, \Delta)$ 의  $\Delta$  값이 약  $2.5^\circ$  의 오차가 발생하는 이유는 단파장 그린 레이저의 파장과 위상지연기(compensator)의 광학 부품 오차로 판단된다. 하지만 본 논문의 타원편광측정기의 측정 조건인 NRC 위치에서는 바이오 레이어의 두께 증가에 따라  $\Psi$  변화는 선형적으로 증가하나,  $\Delta$ 의 변화는 없기 때문에 질병진단의 유/무 판단및 바이오 접합동특성 평가에는 지배적인 영향을 주지 않는다.

Table 3-3 Calibration factor of straight-through condition

14	Calibration factor and $(\Psi,\ \Delta)$		
Item	measure-average (1)	measure-average (10)	
PO	10.732780	10.548902	
AO	4.166958	3.982897	
Eta	0.964377	0.964358	
$\Psi$	45.066138	45.065725	
$\it \Delta$	2.5362	2.5133	











# 3.3 실험방법

# 3.3.1 실험장치 신뢰성 검증

### 3.3.1.1 측정정밀도

타원편광측정기를 이용하여 질병진단용 시험편의 항원·항체 반응을 측정하기 위해서는 Å 이하 수준의 측정정밀도를 확보하여야 한다. 따라서 개발된 타원편광측정기의 측정정밀도는 질병진단용 시험편에 PBS 버퍼 주입 동안 실시간으로 측정되는 ✔ 의최대·최소값의 차를 통하여 분석하였다. Fig. 3-28은 실험 모식도를 나타내며, 2도경사진 센서칩구조에 질병진단용 시험편을 고정하고 PBS 버퍼 용액이 주입되는 동안시험편에서 반사된 빛을 측정한 결과를 나타낸다.

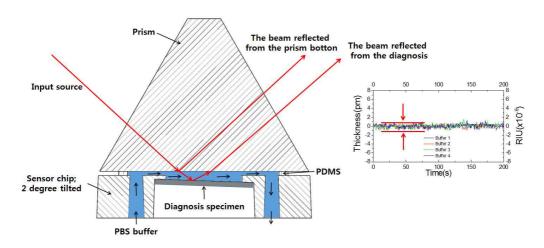


Fig. 3-28 Schematics of measurement precision test





### 3.3.1.2 측정온도 안정성

널리 알려진 바와 같이 굴절률(refractive index)은 온도 변화에 매우 민감하기 때문에 버퍼 용액의 굴절률의 변화는 타원편광측정각  $\Delta$ 에 영향을 끼치게 된다. 버퍼 용액의 굴절률이 변화하게 되면 본 논문에서 제안한 타원편광측정 조건인 NRC가 바뀌게되므로 굴절률로 인한 에러가 타원편광측정각  $\Psi$ 에 노이즈를 수반하게 된다. 하지만,  $(\Psi, \Delta)$  는 서로 비례하여 변화하는 관계를 만족하므로 온도차로 인한 노이즈에 대하여  $\Psi$  신호를 보정할 수 있다. Fig. 3-29은 측정온도 안정성 평가 방법의 모식도를 나타내며, 시험편을 기준으로 전후의 온도차에 대한 측정 정밀도를 확인함으로써 측정온도에 대한 안정성을 평가하였다.

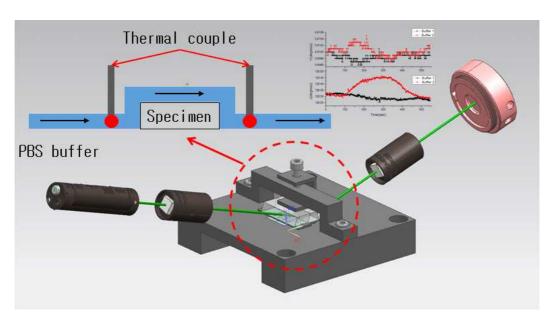


Fig. 3-29 Schematics of stability test by temperature difference



## 3.3.1.3 고정편광자

고정편광자는 중공형 스텝 모터에 편광기를 고정하여 제작하였다. 중공형 스텝모터는 18,000 step에 1 회전하는 중공형 액츄에이터(hollow rotary actuator) 타입이며, x100 체배 마이크로 스텝핑 콘트롤러/드라이버를 적용하여 최종 구동 분해능은 0.002 degree/step을 구현하였다. 고감도 타원편광측정상수를 구현하기 위해 고정편광자 스텝모터의 분해능은 성능평가 실험을 통하여 적합성을 확인하였다. 스텝 모터 성능평가는 누적 재현성, 양방향 재현성, 홈 위치 재현성 3가지 실험을 통해 평가하였다. Fig. 3-30은 성능평가 3가지 재현성 실험을 위한 실험 장치 모식도 및 장치 구성을 나타낸다.

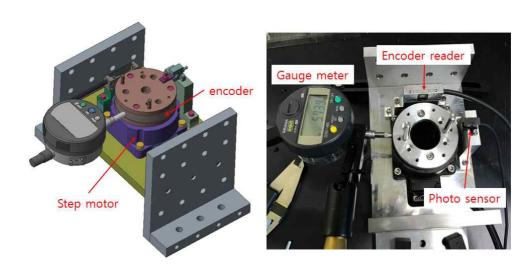


Fig. 3-30 Configuration of step motor test component

#### (1) 누적 재현성 실험

누적 재현성 실험은 Fig. 3-30과 같이 엔코더가 설치된 스텝 모터를 한 방향으로 30도 간격으로 10회 회전 (0도, 30도, 60도 ··· 270도, 300도) 하면서, 게이지미터(Gauge meter)와 엔코더 리더기(encoder reader)를 통하여 측정된 펄스(pulse) 신호를 각도로 환산하여 비교·검증하였다.





#### (2) 양방향 재현성 실험

양방향 재현성 실험은 Fig. 3-30과 같이 엔코더가 설치된 스텝 모터를 +/- 방향으로 임의의 각도로 양방향으로 회전하면서, 게이지 미터와 엔코더를 이용하여 데이터를 측정하였다. 스텝 모터의 포지셔닝 순서는 (+45도 → -45도) → (+90도 → -90도) → (+135도 → -135도)와 같이 각각 45도, 90도, 135도 양방향 회전 후 원점으로 복귀한다.

#### (3) 홈 위치 재현성 실험

타원편광측정기의 고정편광자는 장비의 전원이 off되거나 편광자의 각도를 항상 정해진 위치로 설정할 수 있도록 홈 위치를 설정할 수 있도록 포토 센서(photo sensor)를 설치하였다. 홈 위치 재현성 실험은 Fig. 3-30과 같이 설치된 포토 센서(photo sensor)를 이용하여 설정된 홈 위치로 10회 반복 회전하면서, 게이지 미터와 엔코더를 이용하여 데이터를 측정하였다.

#### 3.3.1.4 회전검광자

회전검광자는 중공형 DC 모터와 이의 중공축에 편광자를 설치하여 제작하였다. 타원 편광측정기 측정 중에는 회전검광자가 항상 200 ~ 2000 RPM의 속도로 회전하기 때문에속도 리플(ripple)이 최소가 될 수 있도록 velocity-mode 게인을 튜닝하였다. 회전검광자의 close-loop 제어를 위하여 DC 모터에 엔코더 및 Hall 센서를 내장하였으며, 타원편광측정상수의 측정 동안 엔코더의 Z상과 A상의 사각파 및 FPGA 보드를 이용하여광검출기의 측정 주기(Fig.3-31)를 동기화 시켰다.

DC 모터의 속도 리플 평가는 교정된 신호발생기(function generator)에서 가상의 A-phase 사각파와 DC 모터의 회전 속도 [50(0), 100(1), 250(2), 500(3), 750(4), 1000(5), 1250(6), 1500(7), 1750(8)] RPM로 구동된 회전검광자의 엔코더 신호를 FPGA 프로그램을 통해 계산된 RPM을 비교 평가하였다.





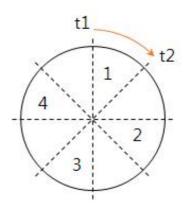


Fig. 3-31 time difference of DC motor positioning

#### 3.3.1.5 광검출기

광검출기는 실리콘 디텍터를 앰프에 연결하여 디텍터를 앰프에 연결하여 0 ~ 10 V 의 전압 시그널로 변환하여 DAQ(data acquisition) 보드를 이용하여 광세기를 측정하였다. 실리콘 디텍터용 앰프는 Thorlabs 사의 제품과 Hamamatsu 사의 제품을 후보군으로 구매하여 각각의 성능 평가를 거쳐 성능이 우수한 제품을 선택하여 단파장 타원편 광측정기 제작에 이용하였다. 또한 전자파 차폐 필요 유무를 확인하기 위해 BNC 케이블에 알루미늄 호일을 이용한 차폐 여부에 따른 S/N ratio를 측정하여 전자파 차폐 여부를 결정하였다.





## 3.3.2 박막 두께 측정

실험방법은 공기 중에서 M2000D를 이용하여 표준시험편 SiO<sub>2</sub> 박막을 Woolam사의 WWASE 프로그램을 이용하여 측정한 \(\varphi\) 값과 본 연구의 타원편광측정기를 이용하여 측정한 \(\varphi\) 값을 비교하였다. 또한 본 논문의 목표인 질병진단이 가능한 타원편광측정기는 PBS 용액을 버퍼 용액을 사용하며 질병진단용 시험편의 항원·항체 동특성 측정을하므로, 질병진단용 시험편 위에 완충용액이 있는 경우에도 공기 중에서 측정한 타원편광측정기과 같이 고수준의 신뢰도가 확보되어야 한다. 실험 방법은 타원편광측정기를 이용하여 SiO<sub>2</sub> 박막 표준시험편 2, 5 nm 위에 완충 용액 PBS가 흐르는 동안 타원편광측정각 \(\varphi\) 를 측정하고 이를 M2000D로 측정한 두께값을 이용하여 이론 모델식 (Ambient : PBS(2))/(SiO<sub>2</sub>(1))/(Si(0))을 바탕으로 환산된 \(\varphi\) 값을 비교하였다. Photo. 3-4는 공기 및 PBS 버퍼용액 상태에서의 측정 사진을 나타낸다.

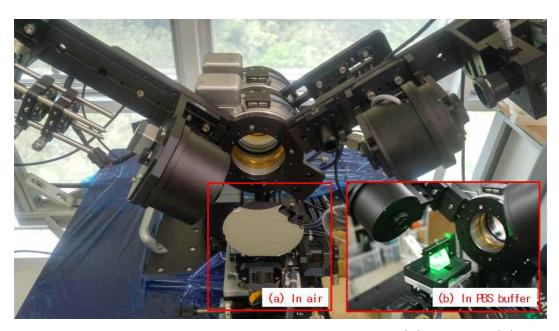


Photo. 3-4 Measurement of SiO2 standard specimen in (a) air and (b) PBS buffer



# 3.3.3 바이오 접합 두께 측정

바이오 박막 두께 측정 타원편광측정기의 구성은 Fig. 3-32와 같다. 타원편광측정기의 구성은 2도 경사진 구조 센서칩과 질병진단용 시험편에 용액을 주입할 수 있도록실린지 펌프(70-2002, Harvard Co.)와 밸브(MXP9900, IDEX)로 구성하였다. 실리진 펌프는 낮은 유속(≤ μl/min)에서도 고정밀(accuracy : ±0.35%)하고, 연속적인 사용(펄스가 발생하지 않음)이 가능한 펌프를 사용하였다. 또한 사용된 밸브는 2-Position, 6-port PEEK 타입의 모터 구동 밸브이며, USB 통신으로 타원편광측정기 소프트웨어를통해 제어가 가능하도록 하였다.

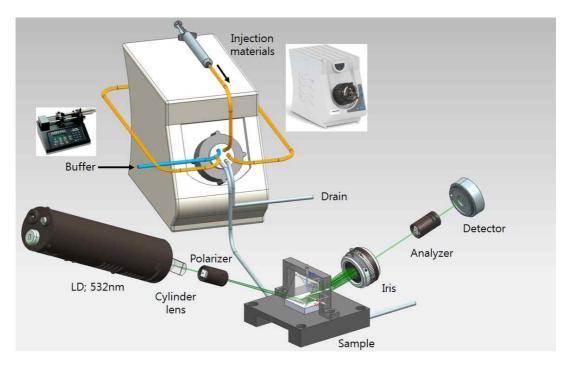


Fig. 3-32 Configuration of bio-material layer thickness measurement





질병진단용 시험편의 항원·항체 접합동특성 측정은 Fig. 56과 같이 두 가지 타입으로 실험을 하였다. Fig. 3-33(a)는 Dextran layer가 형성된 실리콘칩을 개발된 타원편 광측정기의 유로 및 밸브시스템을 통하여 항체를 고정한 후, 항원을 주입하여 동특성을 측정하는 것을 나타낸다. Fig. 3-33(b)은 질병진단용 시험편의 상용화, 편리성 및원활한 운용을 고려하여 외부에서 주요 바이오 인자를 실리콘칩에 고정 한 후, 항체가결합된 실리콘칩을 타원편광측정기에 샘플부에 장착한 후 항원을 주입하여 동특성을 측정하는 것을 나타낸다.

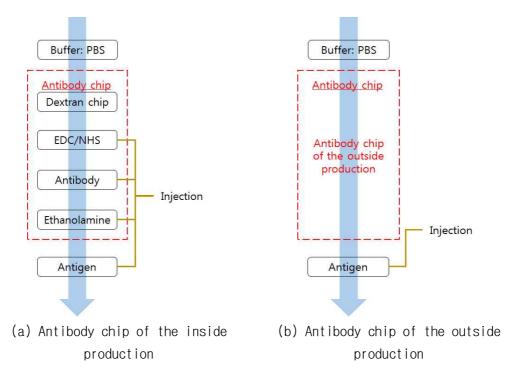


Fig. 3-33 Method for measuring the thickness of bio-layer





# 제 4 장 실험결과 및 분석

# 4.1 실험장치 신뢰성 평가 결과

# 4.1.1 측정정밀도

Fig. 4-1은 PBS 버퍼 상태에서 질병진단용 시험편(myoglobin antibody chip)의 바이오 박막 두께를 실시간으로 측정한 결과를 나타낸다. 측정 결과, 최대·최소값의 차는약  $0.6\times10^{-3}$  deg 로 높은 수준의 측정 정밀도(M2000D 측정 정밀도,  $1\times10^{-2}$ )를 확보하였다. 또한 Fig. 4-1의 RIU(refractive index unit) 단위는 국내·외 바이오 관련연구 및 의료 장비로 널리 활용되고 있는 SPR(surface plasmon resonance) 장비에서 사용되는 단위로 본 논문에서 제안한 타원편광측정각  $\Psi$ 와 비교하기 위하여 적용되었다. RIU는 타원편광측정기로 측정한 두께와 비교하였을 때, 1~pm 두께는 1~RIU와 대응된다. 그러므로 타원편광측정각  $\Psi$ 를 분석한 시험편의 두께 측정정밀도는 약 $3\times10^{-6}~nm$  수준의 고정밀도(GE Healthcare, USA, SPR 두께 측정정밀도  $5\times10^{-6}~nm$ )를 확보하였다.





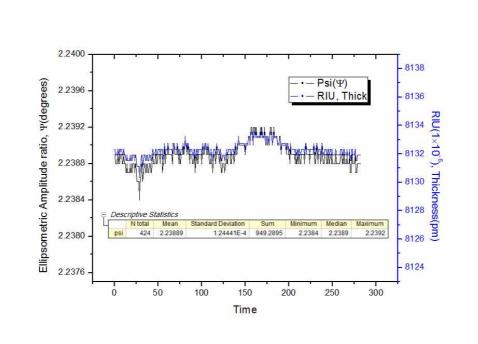


Fig. 4-1 Measurement precision of ellipsometry angle  $\Psi$ 

### 4.1.2 측정온도 안정성

Fig. 4-2는 타원편광측정기의 버퍼 용액의 온도차에 따른  $(\Psi, \Delta)$  신호 변화를 나타낸다. 측정 결과, 온도차에 의하여 굴절률이 변화되고 이는  $\Delta$  값의 노이즈를 발생시켜  $\Psi$  값에도 영향을 끼치는 것을 확인할 수 있으며, 시간이 흐름에 따라 온도차가일정해지면 노이즈가 감소함을 알 수 있다.

본 논문에서 제안한 타원편광측정기는 항온·항습실에서 측정하여 온도차에 따른 노이즈를 효과적으로 제거하였다.



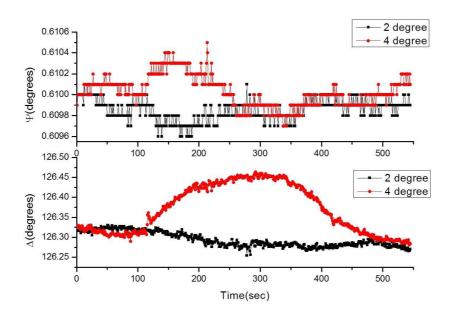


Fig. 4-2 Thermal noise; black and red line represents SIS signal for 2 degree and 4 degree temperature difference between inside and outside of measurement chamber, respectively.

# 4.1.3 고정편광자

회전검광자형 타원편광측정기는 측정 원리상 이를 구성하고 있는 편광자의 방위각과 광검출기를 통해 측정되는 빛의 세기에 의해 타원편광측정상수가 계산되므로, 편광자 의 정확한 방위각 결정은 측정오차에 직접적인 영향을 끼친다. 따라서 편광자의 방위 각을 결정하는 모터는 고 신뢰성이 요구된다.

스텝 모터의 성능평가 결과는 모터 1 스텝이 2 mdeg이므로 3가지 재현성 실험을 바탕으로 약 2 스텝 이내에서 위치 정확도를 확인 할 수 있었다. 또한 표준편차는 1% 이내의 성능을 알 수 있다. 본 논문에서 제안한 타원편광측정기의 고정편광자의 회전각도 공차는 약 3/1000도로 방위각을 제어할 수 있다.

#### 4.1.3.1 누적 재현성 실험

Fig. 4-3은 스텝 모터의 회전속도(rpm) 및 각 회전 간 주기(time delay, sec)에 따





른 게이지미터의 측정값(gauge value or real value)과 엔코더의 측정값(target value)을 비교 결과를 나타낸다. 측정 결과, 한 방향으로 일정 각도로 반복 회전 시최소/최대치의 차(peak-to-peak value)는 약 30 mdeg 이하로 측정되었으며, 표준편차 (standard deviation)은 1 mdeg 이하로 성능을 확인 할 수 있었다.

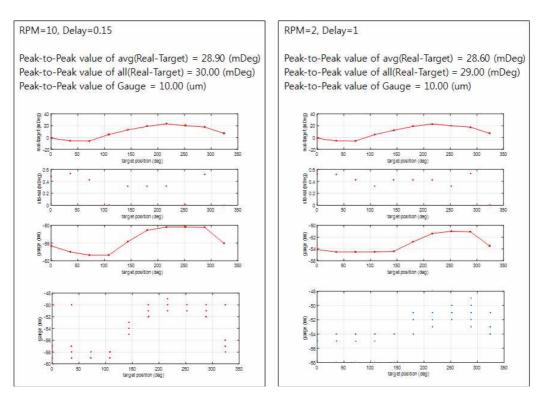


Fig. 4-3 Repeatability test result of accumulation in one direction





### 4.1.3.2 양방향 재현성 실험

측정 결과는 Fig. 4-4와 같으며, 양방향 위치에 따른 최대차(maximum difference)는 약 20 mdeg이며, 표준편차는 1 mdeg 이내로 성능을 확인하였다.

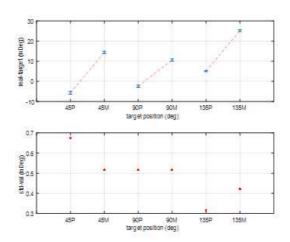


Fig. 4-4 Repeatability test result of plus/minus directional positioning

### 4.1.3.3 홈 위치 재현성

홈위치 재현성 측정 결과 반복 성능 정밀도는 약 13 mdeg로 측정되었다.

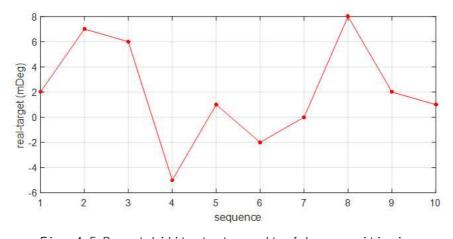


Fig. 4-5 Repeatability test result of home positioning



## 4.1.4 회전검광자

Fig. 4-6은 DC 모터 위치에 따른 시간차를 나타내며, Fig. 44는 DC 모터 속도 리플 평가 결과를 나타낸다. DC 모터 성능평과 결과는 회전검광자가 250(2) RPM 이상으로 회전하는 경우 velocity ripple 표준편차 값이 약 1% 이내, velocity ripple error는 0.1% 이내로 높은 안정성을 확인하였다.

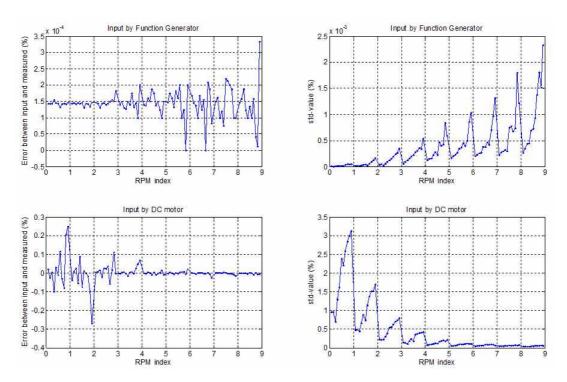


Fig. 4-6 Velocity ripple result of input by function generator and DC motor





# 4.1.3 광검출기

Fig. 4-7의 측정결과는 Thorlabs 사 제품의 앰프를 이용하고, bias 전압을 가하지 않은 상태가 S/N ratio가 가장 우수하였으며, 전자파 차폐 유무는 제작된 타원측정기 시스템에서는 S/N ratio 향상에 큰 영향을 주지 않음을 알 수 있다.

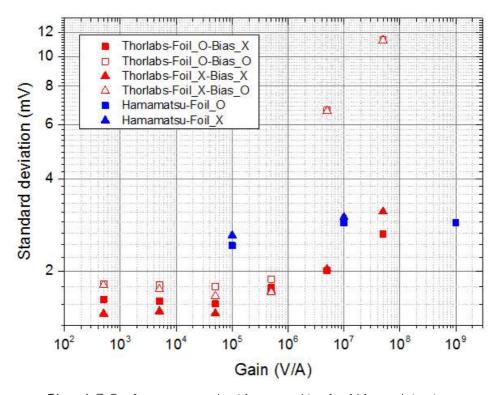


Fig. 4-7 Performance evaluation result of silicon detector





# 4.2 SiO<sub>2</sub> 표준시험편 측정 결과

Fig. 4-8은 SiO<sub>2</sub> 표준시험편의 측정 결과 그래프를 나타내며, Table 4-1은 측정 결과 데이터를 나타낸다. 측정 결과, 공기 중에서의 표준시험편의 상용장비 대비 타원편 광측정각 Ψ의 측정 결과는 약 0.0001% 이내로 매우 정확함을 확인하였다. 이론 Ψ 값은 제조사에서 제공한 두께 2, 13, 50 nm 정보를 이용하여 Ψ값을 환산하였으며, 상용장비를 이용하여 측정한 결과와 비교하면 그 오차 범위는 약 0.01% 이내로 본 논문에서 개발된 타원편광측정기에 비해 상대적으로 큰 것으로 확인되었다.

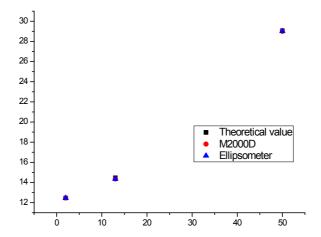
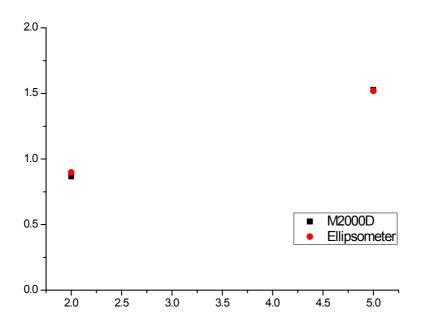




Fig. 4-9과 Table 4-2는 PBS 완충 용액에서의 측정된 ♥ 비교를 나타낸다. 측정결과 완충 용액에서의 표준시험편의 상용장비 대비 타원편광측정각 ♥의 측정 결과는 약 3.5% 이내로 일치함을 확인하였다.



 - 77 -	



# 4.3 질병진단용 시험편 측정 결과

# 4.3.1 심근경색 진단시험편

심근경색(myocardial infarction)은 심장의 혈관이 막혀 괴사되어 생기는 질환으로 사망률이 매우 높은 질병으로 분류되어 있다. 미국 심장협회에 따르면 발병 후 조기진단이 임상학적으로 매우 중요하다고 보고하였으며, 심근경색 자각 증상 이후 2시간이내에 응급조치가 필수이며 빠른 조치가 취해지지 않을 경우 사망률이 기하급수적으로 증가하는 것으로 보고되었다. 임상학적 심근경색을 유발하는 주요 바이오마커는 cTnl(troponin I), CK-MB(creatine kinase MB), myoglobin이며, 진단 기준 농도는 각각 0.5 ng/ml, 5 ng/ml, 80 ng/ml 이다<sup>(40~45)</sup>.

본 장에서는 본 장에서는 타원편광측정기를 이용하여 심근경색 주요 바이오마커의 항원·항체 시료를 측정하고 분석하였다. 심근경색 항체칩은 dextran 실리콘칩을 EDC/NHS(0.4 M EDC + 0.1 M NHS)를 이용하여 활성화시킨 후, 심근경색 항체(PBS 1ml + (cTnI/CK-MB/myoglobin) antibody  $25\mu g/ml$ )를 고정하였다. 제작한 심근경색 항체칩에 심근경색 바이오마커 항원을 주입하여 항원·항체 접합 특성을 측정하였다. Fig. 4-10은 myoglobin 항원·항체 동특성 실험의 전체 시퀀스를 나타낸다.



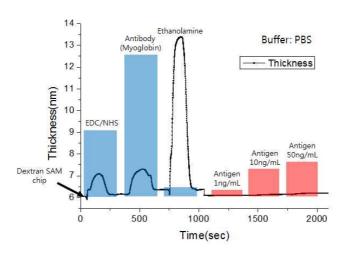


Fig. 4-10 Whole sequence of myoglobin antigen-antibody reaction

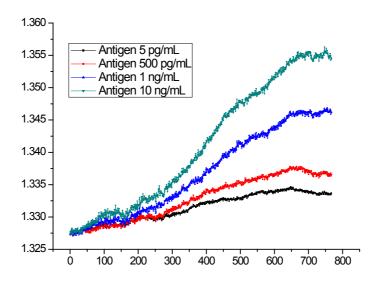
#### 4.3.1.1 cTnl

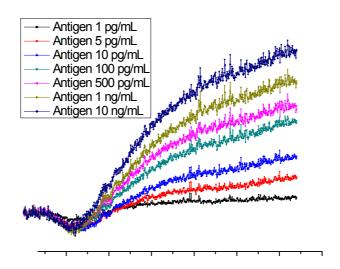
cTnl는 CK-MB 바이오마커보다 심장에 특이적인 인자(다른 장기에는 없는 단백질)로, 아주 미세한 심장의 손상에도 혈액 내 cTnl 가 상승하는 특징이 있으며, 또한 심근경색의 예후에도 관련성을 보이기 때문에 심근경색증에 있어 가장 중요한 인자이다. 특히 cTnl는 심근 손상이 발생한 초기부터 혈중에 생기기 때문에 심근경색 조기진단 지표로 매우 중요하다.

Fig. 4-11는 타원편광측정기를 이용하여 cTnl 바이오마커의 항원·항체 반응 결과를 나타낸다. Fig. 4-11(b)와 같이 10% 혈청을 사용한 경우, 혈청의 점성에 의해 미세 유로 및 프리즘에 혈청성분이 증착되고 혈액 내 단백질로 인한 비특이적 반응으로 광원의 광산란이 발생하여 약 2배 정도 정밀도가 저하됨을 알 수 있다. 측정결과, cTnl 바이오마커의 경우 진단기준 농도  $500\ pg/ml$  보다 약  $1/100\$ 배정도 낮은 초저농도에서도 고감도 측정이 가능함을 알 수 있었으며 10% 희석된 혈청을 사용하더라도 cTnl 바이오마커를 검출함을 알 수 있다.











#### 4.3.1.2 CK-MB

CK-MB는 심근경색이 아닌 다른 요인에 의해서 혈액 내 증가할 수 있기 때문에 심근 경색에 매우 정확한 검사 바이오마커는 아니지만, 주로 급성심근경색의 조기진단 및 조기치료를 위해 유용한 검사 바이오마커이다.

CK-MB 바이오마커의 진단기준 농도는 5 ng/ml 으로 cTnl 바이오마커의 진단 기준보다 약 10배 높다. cTnl 바이오마커 항원·항체 실험 결과를 통하여 저농도의 바이오물질의 접합특성을 측정할 수 있음을 확인하였기 때문에, CK-MB 바이오마커 측정 실험은 진단 기준 농도의 약 100배 이하의 저농도 실험을 진행하였다. 또한 혈청을 20% 이상으로 희석하여 비특이적 반응이 상대적으로 더 높은 조건을 형성하였다. Fig. 4-12는 타원편광측정기를 이용하여 CK-MB 바이오마커의 항원·항체 반응 결과를 나타낸다. Fig. 4-12와 같이 20% 혈청을 사용하였음에도 불구하고 약 100배 이하의 저농도에서도항원·항체 결합을 측정 가능함을 확인하였다.

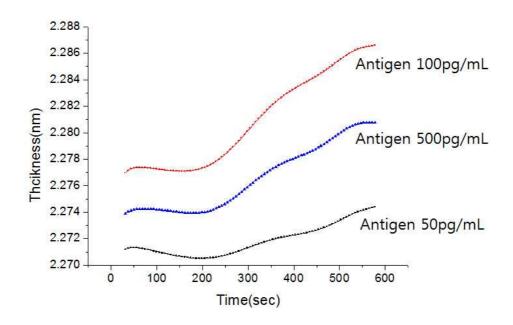


Fig. 4-12 Antigen- antibody reaction result of CK-MB in 20% serum buffer





## 4.3.1.3 Myoglobin

Myoglobin은 심근경색 진단에 있어 가장 먼저 이용되는 생물학적 바이오마커이기 때문에 주로 급성심근경색의 주요 바이오마커로 사용된다. 하지만 Myoglobin 은 다른 요인(말기신부전증, 급성간염질환, 심한 운동 등)에 의해서도 나타나기 때문에 일반적으로 cTnl, CK-MB의 바이오마커와 함께 사용된다.

언급한 바와 같이, Myoglobin 바이오마커는 초기 진단에 사용되는 바이오마커이므로 미세유로 시스템을 이용하여 항체를 고정화한 실리콘칩과 외부에서 항체를 고정화한 실리콘칩을 PBS 버퍼용액에서 측정하였다. Myoglobin 항원·항체 측정 실험은 진단기 준농도(80 ng/ml) 보다 적은 농도에서 분자접합특성을 측정하였다. Table 4-3은 제조 공정에 따른 Myoglobin의 항원·항체 접합 결과를 나타내며, Fig. 4-13과 Fig. 4-14는 측정 결과 그래프를 나타낸다. 측정 결과, 미세유로 시스템을 통하여 고정화환 Myoglobin의 항체칩보다 외부에서 제작한 항체칩이 정밀도 및 측정 안정성이 높음을확인하였다. 이는 실린지 펌프 및 밸브시스템을 이용하여 Dextran SAM 실리콘칩에 Myoglobin 바이오마커를 흘려주기 때문에 기계구조물의 온·습도 및 접합 반응 조건이 안정하지 않은 영향이 클 것으로 판단된다. 하지만 두 공정에 따른 Myoglobin 항원·항체 반응은 기준농도의 약 1/80 배정도에서도 측정 감도가 우수함을 확인하였다.

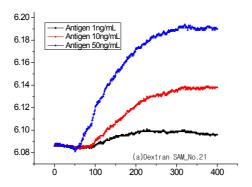


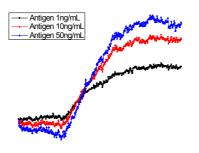


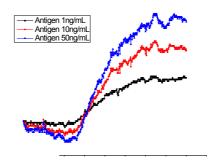
Table 4-3 Antigen-antibody reaction result of Myoglobin in PBS buffer (unit:  $\Delta\Psi$ )

No.	Type	EDC/NHS	Antibody	Ethanolamine	Antigen concentration $(ng/ml)$		
	71	·			1	10	50
27	antibody chip by fluidics	0.0631	0.1090	0.0791	-	0.0065	0.0088
21		0.0249	0.0534	0.0015	0.0025	0.0103	0.0131
69		0.0229	0.1149	-0.0017	0.0190	0.0112	0.0052
70	system	0.0340	0.0982	0.0172	0.0069	0.0047	0.0054
71		0.0154	0.0537	-0.0010	0.0020	-0.0032	0.0011
32					0.0056	0.0051	0.0064
34					0.0020	0.0025	0.0114
40	antibody				0.0033	0.0018	0.0018
46					0.0045	0.0034	0.0023
52					0.0020	-0.0020	-0.0002
53					-0.0005	-0.0001	0.0012
76					0.0085	0.0026	_
143	external				0.0183	0.0183	0.0199
140	binding				0.0134	0.0034	0.0068
149					0.0045	0.0043	0.0068
150					0.0096	0.0086	-
170					0.0183	0.0025	0.0155
44					0.0210	_	_
45					0.0163	0.0035	_

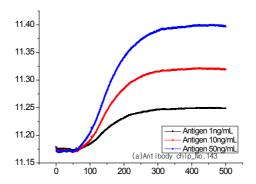


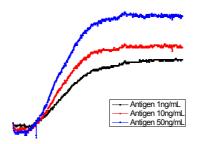


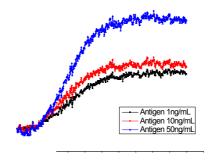














#### 4.3.1.4 심근경색 진단시험편 항원·항체 반응 교정 곡선

심근경색 진단은 심근경색 바이오마커의 항원·항체 반응 측정을 바탕으로 교정 곡선을 모델링 하여 판단 기준을 확립하였다. Fig. 4-15은 앞서 측정한 결과를 바탕으로 심근경색 바이오마커의 저농도의 항원 농도에 따른 그래프를 나타내며, 항원 농도가 0인 경우(항원이 주입되기 전)의 측정 데이터와 같이 표현하였다.

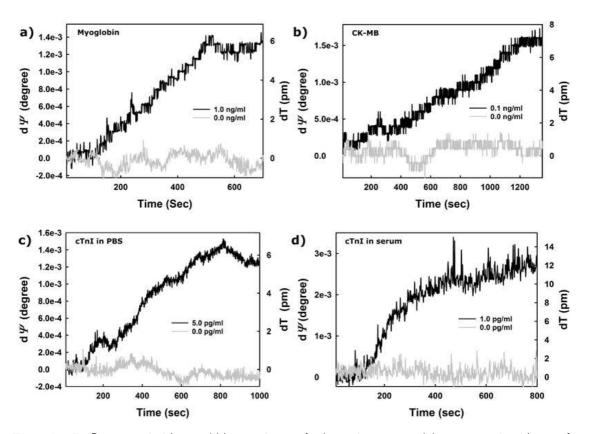


Fig. 4-15 Representative ellipsometer of lowest measurable concentration of a) Myoglobin, b) CK-MB, c) cTnl in PBS buffer, and d) cTnl in 10% human serum

Fig. 4-16은 각각 심근경색 바이오마커의 반복 측정 10번에 대한 교정 로그 함수 곡선을 의미하며, 항원의 농도가 증가할수록 항원·항체 반응은 포화상태로 수렴된다. 측정 결과 저농도에서의 심근경색 항원·항체 측정 표준 편차는 Myoglobin : 土5%,





CK-MB :  $\pm 8\%$ , cTnI :  $\pm 10$  ~ 12%로 측정되었다. 따라서, 심근경색 진단은 교정 곡선을 이용하여 심근경색 바이오마커의 항원·항체 접합에 따른 혈청 내 항원의 농도를 예측할 수 있다 $^{(51)}$ .

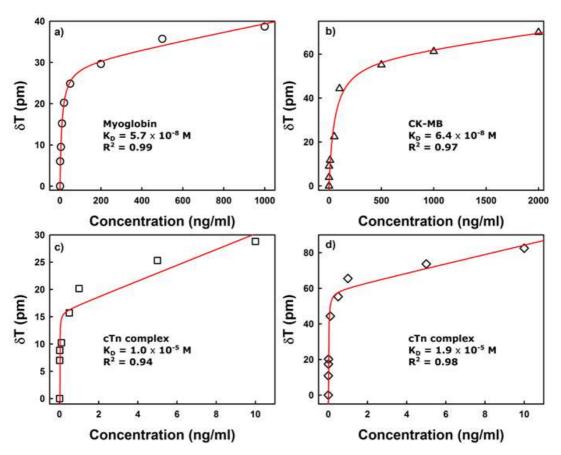


Fig. 4-16 Calibration plot of ellipsometer for a) Myoglobin, b) CK-MB, c) cTnl in PBS buffer, and d) cTnl in 10% human serum



## 4.3.2 B형간염 진단시험편

B형 간염은 DNA 바이러스로, 비경구로 혈액을 통한 접촉 전염을 통해 발생된다. 일 반적으로 HBV는 성인에서 급성 간염을 일으킬 수 있으며, 출생 전후기 (perinatal) 감 염으로 만성 B형 간염을 일으키는 경우가 많다. HBV 진단 주요 인자는 환자의 혈청에 서 검출되는 B형 간염 표면 항원(HBsAg, hepatitis B surface antigen) 및 B형 간염 e 항원(HBeAg, hepatitis B e antigen)이다. 특히 HBsAg는 B형 감염을 진단하는 가장 중 요한 단백질로 분류된다<sup>(46-49)</sup>.

#### 4.3.2.1 HBsAg

본 장에서는 타원편광측정기를 이용하여 HBV의 바이오마커인 HBsAg의 항원·항체 시료를 측정하고 분석하였다. HBsAg 항체칩은 dextran 실리콘칩을 EDC/NHS(0.4 M EDC + 0.1 M NHS)를 이용하여 활성화시킨 후, HBsAg 항체(PBS 1ml + HBsAg antibody  $25 \mu g/ml$ )를 고정하였다. Fig. 68은 AFM(atomic force microscope)를 이용하여 측정한 dextran 실리콘칩과 HBsAg 항체가 결합된 실리콘칩의 표면 균질도를 나타낸다. Fig. 4-17과 같이 HBsAg 항체칩은 dextran 실리콘칩의 표면과 같이 응집(agglomerate) 현상이 발생하지 않고, 항체 레이어가 형성되었음을 알 수 있다.

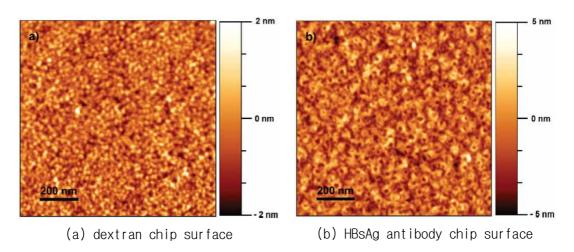


Fig. 4-17 Uniformity of dextran and antibody layer by AFM



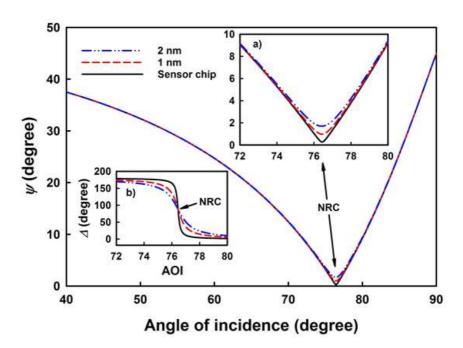


Fig. 4-18 NRC region of HBsAg SAMs

Fig. 4-18은 HBsAg의  $\Psi$ 의 변화는 매우 민감하고  $\Delta$ 의 변화는 없는 p-편광 무반사 NRC를 나타낸다. HBsAg의 NRC에서는 바이오 박막 두께가 증가함에 따라  $\Psi$  값이 선형적으로 증가한다. 파장 532 nm 광원에 대한 두께와  $\Psi$ 값의 관계식은 eq (4-1)과 같이 표현할 수 있다.

$$dT = \frac{1000}{0.2265} \times d\Psi \quad (pm) \tag{4-1}$$

HBsAg 항원·항체 동특성 실험은 버퍼 용액을 PBS와 10% 혈청(PBS[90%] + 혈청[10%])을 사용하여 각각의 버퍼에 따라 실험을 진행하였으며, 항원은 진단 기준 농도 5 pg/ml을 주입하였다. Fig. 4-19는 버퍼 용액에 따른 HBsAg 항원·항체 측정 결과를 나타낸다. 측정 결과, Fig. 4-19와 같이 신호 잡음은 10% 혈청을 버퍼용액으로 사용한 경우 PBS를 버퍼 용액으로 사용한 경우보다 더 크게 나왔다. 이는 혈청 안의 존재하는 단백질 분자가 크기가 크기 때문에 분자에 의한 빛의 산란으로 인한 노이즈가 증가함





을 나타낸다. 또한 혈청을 버퍼 용액으로 사용한 경우 비특이적 반응(non-specific binding)으로 인하여 항원 주입에 따른 포화(saturation)  $\Psi$  가 높고 반응 속도가 더 빠름을 알 수 있다. 또한 Fig. 70의  $\Delta$  값은 시간이 흐름에 따라 버퍼 용액이 주입될 경우  $\Delta$  값이 회복되는 것을 알 수 있으며,  $\Delta$ 의 값이 초기값과 항원·항체 반응이 끝난 후의 값의 차이는 NRC 위치의 AOI 각이 변화함을 확인 할 수 있다. 따라서  $\Delta$  값의 변화를 통해 굴절률 변화를 실시간으로 확인할 수 있다<sup>(52)</sup>.

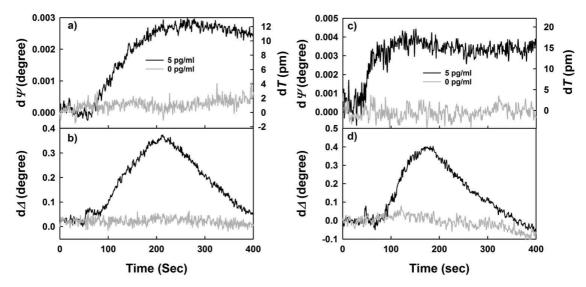


Fig. 4-19 Antigen- antibody reaction result of HbsAg : (a)  $\Psi$  and (b)  $\Delta$  signals in PBS buffer, (c)  $\Psi$  and (d)  $\Delta$  signals in 10% human serum buffer





#### 4.3.2.2 B형간염 진단시험편 항원·항체 반응 교정 곡선

Fig. 4-20은 HBsAg의 농도를 1 pg/ml 에서부터 진단 한계 농도(LOD, limit of detection) 10 pg/ml 이하까지 주입한 경우, 버퍼 용액 PBS 및 10% 혈청에 대한 두께 변화를 나타내며, 이를 랭뮤어 등온선(langmuir isotherm)으로 피팅한 결과를 나타낸다. 이를 바탕으로 HBsAg 항원·항체 접합 두께를 측정하고, 이를 Fig. 4-20의 교정 곡선을 이용하여 HBsAg의 혈청 내 항원의 농도를 예측 가능하다.

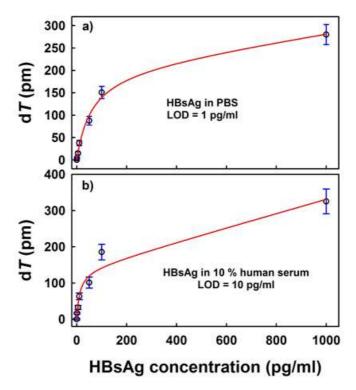


Fig. 4-20 Calibration plot for HBsAg in each buffer





# 제 5 장 고찰

본 논문은 질병진단에 적용 가능한 고감도 실시간 타원편광측정기술을 제안하였다. 제안된 타원편광측정기술은 박막두께 측정 광학 기술로 매우 정밀하며, 또한 실시간으로 두께 변화를 측정가능한 장점이 있다. 이를 바탕으로 타원편광측정 시스템을 구축하였으며, 기존 진단시스템의 한계 및 단점을 보완하고 2차 항체와 같이 신호를 증폭하지 않는 비표지 기법으로 실험을 수행하였다. 본 연구의 내용 및 결과는 다음과 같이 요약하였다.

1) 제안된 타원편광측정기는 실시간으로 박막 두께를 측정가능한 단파장 회전검광자형 타원편광측정시스템으로 구축하였으며, Brewster 각에서의 SiO₂ 두께 변화에 대한 측정 방법과 수학적 모델링을 제안하였다. 제안된 Brester 방위각에서는 굴절률의 영향을 받지 않는 p-파 무반사 조건으로 두께 변화에 대한 타원편광측정각 ♥의 선형적관계를 갖고 있으며, 측정감도가 매우 우수함을 확인하였다. 또한 제안된 타원편광측정시스템은 생체물질의 접합 특성을 모사하기 위하야 센서칩 구조를 개발하였으며, 이에 대한 동특성 실험을 수행할 수 있도록 유로시스템을 적용하였다.

개발 시스템의 성능 및 신뢰성을 확보하기 위하여 각 구성 요소들의 대한 설계와 성능검증 실험을 수행하였다. 보다 정확한 두께 변화에 대한 타원편광측정각을 측정하기위하여 스텝모터, DC 모터, 광검출기 등의 모듈을 평가하고 최적의 모듈을 선정함으로써 실험 장치의 신뢰도를 확인하였다. 또한 실험장치와 결과를 분석하기 위한 소프트웨어를 개발하고 주기적인 사후관리가 용이하도록 교정시스템을 개발 및 적용하였다.

2) 개발된 타원편광측정 시스템의 성능 평가를 위하여 SiO₂ 표준시험편을 제작하고 이를 박막두께측정 상용장비(VUV & M2000D ellipsometer, Woolam Co.)와 비교하였다. 비교 결과, 약 0.8% 이하의 실리콘 웨이퍼의 박막두께 신뢰성을 확인하였다. 또한 본연구에서는 측정 오차가 발생할 수 있는 측정 시료의 온도차에 따른 타원편광측정각 ❤의 신호를 측정하여 측정 환경조건에 따른 노이즈를 제거하였다.





3)질병진단용 시험편은 가격이 저렴하면서도 표면 균질도가 우수한 실리콘 웨이퍼를 화학적 반응을 통하여 Dextran 바이오 실리콘칩 및 항체칩을 개발하였다. 본 논문에서는 심근경색 및 B형 간염의 진단 시료를 제작하여 제안된 타원편광측정기를 이용하여 항원·항체 접합동특성을 측정하고 이를 바탕으로 진단 기준을 확립하였다. 측정 방법은 (Dextran 실리콘칩  $\rightarrow$  EDC/NHS 활성화  $\rightarrow$  항체 고정화  $\rightarrow$  항원 주입) 의 시퀀스로 진행하였다. 제안된 질병진단용 타원편광측정기는 Brewster 각의 제안 조건에서 바이오 박막 두께 측정 정밀도가 약  $3\times10^{-6}~nm$ 의 정확도를 가지고 측정 할 수 있으며, 기존의 시료의 측정을 위한 증폭과정이 필요한 기법을 대체 할 수 있는 가능성을 확인하였다.

4) 심근경색은 심근경색을 진단하는 주요 바이오마커 cTnl(troponin l), CK-MB(creatine kinase MB), myoglobin의 항원·항체 동특성을 측정하고 분석하였다. 심근경색 항원의 농도는 심근경색 주요 바이오마커(진단기준농도 : cTnl - 0.5 ng/ml, CK-MB - 5 ng/ml, Myoglobin - 80 ng/ml)의 약 1/100 배정도 낮은 초저농도(cTnl - 1 pg/ml, CK-MB - 50 pg/ml, Myoglobin - 1 ng/ml)부터 실험을 진행하였다. 측정 결과, 각 심근경색의 주요 바이오마커의 항원·항체 반응은 초저농도에서도 안정성이 높고 측정 감도가 우수함을 알 수 있다. 또한 각 바이오마커는 혈청을 10 ~ 20%로 희석하여 버퍼로 사용하였을 경우에도 측정 정밀도는 PBS 버퍼 사용 시보다 약 2배정도 커짐에도 불구하고 측정 안정성 및 감도가 우수함을 확인하였다. 이를 이용하여 각각의 바이오마커에 대해 10번 항원·항체 반응 실험을 반복 측정하였으며, 타원편광측정각 ✔에 대한 교정 로그함수 곡선을 구할 수 있었다. 이는 심근경색 환자의 혈청을 각 심근경색의 바이오마커에 주입하고, 항원·항체 반응에 따른 타원편광측정각 △♥를 교정 곡선을 이용하여 진단 기준으로 활용할 수 있다.

B형 간염은 B형 간염 바이러스 감염 시 가정 먼저 혈중에 나타나는 바이오마커 HBsAg의 항원·항체 동특성을 측정하고 분석하였다. 심근경색 항원의 농도는 진단 HBsAg의 진단 한계 농도인  $10\ pg/ml$  이하에서 실험을 진행하였다. 측정 결과, HBsAg의 항원·항체 반응은 항원 진단한계농도 이하인  $5\ pg/ml$ 에서도 접합 특성을 확인 할수 있었다. 또한 10% 희석한 혈청을 버퍼로 사용하였을 경우, 측정 정밀도는 심근경색 정밀도와 마찬가지로 PBS 버퍼상태 보다 약 2배 정도 증가함을 알 수 있었으며, 항원·





항체 접합에 따른 동특성은 5 pg/ml 의 농도에서도 고감도로 측정 가능하였다. 이에 따른 HBsAg의 교정 곡선을 구하고, 혈청 내 HBsAg의 항원 농도를 예측 가능하다.

본 논문을 통하여 심근경색 및 B형 간염을 진단할 수 있는 고감도 실시간 타원편광측정기의 신뢰성을 확인하였다. 하지만 질병진단의 고신뢰도의 정량평가는 바이오 실리콘칩의 균질도 및 성능에 따라 변화하게 되기 때문에, 실리콘칩의 재현성에 대한 연구가 함께 진행되어야 한다. 또한 여러 바이오마커의 동시 측정은 샘플스테이지의 정밀 이송장치를 이용하거나, 다채널의 빛을 입사시킨 후 시료에 의해 반사되는 빛을 다채널 배열(multi-array)의 광검출기를 구성하여 측정함으로 구현 가능할 것으로 판단된다. 제안된 고감도 실시간 타원편광측정기는 다양한 바이오마커의 항체가 고정된 실리콘칩을 개발한다면 여러 질병진단용 의료기기 및 연구에 활용 가능할 것으로 사료된다.





# 제 6 장 결론

본 논문에서는 수 Å 단위의 실리콘 및 바이오 박막 두께를 측정하기 위하여 회전 검광자 타입의 타원편광측정기술을 적용하였다. 또한 박막 두께를 고감도 및 실시간 측정하기 위하여 단파장 레이저를 이용하였으며, 감도를 향상시키기 위한 NRC 측정조 건을 제시하였다. 개발된 타원편광측정기는 인증된 표준시험편을 이용하여 상용장비와 비교 실험을 통하여 신뢰성을 검증하였다.

또한 타원편광측정기는 질병진단에 적용 가능하도록 생체조건을 모사한 센서칩 구조를 개발하였으며, 동특성 측정을 위하여 유로시스템을 적용하였다. 질병진단 측정 실험은 균질도 및 안정성이 높은 실리콘 웨이퍼를 이용하여 심근경색과 B형간염을 진단할 수 있는 시험편을 제작하여 항원·항체 동특성 실험을 수행하였다.

개발된 타원편광측정기술을 이용하여 실리콘 박막 두께와 질병진단용 시험편의 항원·항체 동특성 실험을 통해 분석한 결론은 다음과 같다.

- 1) 제안된 NRC 조건에서의 타원편광측정기의 박막 두께 측정 정밀도는  $3\times10^{-6}\,nm$ 의 수준으로 측정할 수 있으며,  $\mathrm{SiO_2}$  표준 시험편을 이용하여 상용장비(VUV & M2000D ellipsometer, J. A. Woollam)와 비교 평가한 결과 약 0.8% 이하의 신뢰성을 검증하였다. 즉, 본 연구에서 제안된 NRC 조건 및 타원편광측정기는 수 Å 단위의 박막 두께 측정에 적합함을 확인하였으며, 표준시험편을 이용한 자체 교정 시스템을 적용하여 주기적인 박막두께 측정 신뢰도를 높일 수 있음을 확인하였다.
- 2) 개발된 타원편광측정기는 심근경색 및 B형간염 주요 바이오마커에 대한 진단기준 농도의 약 1/100 배 이하의 초저농도에서도 항원·항체의 접합 특성을 측정 가능함을 입증하였다. 또한 비특이적인 접합을 최소화하기 위하여 10~20%로 희석한 혈청을 사용함에도 불구하고 접합 특성을 분석할 수 있었으며, 이를 이용하여 항원의 농도에 따른두께 교정 곡선을 제시하였다. 이는 환자의 질병진단 유/무 판단 및 혈액 내 상승한바이오마커의 농도를 예측하는 척도가 됨을 알 수 있었다.





# **REFERENCES**

- (1) "신성장동력 장비 개발 로드맵", 지식경제부 신성장동력장비연구단, 2012
- (2) S. Zolloner, 「Spectroscopic Ellipsometery for inline Process Control in the semiconductor Industry」, in Ellipsometry at the nanoscale, M. Losurdo and K. Hingerl, ed, springer, Chap 18, 2013.
- (3) M. A. Azzam, N. M. Bashara, "Ellipsometry and polarized light,"
  North-Holland, 1997
- (4) 『Ellipsometry』, AALBORG University, 2004.
- (5) Irving P. Herman, "Optical Diagnostics for Thin Film Processing\_, Academic Press. 1996.
- (6) Christopher Palmer, "Diffraction grating handbook,", 4th edition, Richardson Grating Laboratory, 2000.
- (7) 안일신, 『엘립소메트리』, 한양대학교 출판부, 2002.
- (8) H. Tompkins, E. A. Irene, "Handbook of ellipsometry", William Andrew, 2005.
- (9) H. Fujiwara, "Spectroscopic ellipsometry: principles and applications\_, John Wiley & Sons, 2007.
- (10) D. E. Aspnes, "Spectroscopic ellipsometry—A perspective." Journal of Vacuum Science & Technology A, 31 (2013).
- (11) D. E. Aspnes, "Spectroscopic ellipsometry—Past, present, and future." Thin Solid Films, 571 (2014).
- (12) W. Chegal, J. P. Lee, Y. J. Cho, et al., 「Optimizing the precision of a multichannel three-polarizer spectroscopic ellipsometer」, Journal of Optical Society America A, Vol. 30, Issue 7, 1310-1319, 2013.
- (13) W. Chegal, J. P. Lee, Y. J. Cho, et al., 'Optimizing the precision of a multichannel three-polarizer spectroscopic ellipsometer, Journal of Optical Society America A, Vol. 30, Issue 7, 1310-1319, 2013.
- (14)『2015 바이오산업 분야별 시장동향과 유망기술 개발전략』, KIMR, 2015.
- (15) Peter Norman, "Fragment-Based: Drug Discovery," Cambridege Healthech Institute, 2012.





- (16) 『Global Biosensors Market Research Report 2016』, QYR Equipment Research Center, 2016.
- (17) 최재호, 이종현, 『헬스케어 바이오 센서의 미래』, KEIT PD Issue Report, Vol 15-4, 117-123, 2015.
- (18) John R. Crowther, The ELISA Guidebook: Second Edition, Humana Press, 2009.
- (19) Jiwon CHUNG, The application of surface plasmon resonance (SPR) immuno-biosensors for medical diagnosis, 2007
- (20) Gao, T., Rothberg, L. J., 「Label-Free Sensing of Binding to Microarrays Using Brewster Angle Straddle Interferometry」, Anal.Chem., Vol. 79, Issue 20, 7589-7595, 2007.
- (21) R. M. A. Azzam and T. F. Thonn, 「Pseudo-Brewster and second-Brewster angles of an absorbing substrate coated by a transparent thin film」, Anal.Chem., Vol. 22, Issue 24, 4155-4165, 1983.
- (22) Strother, T., Hamers, R. J., Smith, L. M., Covalent attachment of oligodeoxyribonucleotides to amine-modified Si (001) surfaces, NucleicAcidsRes., Vol. 28, 3535-3541, 2000.
- (23) Aswal, D. K., Lenfant, S., Guerin, D., Yakhmi, J. V., Vuillaume, D., 「Self assembled monolayers on silicon for molecular electronics」, Exp. Anal. Chim., Vol. 568, 84-108, 2006.
- (24) DeBenedetti, W. J. I., Chabal, Y. J., Functionalization of oxide-free silicon surfaces, Vac. Sci. Technol., Vol. 31, Issue 5, 050826, 2013.
- (25) D. E. Aspnes, Fourier transform detection system for rotating-analyzer ellipsometers, Optics Communications, Vol. 8, 222-225, 1973.
- (26) R. M. A. Azzam, N. M. Bashara, Analysis of systematic errors in rotating analyzer ellipsometers, J. Opt. Soc. Am., Vol. 64, 1459-1469, 1974.
- (27) D. E. Aspnes, 「Optimizing precision of rotating analyzer ellipsometers」, J. Opt. Soc. Am., Vol. 64, 639-646, 1974.
- (28) D. E. Aspnes, 'Effects of component optical activity in data reduction and calibration of rotating analyzer ellipsometers\_1, J. Opt. Soc. Am., Vol. 64, 812-819, 1974.





- (29) A. C. Hall, 「A century of ellipsometry」, Surface Science, Vol. 16, 1-13, 1969.
- (30) M. R. Steel, 「Method for azimuthal alignment in ellipsometry」, Appl. Opt., Vol. 10, 2370-2371, 1971.
- (31) P. S. Hauge, F. H. Dill, 「A rotating compensator ellipsometry」, Surface Science, Vol. 56, 148-160, 1976.
- (32) P. S. Hauge, 「Generalized rotating-compensator ellipsometry」, Surface Science, Vol. 56, 148-160, 1976.
- (33) C. M. Herzinger, B. Johs, W. A. McGahan, et al., <sup>[E]</sup> Fellipsometric determination of optical constants for silicon and thermally grown silicon dioxide via a multi-sample, multi-wavelength, multi-angle investigation, Journal of Applied Physics, Vol. 83, 3323-3326, 1988.
- (34) J. F. Elman, J. Greener, C. M. Herzinger, and B. Johs, 「Characterization of biaxially-stretched plastic films by generalized ellipsometry」, Thin Solid Films, Vol. 313-314, 814-818, 1998.
- (35) M. Schubert, 「Generalized ellipsometry and complex optical systems」, Thin Solid Films, Vol. 313-314, 323-332, 1998.
- (36) T. E. Tiwald, J. A. Woolam, S. Zoller, et al., 「Carrier concentration and lattice absorption in bulk and epitaxial silicon carbide determined using infrared ellipsometry」 Physical Review B, Vol. 60, 1999.
- (37) 제갈원, 「단축 결상 분광기를 이용한 분광 결상 타원 계측기」, 한국과학기술원 기계공학과 박사학위 논문, 2003.
- (38) R.M.A. Azzam, The intertwined history of polarimetry and ellipsometry, Surface Science, Vol. 519, Issue 9, 2584-2588, 2011.
- (39) C. Strefano, K. Satoshi, 「nanofabrication handbook」, 2012.
- (40) Adams, J.E., Adendschein, D. R., Jaffe, A. S., 「Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s?」, Circulation, Vol. 88, 750-763, 1993.
- (41) 허재웅, 김경현, 하형준, 박찬수, et al., 「불안정형 관동맥질환 환자에서 주요 심혈관 사건의 예측 인자로서의 심근 Troponin I 및 Myoglobin에 관한 연구」, 대한내과학회지, Vol. 61, 2001.





- (42) Ahmed, A. H., Shankar, K. J., Eftekhari, H., Munir, M. S., Robertson, J., Brewer, A., 「Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions」, Exp. Clin. Cardiol., Vol. 12, 189-196, 2007.
- (43) 김동환, 조수형, 「급성심근경색 진단에서 CK-MB와 Troponin의 동시검사가 꼭 필요한가?」, 대한응급의학회지, Vol. 20, 2009.
- (44) Apple, F. S., Ler, R., Murakami, M. M., 「Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays」, Exp. Clin. Chem., Vol. 58, 1574-1581, 2012.
- (45) Ahmed, N., Carrick, D., Layland, J., Oldroyd, K. G., Berry, C., The Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Acute Myocardial Infarction (AMI), HeartLungCirc, Vol. 22, 243-255, 2013.
- (46) A. S. F. Lok and B. J. McMahon, 「Chronic hepatitis B」, Hepatology, Vol. 34, 1225, 2001.
- (47) D. Ganem and A. M. Prince, N. Engl. J. Med., 「Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences」, N. Engl. J. Med., Vol. 350, 1118, 2004.
- (48) C. W. Shepard, E. P. Simard, L. Finelli, A. E. Fiore, and B. P. Bell, F. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination, Epidemiol. Rev., Vol. 28, 112, 2006.
- (49) N-Y. Wang, D. Zhang, W. Zhao, B-A. Li, and C-Q. Lin, <sup>T</sup>Hepatitis B virus large surface protein in serum as a candidate biomarker for evaluating hepatitis B virus infection, Vol. 44, 14-15, Clinical Biochemistry, 2011.
- (50) Mangesh S. Diware, H. M. Cho, Won Chegal, Y. J. Cho, J. H. Jo, S. W. O, Se-Hwan Paek, Y. H. Yoon and D. Kim, 「Solution immersed silicon (SIS) based biosensors: a new approach in biosensing」, Analyst, Vol. 140, 706-709, 2015.
- (51) Mangesh S. Diware, H. M. Cho, W. Chegal, Y. J. Cho, S. D. Kim, S. W. O, K. S. Kim, and S. H. Paek, 「Ultrasensitive, label-free detection of cardiac biomarkers with optical SIS sensor」, Biosensors and Bioelectronics, Vol. 87, 242-248, 2017.
- (52) Mangesh S. Diware, H. M. Cho, W. Chegal, Y. J. Cho, S. W. O, S. H. Paek, S.





D. Kim, K. S. Kim, Y. G. Yoon, J. H. Jo, and C. H. Shin, 「Label-free detection of hepatitis B virus using solution immersed silicon sensors」, Biointerphases, Vol. 12, Issue 1, 10.1116/1.4977075, 2017.

(53) 「반도체 소재산업」, Dongbu securities, 2007

