

현장 신속 마약 검출을 위한 면역분석 기반 휴대용 센서의 최적화

곽연화^{*,†}, 전민지[†], 김준섭, 김건년

한국전자기술연구원

Optimization of a Portable Immunoassay-Based Sensor for On-Site Rapid Drug Detection

Yeon Hwa Kwak^{*,†}, Minji Jeon[†], Junsob Kim, Kunnyun Kim

Korea Electronics Technology Institute, Korea

[*yhkwak@keti.re.kr](mailto:yhkwak@keti.re.kr), [†]Co-first authors

Abstract

Surface acoustic wave (SAW) immunosensing offers label-free, real-time screening but faces intrinsic challenges for low-molecular-weight drugs. We developed a portable SAW sensor and compared three immunosensing methods for Methamphetamine (MA): (i) a direct method with antibody-coated surfaces, (ii) a negative-competition method using a mass-amplifying MA-BSA conjugate after partial antibody occupancy, and (iii) a competitive assay with surface-immobilized MA-BSA after pre-incubating sample and antibody in solution. The direct method produced weak signals and the negative-competition increased apparent signal magnitude but remained variable. In contrast, the competitive assay yielded a robust inverse response to MA concentration, a wide dynamic range, and superior reproducibility, supporting reliable on-site detection of illicit drugs at crime scenes and in field investigations.

1. 연구 배경

마약 (불법 약물)의 신속 정확한 현장 검출은 공공안전에서 핵심이다. 범죄 현장에서는 채취 가능한 시료가 소량이거나 혼합 또는 오염되어 있는 경우가 많고, 시간 지연은 증거의 훼손이나 유실로 직결된다. 따라서 현장에서 곧바로 사용 가능하고(현장성), 숙련도 의존도가 낮으며(운용성), 결과의 객관성과 재현성이 확보된(신뢰성) 휴대형 센서의 필요성이 지속적으로 제기되어 왔다. 특히 마약과 같은 저분자 약물은 물질량이 작아 비표지 측정에서 신호 자체가 미약하므로, 센서와 면역분석기법의 정교한 결합 최적화가 필수적이다.

현장에서 쓰이는 전통적 분석법은 GC-MS (Gas Chromatography-Mass spectrometry)가 대표적이며, 동정 정확도와 정량 신뢰도는 탁월하다 [1]. 그러나 장비가 크고, 시료 전처리 및 분석 시간이 길며, 숙련된 인력이 필요해 이동형 현장 운용에는 제약이 크다. 휴대형 라만은 비파괴 및 신속 측정이 장점이지만, 유사 구조물질 간 스펙트럼 간섭 문제가 발생한다. IMS (Ion Mobility Spectrometry) 기반 장비는 빠르고 민감하지만, 선택성 및 교차반응성 관리와 주기적 캘리브레이션이 관건이다. 이와 달리 면역분석법 (Immunoassay)은 항체 특이성을 활용해 현장성을 확보할 수 있으나, 일반적인 광학 표지 (형광 또는 금나노 입자) 방식은 신호 증폭이 가능하지만, 표지의 광표백과 온도 의존성 등 현장 사용성에 제약이 따른다.

이런 맥락에서 표면탄성파(Surface Acoustic Wave, SAW) 센서는 표지 없이(label-free) 표면의 질량·점성·탄성 변화를 주파수변화로 읽어낼 수 있어 면역센싱 플랫폼으로 주목받아 왔다. SAW—특히 액상에 적합한 Love-wave 구조—는 실시간 신호판독과 소형화가 가능하며, 차동(reference) 채널을 통해 환경 드리프트를 보정하기 쉽다. 다만 저분자 표적은 항체(≈150 kDa) 대비 질량이 수백 Da 수준으로 작아, 항체 고정 표면에 직접 결합시키는 direct method 만으로는 충분한 주파수 변화가 나오기 어렵다. 또한 저분자는 해리속도가 상대적으로 빨라 결합 안정성이 낮고, 표면 근방 전달(확산) 지배 현상에 민감해

신호-잡음비와 재현성이 저하되기 쉽다.

이 한계를 보완하기 위해 다양한 신호 증폭 전략이 제안되었다. 대표적으로 (1) 네거티브 경쟁방식 (negative-competition)은 저분자에 캐리어 단백질(BSA 등)을 결합해 유효 결합 질량을 키우는 방식, (2) 경쟁(competitive) 면역분석으로 표면에 결합하는 단위를 항체 자체(≈150 kDa)로 하여 신호 크기를 안정화하는 방식이다. 이 중 (2)는 표면에 마약-BSA 접합체를 고정하고, 시료(자유 마약)와 항체를 사전혼합하여 혼합액을 만든 뒤 센서에 주입하므로, 표면에 실제로 부착 및 기여하는 질량이 항체로 통일된다. 결과적으로 동적 범위가 넓고, 칩 제조 및 운용 편차에 덜 민감한 교정이 가능하다는 장점이 있다.

본 연구는 메스암페타민 (Methamphetamine, MA)을 모델로 세 가지 면역분석법을 동일 플랫폼에서 정량 비교하고, 특히 경쟁 포맷 (표면 마약-BSA 고정 + 항체-시료 사전혼합)에서 재현성 높은 성능을 확보하는 결론에 이르는 방법을 제시한다. 이는 범죄 현장과 같은 불법 약물의 존재 여부 파악에서부터 약물의 종류까지 신속 정확하게 검출 가능하게 하며, 저분자를 타겟으로 한 전반에 일반화 가능한 현장 실용화 방법으로 적용 가능할 것이다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 표면탄성파 센서를 제작하기 위해 압전 특성을 가지면서 온도 안정성이 높은 AT-cut quartz를 기판으로 사용하였다. 기판에 Al IDT (Interdigital Transducers) 전극을 만들기 위해 Ti/Al을 sputtering 방법으로 증착하였고, 초기주파수 318MHz를 갖도록 파장(wavelength, λ)을 16 μ m로 설계후 포토리소그래피 공정으로 패터닝하였다. SiO₂ 가이딩레이어는 표면탄성파를 효과적으로 전달하고 감지할 있도록 하면서도 전극이 액체에 노출되는 것을 막는 역할을 하며, PECVD로 800nm 두께로 증착하였다. Au 감지막은 e-beam evaporation 방법으로 증착하였으며 포토리소그래피 공정과 O₂ 플라즈마 공정으로 완성하였다. (Fig. 1)

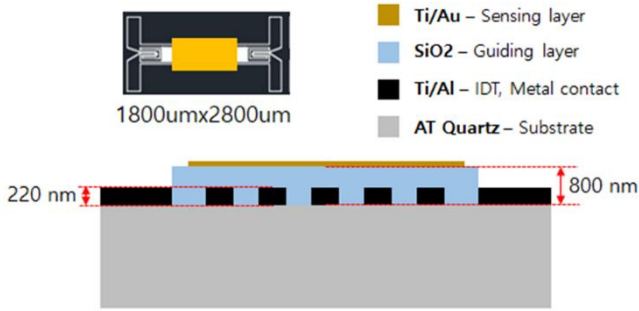


Fig. 1 Surface acoustic wave sensor structure

제작된 센서에 메스암페타민 검출을 위해서 3가지 접근법으로 실험하여 그 결과를 비교평가하였다. Fig. 2에서와 같이 첫번째 방법인 Direct method 측정에서는 감지막에 항체가 직접 고정화되는 형태이기 때문에 항체와 Au 기판의 연결을 위해 A/G Cystein을 사용하였다. 항체 고정후 MA가 주입될때의 주파수변화를 측정하였다. 두번째 방법인 negative competition에서는 첫번째 방법진행후 MA-BSA가 추가 결합할때의 주파수 변화를 측정하였다. 세번째 방법인 competitive method는 먼저 MA-BSA를 Au 기판에 고정화해 놓은 상태에서 샘플을 항체와 별도로 혼합하여 결합하고 남은 항체가 최종적으로 MA-BSA와 결합하여 주파수 변화를 보이는 방식으로 측정하였다.

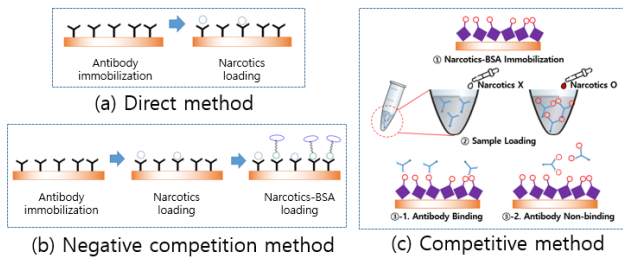


Fig. 2 Immunoassay methods

3. 연구 결과

세가지 방법의 측정결과를 Fig. 3에서 보여주며, 순서대로 direct method, negative competition, competitive method 의 결과이다. Direct method의 경우 항체와 항원의 반응량에 비례해서 주파수가 변화하지만 주파수변화량이 $-\Delta f$ 이므로 우하향 그래프 결과를 예상하였다. 그러나, Fig. 3(a)에서와 같이 주파수변화량 자체가 매우적고 주파수 변화량의 일관성과 재현성이 보이지 않았다. 그 이유는 항체 (~150kDa)의 크기에 비해 매우작은 MA (~150Da)가 항체에 부착하기 때문에 이때 발생하는 주파수 변화량이 미미하거나, 결합량이 항체의 orientation에 의해 의존될 수 있기 때문이다. 두번째 negative competition의 경우, 항체가 고정화된 센서 표면에 MA를 주입후 MA와 결합하지 않고 남아있는 항체에 MA-BSA가 부착하기 때문에 MA-BSA의 결합량에 비례해서 주파수가 변화하지만 주파수변화량이 $-\Delta f$ 이므로 우상향 그래프 결과를 예상하였다. 이 방법을 적용한 이유는 단순 항체와 MA간의 결합신호는 MA 분자량이 매우 작아서 주파수 변화신호가 매우 작기 때문에

이후 남아있는 항체에 보다큰 분자량을 가지는 MA-BSA의 결합신호를 확인함으로써 MA 결합량을 추정하는 것이다. Fig. 3(b)에서와 같이 주파수 변화량이 direct 결합때보다는 증가하였지만, 농도대비 변화량(즉, 감도)이 작고 재현성 있는 결과 확보가 어려웠다. 세번째 측정법인 competitive method는 현장에서 발견되는 MA 마약의심 샘플에 대해 MA유무부터 MA 농도까지 파악 가능한 방법으로, MA-BSA를 기판에 고정후 MA 마약 의심샘플을 MA 항체와 별도로 섞은 후 MA-BSA 고정화 기판에 주입한다. 이때 샘플에 MA가 존재하지 않을경우는 결합하지 않은 항체가 MA-BSA에 붙기 때문에 주파수 변화량이 커지고, 샘플에 MA가 존재할 경우 이미 항체와 반응하여 잔존하는 항체만 MA-BSA에 붙기 때문에 주파수 변화량이 작아진다. 따라서 주파수변화량과 MA 농도와 반비례 그래프가 그려지며, 주파수변화량이 $-\Delta f$ 이므로 우상향 그래프를 예상할 수 있다. Fig. 3(C)와 같이 MA 저농도 0.01 μ M에서도 구별가능한 신호를 확인할수 있으며 선형적인 신호를 확보하였다.

이러한 방법으로 최적화된 마약검출 센서는 현장에서 발견되는 미지의 샘플에서 의심마약 유무를 신속하게 판별하는 방법으로 사용 가능하다. 또한 다양한 항체가 혼합된 용액에 의심 샘플을 혼합 후 센서 어레이에 주입할 경우 마약의 유무뿐만 아니라 의심 마약의 종류도 판별 가능하다.

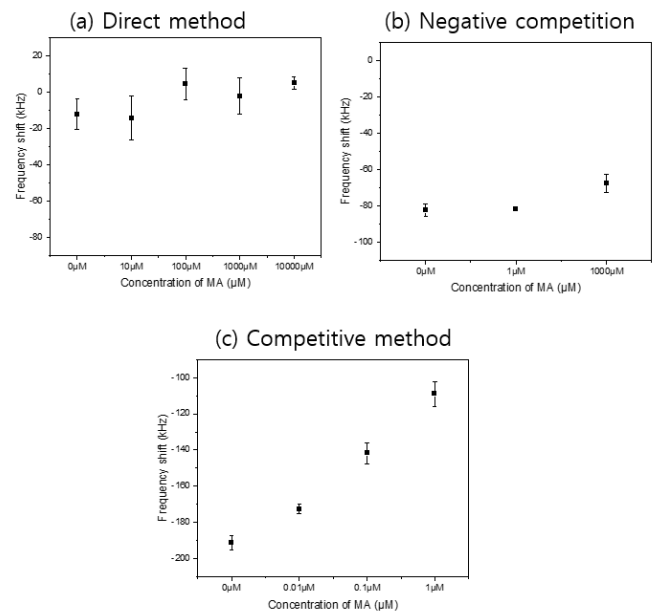


Fig. 3 MA detection results according to each method (n=3)

4. Acknowledgements

이 연구는 경찰청 및 과기정통부 과제의 지원을 받아 수행하였음. (RS-2025-02473063)

5. 참고 문헌

[1] R. Ahmed, M.J. Altamimi, M. Hachem, "State-of-the-Art analytical approaches for illicit drug profiling in forensic investigations", *Molecules*, Vol 27, 6602, 2022