



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0129937
(43) 공개일자 2016년11월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 27/416 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)
G01N 33/66 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
G06Q 50/22 (2012.01)

(52) CPC특허분류

G01N 27/416 (2013.01)
A61B 5/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0061062

(22) 출원일자 2015년04월30일

심사청구일자 2015년04월30일

(71) 출원인

계명대학교 산학협력단

대구광역시 달서구 달구벌대로 1095 (신당동)

한국과학기술원

대전광역시 유성구 대학로 291(구성동)

(72) 발명자

허윤석

대구광역시 수성구 수성로69길 14 101동 510호
(수성동1가, 대백인터빌아파트)

송대규

대구광역시 달서구 달구벌대로 995, 103동 1202호
(파호동, 성서우방유헤)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 12 항

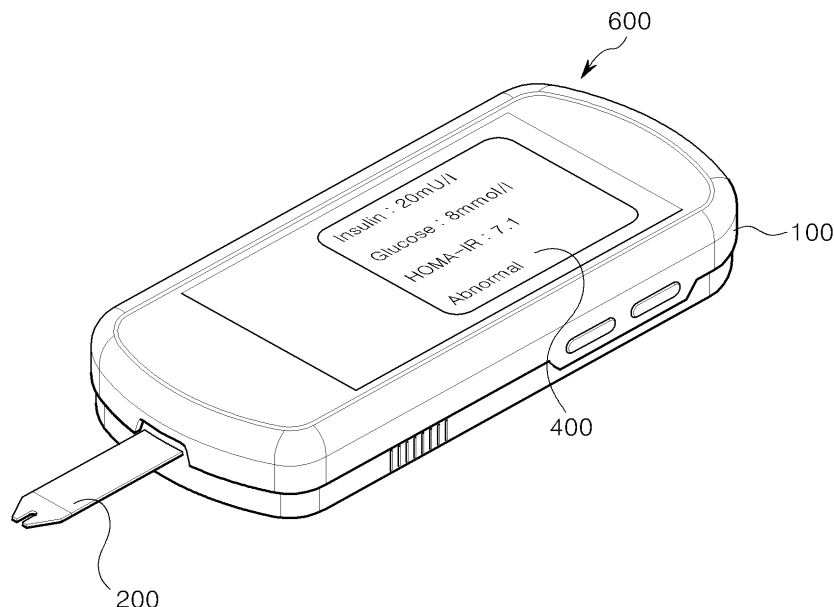
(54) 발명의 명칭 휴대용 인슐린 저항성 진단장치 및 이를 이용한 진단방법

(57) 요약

본 발명은 외주로 파지가 가능하며 내부에 공간이 형성된 하우징; 상기 하우징 외측으로 돌출되고, 검체 대상 혈액이 적하되어 상기 혈액 내의 혈당과 단백질을 검출하며, 부도체기관과, 상기 부도체기관 상에 구비되는 단백질전극센서와, 상기 단백질전극센서와 독립되어 구비되는 혈당전극센서와, 상기 단백질전극센서 및 혈당전극센서의

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



일측에서 연장되는 회로기관을 구비하는 센서부; 상기 하우징 내부에 구비되고, 상기 센서부에서 검출된 혈당과 단백질의 농도에 따른 전기적 신호를 증폭하여 디지털 신호로 변환하고 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 진단부; 상기 하우징 외주 표면에 구비되고, 상기 진단부에서 분석된 인슐린 저항성의 정상여부를 상기 센서부에서 검출된 혈당 및 단백질의 농도와 함께 표시하는 디스플레이부를 포함하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치를 제공한다.

따라서 인슐린 저항성의 조기 진단이 가능하고, 혈액 내의 혈당 및 인슐린 농도를 정량적으로 계량하여 수치적으로 인슐린 저항성을 판단하여 표시할 수 있으므로, 인슐린 저항성이 인슐린 저항성 신드롬으로 진행되는 병의 예후를 정확하게 진단할 수 있다.

(52) CPC특허분류

G01N 33/66 (2013.01)

G01N 33/68 (2013.01)

G06Q 50/22 (2013.01)

(72) 발명자

신수정

대전광역시 유성구 월드컵대로290번길 20 202동
1101호 (상대동, 목련2차아파트)

양민호

대전광역시 서구 계룡로546번길 16 402호 (괴정동, 대명주택)

한재훈

충청남도 계룡시 두마면 사계로 101 105동 701호
(두계리, 계룡더샵아파트)

이태재

충청북도 청주시 서원구 장전로 51 103동 901호
(성화동, 남양휴튼아파트)

이석재

대전광역시 유성구 대덕대로 596 701호 (도룡동, 로얄밸리아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2014R1A5A2010008

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 선도연구센터지원사업

연구과제명 비만 매개 질환 연구센터

기 여 율 1/1

주관기관 계명대학교 산학협력단

연구기간 2014.05.01 ~ 2018.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

외주로 파지가 가능하며 내부에 공간이 형성된 하우스;

상기 하우스 외측으로 돌출되는 부도체기관과, 상기 부도체기관 상에 구비되는 단백질전극센서와, 상기 단백질전극센서와 독립되어 구비되는 혈당전극센서와, 상기 단백질전극센서 및 혈당전극센서의 일측에서 연장되는 회로기관을 구비하고 검체 대상 혈액이 적하되어 상기 혈액 내의 혈당과 단백질을 검출하는 센서부;

상기 하우스 내부에 구비되고, 상기 센서부에서 검출된 혈당과 단백질의 농도에 따른 전기적 신호를 증폭하여 디지털 신호로 변환하고 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 진단부; 및

상기 하우스 외주 표면에 구비되고, 상기 진단부에서 분석된 인슐린 저항성의 정상여부를 표시하는 디스플레이부를 포함하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 하우스 내부 일측에 형성되며, 상기 진단부에서 판단된 인슐린 저항성 값을 외부의 개인건강정보서버로 전송하는 통신부를 더 포함하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 디스플레이부는, 상기 진단부에서 분석된 인슐린 저항성의 정상여부와 함께 상기 센서부에서 검출된 혈당 및 단백질의 농도를 각각 표시하는 것을 특징으로 하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 단백질은 인슐린(insulin) 또는 c-펩타이드(c-peptide)인 것을 특징으로 하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 단백질전극센서는, 혈액이 주입되는 유입구와, 상기 유입된 혈액에서 혈당을 분리하는 마이크로플루이딕칩(microfluidics chip)과, 상기 혈장에 나노입자와 완충용액을 첨가하는 주입웰과, 임피던스 면역센서(impedance immunosensor)를 포함하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 임피던스 면역센서는, 금이 도핑된 전극과, 상기 전극의 표면에 고정된 단백질 G 다합체(protein G multimer)와, 단백질 G 다합체에 부착된 항인슐린(anti-insulin) 항체와, 상기 금나노입자가 결합된 인슐린 항원을 포함하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

상기 혈당전극센서는, 혈액이 주입되는 유입구와, 상기 유입된 혈액에서 혈당을 분리하는 마이크로플루이딕칩

(microfluidics chip)과, 혈장 내의 글루코즈(glucose)이 산화되어 발생하는 전류의 변화를 측정하는 암페로메트리센서(amperometry sensor)를 포함하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 진단부는, 상기 센서부에서 발생하는 전기적 신호를 증폭하는 앰프와, 상기 전기적 신호를 디지털 신호로 변환하는 아날로그디지털변환기와, 상기 디지털 신호를 입력받아 수치를 계산하고 상기 수치에 따른 정량적 농도를 하기 수학식의 결과값에 따라 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 마이크로컨트롤유닛을 포함하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치:

[수학식]

$$HOMA-IR = \frac{\text{금식후혈중글루코즈}(mM/L) \times \text{금식후혈중인슐린}(IU/mL)}{22.5}$$

여기서, $HOMA-IR$ 은 수학식의 결과값으로 상수이다.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 마이크로컨트롤유닛은 상기 수학식의 결과값이 3을 초과하는 경우에 인슐린 저항성을 비정상적으로 판정하는 것을 특징으로 하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치.

청구항 10

검체 대상에서 혈액을 채혈하는 단계;

상기 채혈된 혈액을 통하여 혈액 내의 혈당과 단백질을 검출하는 단계;

상기 혈당과 단백질의 농도에 따라 전기적 신호를 발생시키고, 상기 전기적 신호를 디지털 신호로 변환하여 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 단계; 및

상기 인슐린의 저항성의 정상여부를 표시하는 단계를 포함하는 인슐린 저항성 진단방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 혈당과 단백질을 검출하는 단계는,

상기 혈액을 마이크로플루이드칩(microfluidics chip)을 이용하여 혈장을 분리하는 단계;

상기 분리된 혈장을 암페로메트리센서(amperometry sensor)에 통과시켜 전기적 신호를 발생시키는 단계; 및

상기 혈액에서 분리된 혈장에 금나노입자와 완충용액을 첨가하고 임피던스 면역센서를 통과시켜 전기적 신호를 발생시키는 단계를 포함하는 인슐린 저항성 진단방법.

청구항 12

청구항 10에 있어서,

상기 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 단계는 하기 수학식에 따라 결과값이 정해지고, 상기 결과값이 3을 초과하는 경우에 인슐린 저항성이 비정상인 것으로 판단하는 것을 특징으로 하는 인슐린 저항성 진단방법:

[수학식]

$$HOMA-IR = \frac{\text{금식후혈중글루코즈}(mM/L) \times \text{금식후혈중인슐린}(IU/mL)}{22.5}$$

여기서, $HOMA-IR$ 은 수확식의 결과값으로 상수이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인슐린 저항성을 진단할 수 있는 인슐린 저항성 진단장치 및 이를 이용한 진단방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인슐린 저항성 증후군은 포도당 대사능의 감소, 포도당 이용에 대한 저항, 고인슐린혈증, 내당증장애, 고혈당, 고혈압, 중성지방의 상승, HDL-콜레스테롤 저하 등의 임상적 특징이 2 내지 3개 이상 복합된 양상으로 존재하는 군집성(cluster) 증후군으로 '증후군 X(syndrome X)' 또는 '인슐린저항성증후군(insulin resistance syndrome, IRS)', '복합성대사증후군(multi metabolic syndrome, MMS)', '대사성증후군'으로 명명되고 있다.

[0003] 인슐린 저항성 증후군이 지속되면 인슐린 분비능이 한계에 달해 인슐린 분비가 감소되면서, 식후 혈당증가를 억제하지 못하게 되므로 공복혈당이 정상범위 이상으로 증가하게 된다. 인슐린 저항을 극복할 만큼의 인슐린 분비량이 충분히 되지 않으면, 내당능장애(impaired glucose tolerance)상태로 진행되고, 인슐린 분비 부족이 심하게 되면 고혈당이 지속적으로 나타나는 당뇨병으로 이환된다. 인슐린저항성 증후군에서 공통적인 주요 임상증상으로 나타나는 인슐린 저항성(insulin resistance)은 주어진 인슐린농도 하에서 인슐린에 대한 반응이 정상보다 감소되어 있는 상태 즉, 포도당을 조직 속으로 운반, 수송하고 이용하는 기능이 저하되어 있는 상태를 말하는데, 이때 인슐린 보상작용(insulin compensation action)으로 췌장에서는 인슐린 분비가 더욱 촉진되어 혈장 인슐린 농도는 증가하게 된다. 따라서, 인슐린 저항성으로 인한 고인슐린혈증은 제2형 당뇨병, 비만, 고혈압, 고지혈증, 죽상동맥경화증 등 심혈관질환을 일으키는 위험인자들의 중심적인 병인으로서 강조되고 있다.

[0004] 특히 제2형 당뇨병의 경우 주로 인슐린 분비 저하와 인슐린 저항성으로 인해 생기며 대한민국의 경우 제2형 당뇨병이 대부분이다. 국내 주요 대형병원에서 실시중인 인슐린 저항성 검사법은 정확한 진단방법이 없으며, 혈당 측정이나 인슐린 레벨 측정과 함께 중성지방 및 혈압 등의 부가적인 검사를 통하여 의료진의 식견에 의하여 판단하는 방식으로 이루어진다.

[0005] 상기 인슐린 레벨 측정은 6 ~ 8 시간 금식 후 인슐린 수치를 체크 하는 방사선면역측정검사(radioimmunoassay)를 수행하면, 정상인 평균 60 pmol/L이므로 상기 수치보다 높으면 인슐린 저항성이 있다고 진단한다. 그러나 인슐린 저항성을 가지는 환자 대부분은 단식 또는 식후 모든 경우에서 거의 혈당이 높게 측정되기 때문에 정확한 인슐린 저항성을 판단하기 매우 어렵다.

[0006] 한편 대한민국 특허출원 제2002-7015204호에서는 인슐린 저항성 또는 비만 예방제 및 이들의 선별방법에 관한 것으로서, 구체적으로 GIP(Gastric Inhibitory Polypeptide 또는 Glucose dependent Insulinotropic Polypeptid)의 기능을 저해하는 화합물이 인슐린 저항성의 개선을 가져올 수 있는 것에 근거하여 인슐린 저항성을 선별할 수 있는 방법에 대해 개시하나, GIP와 같은 수용체 억제제를 사용하지 않고 혈액만으로 인슐린 저항성을 측정하여 판단할 수 있는 장치 및 인슐린 저항성 판단방법은 전혀 개시된 바 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은, 인슐린 저항성 증후군을 빠르고 정확하게 진단할 수 있는 인슐린 저항성 진단장치 및 인슐린 저항성 진단방법을 제공하는데 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 외주로 파지가 가능하며 내부에 공간이 형성된 하우징; 상기 하우징 외측으로 돌출되는 부도체기관과, 상기 부도체기관 상에 구비되는 단백질전극센서와, 상기 단백질전극센서와 독립되어 구비되는 혈당전극센서와, 상기 단백질전극센서 및 혈당전극센서의 일측에서 연장되는 회로기관을 구비하고 검체 대상 혈액이 적하되어 상기 혈액 내의 혈당과 단백질을 검출하는 센서부; 상기 하우징 내부에 구비되고, 상기 센서부에서 검출된 혈당과 단백질의 농도에 따른 전기적 신호를 증폭하여 디지털 신호로 변환하고 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 진단부; 및 상기 하우징 외주 표면에 구비되고, 상기 진단부에서 분석된 인

슐린 저항성의 정상여부를 표시하는 디스플레이부를 포함하는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치를 제공한다.

- [0009] 또한 상기 하우징 내부 일측에 형성되며, 상기 진단부에서 판단된 인슐린 저항성 값을 외부의 개인건강정보서버로 전송하는 통신부를 더 포함할 수 있다.
- [0010] 또한 상기 디스플레이부는, 상기 진단부에서 분석된 인슐린 저항성의 정상여부와 함께 상기 센서부에서 검출된 혈당 및 단백질의 농도를 각각 표시할 수 있다.
- [0011] 또한 상기 단백질은 인슐린(insulin) 또는 c-펩타이드(c-peptide)일 수 있다.
- [0012] 또한 상기 단백질전극센서는, 혈액이 주입되는 유입구와, 상기 유입된 혈액에서 혈당을 분리하는 마이크로플루이딕칩(microfluidics chip)과, 상기 혈장에 나노입자와 완충용액을 첨가하는 주입웰과, 임피던스 면역센서(impedance immunosensor)를 포함할 수 있다.
- [0013] 또한 상기 임피던스 면역센서는, 금이 도핑된 전극과, 상기 전극의 표면에 고정된 단백질 G 다합체(protein G multimer)와, 단백질 G 다합체에 부착된 항인슐린(anti-insulin) 항체와, 상기 나노입자가 결합된 인슐린 항원을 포함할 수 있다.
- [0014] 또한 상기 혈당전극센서는, 혈액이 주입되는 유입구와, 상기 유입된 혈액에서 혈당을 분리하는 마이크로플루이딕칩(microfluidics chip)과, 혈장 내의 글루코즈(glucose)가 산화되어 발생하는 전류의 변화를 측정하는 암페로메트리센서(amprometry sensor)를 포함할 수 있다.
- [0015] 또한 상기 진단부는, 상기 센서부에서 발생하는 전기적 신호를 증폭하는 앰프와, 상기 전기적 신호를 디지털 신호로 변환하는 아날로그디지털변환기와, 상기 디지털 신호를 입력받아 수치를 계산하고 상기 수치에 따른 정량적 농도를 하기 수학식의 결과값에 따라 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 마이크로컨트롤유닛을 포함할 수 있다.

[0016] [수학식]

$$HOMA-IR = \frac{\text{금식후 혈중글루코즈}(mM/L) \times \text{금식후 혈중인슐린}(IU/mL)}{22.5}$$

[0017]

여기서, $HOMA-IR$ 은 수학식의 결과값으로 상수이다.

[0018]

또한 상기 마이크로컨트롤유닛은 상기 진단식의 결과값이 3을 초과하는 경우에 인슐린 저항성을 비정상으로 판정할 수 있다.

[0019]

본 발명의 다른 측면에 따르면, 검체 대상에서 혈액을 채혈하는 단계; 상기 채혈된 혈액을 통하여 혈액 내의 혈당과 단백질을 검출하는 단계; 상기 혈당과 단백질의 농도에 따라 전기적 신호를 발생시키고, 상기 전기적 신호를 디지털 신호로 변환하여 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 단계; 및 상기 인슐린의 저항성의 정상여부를 표시하는 단계를 포함하는 인슐린 저항성 진단방법을 제공한다.

[0020]

또한 상기 혈당과 단백질을 검출하는 단계는, 상기 혈액을 마이크로플루이딕칩(microfluidics chip)을 이용하여 혈당을 분리하는 단계; 상기 분리된 혈장을 암페로메트리센서(amprometry sensor)에 통과시켜 전기적 신호를 발생시키는 단계; 상기 혈액에서 분리된 혈장에 나노입자와 완충용액을 첨가하고 임피던스 면역센서를 통과시켜 전기적 신호를 발생시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0021]

또한 상기 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 단계는 하기 수학식에 따라 결과값이 정해지고, 상기 결과값이 3을 초과하는 경우에 인슐린 저항성이 비정상인 것으로 판단할 수 있다.

[0022]

[수학식]

$$HOMA-IR = \frac{\text{금식후 혈중글루코즈}(mM/L) \times \text{금식후 혈중인슐린}(IU/mL)}{22.5}$$

[0024]

여기서, $HOMA-IR$ 은 수학식의 결과값으로 상수이다.

발명의 효과

[0026] 본 발명에 따른 휴대용 인슐린 저항성 진단장치에 의하면, 검체에서 소량의 혈액을 채혈하여 빠르고 정확하게

인슐린 저항성을 판단할 수 있다. 인슐린 저항성은 인슐린 저항성 증후군을 판단할 수 있으므로, 인슐린 저항성을 진단하는 경우 인슐린 저항성 신드롬에서 제2형 당뇨병으로 진행되는 병의 예후를 정확하게 진단할 수 있다. 또한 비침습적 검사이며 휴대성이 증가되어 어디서나 빠르게 인슐린 저항성 판단이 가능하여 환자의 편의를 증대시키고, 인슐린에 대한 민감도를 크게 증가시킨 고감도의 인슐린 저항성 진단칩을 구비하여 의료진의 인슐린 저항성 판단에 대한 신뢰성을 확보할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 인슐린 저항성 진단장치의 사시도이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 인슐린 저항성 진단장치의 구성을 나타낸 블록도이다.

도 3은 도 1에 따른 센서부의 평면도이다.

도 4는 도 1에 따른 단백질전극센서 및 혈당전극센서의 측면도 및 단백질전극센서를 확대한 모식도이다.

도 5는 본 발명의 실시예에 따른 임피던스 면역센서의 금이 도핑된 전극과 단백질 G 다합체가 고정된 이후의 순환전류전압법에 의한 그래프이다.

도 6은 본 발명의 실시예에 따른 임피던스 면역센서의 금이 도핑된 전극과 단백질 G 다합체가 고정된 이후의 전기화학임피던스분석 스펙트럼(electrochemical impedance spectroscopy)이다.

도 7은 본 발명의 실시예에 따른 인슐린 저항성 진단방법의 순서를 나타낸 공정흐름도이다.

도 8은 도 7에 의한 혈당과 단백질을 검출하는 단계를 나타낸 공정흐름도이다.

도 9는 도 7에 의한 혈당과 단백질을 검출하는 단계를 간략하게 나타낸 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 이하 첨부된 도면을 참조하면서 본 발명에 따른 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다.

[0029] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 인슐린 저항성 진단장치의 사시도이고, 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 인슐린 저항성 진단장치의 구성을 나타낸 블록도이고, 도 3은 도 1에 따른 센서부의 평면도이고, 도 4는 도 1에 따른 단백질전극센서 및 혈당전극센서의 측면도 및 단백질전극센서를 확대한 모식도이다.

[0030] 도면을 참조하면, 본 발명에 따른 휴대용 인슐린 저항성 진단장치(500)는 하우징(100), 센서부(200), 진단부(300) 및 디스플레이부(400)를 포함한다.

[0031] 상기 하우징(100)은 병원의 의료진 또는 당뇨병을 매일 확인하여야 하는 환자가 용이하게 휴대할 수 있도록 표면이 매끄럽게 처리되어 손으로 파지할 수 있으며, 내부에는 진단부(300)가 구비될 수 있는 공간을 제공한다.

[0032] 상기 센서부(200)는 부도체기관(210), 단백질전극센서(220), 혈당전극센서(230) 및 회로기반을 구비할 수 있다.

[0033] 또한 상기 센서부(200)는 상기 하우징(100)의 외측으로 돌출되고, 검체 대상 혈액이 적하되어 상기 혈액 내의 혈당과 단백질을 검출할 수 있다. 상기 센서부(200)는 혈액이 적하되는 동안에 상기 하우징(100)의 외측으로 돌출되나, 인슐린 저항성을 진단하지 않는 경우에는 상기 하우징(100) 내부로 슬라이딩되어 수납될 수 있다. 상기 센서부(200)가 상기 하우징(100)의 내부로 수납되는 경우에는 휴대용 인슐린 저항성 진단장치(500)의 휴대성을 증가시킬 수 있다.

[0034] 상기 단백질은 인슐린(insulin) 또는 c-펩타이드(c-peptide)일 수 있다.

[0035] 상기 단백질이 c-펩타이드인 경우에는 종래의 내인성 인슐린분비능 평가지표에 따라 인슐린 저항성을 판단할 수 있다. 다만 상기 단백질이 인슐린인 경우에는 인슐린의 농도를 가지고 인슐린 저항성을 바로 판단할 수 있으므로 바람직하다.

[0036] 상기 부도체기관(210)은 상기 단백질전극센서(220) 및 혈당전극센서(230)가 배치되어 고정되는 역할을 수행한다. 상기 단백질전극센서(220)에 구비되는 금이 도핑된 전극이 접합하여야 하므로 금이 도금될 수 있는 폴리염화비닐(polyvinylchloride; PVC)로 구비될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0037] 상기 단백질전극센서(220)는 유입구(220-1, 220-2, 220-3), 마이크로플루이딕칩(microfluidics chip, 미도시), 주입웰 및 임피던스 면역센서(impedance immunosensor, 미도시)를 구비할 수 있다.

- [0038] 여기서 상기 유입구(220-1, 220-2, 220-3)는 상기 혈액이 유입되어 단백질전극센서(220) 내부로 혈액을 전달할 수 있으며, 복수개로 구비될 수 있다.
- [0039] 상기 유입구(220)를 구비하는 단백질전극센서(220)는 차례로 작동전극(220-1), 상대전극(220-2), 및 기준전극(220-3)으로 각각 구별될 수 있다.
- [0040] 상기 마이크로플루이딕칩은 복수개의 미세 채널을 구비하여 혈액에서 유형 성분인 적혈구, 백혈구 및 혈소판을 제외하고 혈장만을 상기 임피던스 면역센서로 이송할 수 있다.
- [0041] 상기 단백질전극센서(220)가 검출하는 인슐린은 혈액의 혈장 내에 존재하므로, 상기 마이크로플루이딕칩의 채널을 통한 혈장의 분리과정을 통해 인슐린 검출의 정확성을 증가시킬 수 있다. 상기 마이크로플루이딕칩이 구비되지 않으면, 단백질전극센서(220)의 인슐린 검출의 정확성이 감소될 뿐만 아니라 휴대용 인슐린 저항성 진단장치의 민감도가 감소될 수 있다.
- [0042] 상기 주입웰은 상기 마이크로플루이딕칩에서 배출되는 혈장에 완충용액을 공급할 수 있으며, 상기 주입웰에서 첨가되는 상기 완충용액은 pH 7.0 이고, 0.05 내지 1.0 M의 인산완충용액일 수 있으나, 상기 나노입자와 인슐린이 결합하여 복합체를 형성할 수 있도록 하는 것이면 제한되지 않는다.
- [0043] 또한 상기 주입웰은 상기 마이크로플루이딕칩에서 배출되는 혈장에 완충용액을 공급할 수 있으며, 상기 나노입자는 금나노입자일 수 있다.
- [0044] 상기 나노입자가 금나노입자인 경우에는 상기 완충용액에서 분산된 이후에 인슐린과 결합하여 나노복합체를 형성할 수 있다. 상기 나노복합체를 형성하는 경우에 후술하는 인슐린과 항인슐린 항체의 항원 항체 반응의 감도를 증가시킬 수 있으며, 항원-항체간 입체 제한을 감소시킬 수 있어서 상기 인슐린이 상기 임피던스 면역센서와 정확하게 결합할 수 있다.
- [0045] 여기서 상기 임피던스 면역센서는 금이 도핑된 전극(221, 222)과, 단백질 G 다합체(protein G multimer, 223)와, 항인슐린 항체(224)와 상기 금나노입자가 결합된 인슐린 항원인 나노복합체(미도시)를 포함할 수 있다.
- [0046] 또한 상기 임피던스 면역센서가 c-펩타이드를 검출하는 경우에는 상기 단백질 G 다합체 외에 단일항체 항 c-펩타이드(monoclonal anti c-peptide)가 결합될 수 있다.
- [0047] 상기 금이 도핑된 전극(221,222)은 상기 단백질 G 다합체(223)가 고정될 수 있다.
- [0048] 여기서 상기 단백질 G 다합체(223)가 상기 금이 도핑된 전극 상에 고정되는 경우에는 혈장 내의 인슐린(225)과 결합할 수 있는 사이트를 제공할 수 있고, 특히 상기 인슐린이 금나노입자와 결합하여 나노복합체를 형성하여 상기 단백질 G 다합체(223)에 결합하는 경우에 항원인 인슐린과 항체인 항인슐린이 결합되는 항원 항체반응이 일어날 수 있다.
- [0049] 도 5는 본 발명의 실시예에 따른 임피던스 면역센서의 금이 도핑된 전극과 단백질 G 다합체가 고정된 이후의 순환전류전압법에 의한 그래프이다.
- [0050] 도면을 참조하면, 전압범위는 ± 0.2 내지 0.6 V이고, 주사율을 0.1 V/s로 측정하였다. 금이 도핑된 전극은 개시 전위값이 낮고 전압에 따른 전류의 변화가 큰 폭으로 감지되나, 단백질 G 다합체가 고정된 경우에는 개시전위값이 증가하고 전압의 변화에 따른 전류의 변화의 폭이 감소되었다.
- [0051] 따라서 상기 전극에 금이 도핑되는 경우 상기 단백질 G 다합체가 결합하여 전극 표면이 개질된 것을 확인하였으며, 상기 결과는 항체인 단백질 G 다합체(protein G multimer)가 성공적으로 고정된 것을 나타낸다.
- [0052] 상기 전극에 금이 도핑되는 경우 별도의 효소를 사용하지 않고 인슐린이 결합된 나노복합체를 전극에 고정할 수 있으며, 인슐린의 검출범위도 크게 증가할 수 있다.
- [0053] 여기서 페닐렌 디이소티오시아네이트(phenylene diisothiocyanate; PDITC)와 시스테민(cysteamine)을 혼합하고, 상기 단백질 G 다합체(223)를 첨가하는 방법으로 상기 금이 도핑된 전극에 단백질 G 다합체(223)를 부착할 수 있다.
- [0054] 도 6은 본 발명의 실시예에 따른 임피던스 면역센서의 금이 도핑된 전극과 단백질 G 다합체가 고정된 이후의 전기화학임피던스분석 스펙트럼(electrochemical impedance spectroscopy)이다.
- [0055] 도 6을 참조하면, 주파수 범위를 0.001 Hz ~ 10 kHz로 하였으며, 직접 전압은 0.23V, 전위 진폭은 0.01 V으로

하여 금이 도핑된 전극과 상기 금이 도핑된 전극에 단백질 G 다합체를 고정한 이후에 임피던스를 측정 한 결과 순수하게 금이 도핑된 전극에서 임피던스가 거의 측정되지 않았으나, 항인슐린 항체가 고정된 경우 임피던스의 증가를 나타냈다. 특히 인슐린의 농도가 1 ng/mL에서 10 ug/mL로 증가하였을 때 임피던스 값 또한 정량적으로 증가하여 혈장 내의 인슐린 농도에 따라 임피던스 값이 변화되며 이를 계량할 수 있는 것을 확인하였다.

- [0056] 상기 임피던스 면역센서는 전극 상에 부착되는 나노복합체의 임피던스를 측정함으로써 혈장 내의 인슐린의 농도를 정량적으로 측정할 수 있고, 상기 임피던스를 전기적 신호로 변환하여 회로기판으로 송신할 수 있다.
- [0057] 한편 상기 혈당전극센서(230)는 상기 부도체기판(210) 상에서 상기 단백질전극센서(220)와 독립되어 구비될 수 있다. 여기서 상기 부도체기판(210)은 상기 혈당전극센서(230)가 배치되어 고정되는 역할을 수행한다.
- [0058] 상기 혈당전극센서(230)는 유입구(230-1, 230-2, 230-3), 마이크로플루이딕칩(미도시), 암페로메트리센서(미도시)를 구비할 수 있다.
- [0059] 상기 유입구와 마이크로플루이딕칩은 전술한 바와 동일한 구성이므로 반복적인 설명을 생략한다.
- [0060] 상기 암페로메트리센서는 혈액 내의 혈당의 농도를 측정할 수 있다. 상기 혈당의 농도는 상기 혈장 내의 글루코스가 산화되어 발생하는 전자를 측정하여 전류로 변환하는 방법으로 측정할 수 있다. 여기서 상기 글루코스의 농도에 따라 전류의 변화를 측정할 수 있으며, 상기 암페로메트리센서는 이를 전기적 신호로 변환하여 상기 회로기판(240)으로 송신할 수 있다.
- [0061] 상기 회로기판(240)은 상기 단백질전극센서(220)와 혈당전극센서(230)에서 발생하는 전기적신호를 상기 진단부(300)로 송신할 수 있도록 진단부(300)와 전기적으로 연통될 수 있다.
- [0062] 상기 진단부(300)는 상기 하우징(100) 내부에 구비되고, 상기 센서부(200)에서 검출된 혈당과 단백질의 농도에 따른 전기적 신호를 증폭하여 디지털 신호로 변환하고 인슐린 저항성의 정상여부를 판단할 수 있다.
- [0063] 상기 센서부(200)에서 검출된 혈당과 단백질의 농도는 상기 임피던스 면역센서와 암페로메트리센서에서 농도에 따라 전기적 신호로 변환되어 상기 회로기판을 통하여 상기 진단부(300)에 전달될 수 있다.
- [0064] 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 인슐린 저항성 진단장치의 구성을 나타낸 블록도이다.
- [0065] 도 2를 참조하면 상기 진단부(300)는 앰프, 아날로그디지털변환기, 메모리, 및 마이크로컨트롤유닛을 구비할 수 있다.
- [0066] 상기 앰프는 상기 전기적 신호를 증폭하여 아날로그디지털변환기로 전달하며, 상기 아날로그디지털변환기는 상기 전기적 신호를 디지털 신호인 정량적인 수치로 변환하여 상기 마이크로컨트롤유닛으로 전달할 수 있다.
- [0067] 상기 마이크로컨트롤유닛은 상기 디지털 신호를 입력받아 수치를 계산하고 상기 수치에 따른 정량적 농도를 하기 수학적식에 결과값에 따라 인슐린 저항성을 판단할 수 있다.
- [0068] [수학식]

$$HOMA-IR = \frac{\text{금식후혈중글루코즈}(mM/L) \times \text{금식후혈중인슐린}(IU/mL)}{22.5}$$

- [0069]
- [0070] 여기서, $HOMA-IR$ 은 수학식의 결과값으로 상수이다.
- [0071] 상기 금식후혈중글루코즈의 값은 상기 혈당전극센서(230)에서 글루코즈의 농도에 따라 발생하는 전기적 신호를 상기 아날로그디지털변환기에서 변환하여 구해진 값이고, 상기 금식후혈중인슐린의 값은 상기 단백질전극센서(220)에서 인슐린의 농도에 따라 발생하는 전기적 신호를 상기 아날로그디지털변환기에서 변환하여 구해진 값이다.
- [0072] 상기 마이크로컨트롤유닛은 여기서 상기 수학식의 결과값이 3을 초과하는 경우에 인슐린 저항성을 비정상으로 판단할 수 있다.
- [0073] 상기 디스플레이부(400)는 상기 하우징(100)의 외주 표면에 구비되고, 상기 진단부(300)에서 분석된 인슐린 저항성의 정상여부를 상기 센서부(200)에서 검출된 혈당 및 단백질의 농도와 함께 표시할 수 있다.
- [0074] 도 1을 참조하면 상기, 디스플레이부(400)에서 혈당 및 단백질의 농도와 상기 $HOMA-IR$ 값을 표시하며, 인슐린 저항성의 정상여부를 표시할 수 있다.

- [0075] 또한 상기 단백질전극센서(220)이 결합하는 단백질이 c-펩타이드인 경우에는 상기 디스플레이부(400)에 c-펩타이드의 농도가 표시될 수 있으며, 상기 c-펩타이드의 농도가 검출되어 표시되는 경우에는 검체 대상의 인슐린 분비 동태를 파악할 수 있다.
- [0076] 한편 인슐린 저항성 진단장치는 상기 하우징(100)의 내부 일측에 통신부를 더 포함할 수 있다.
- [0077] 상기 통신부는 상기 진단부(300)에서 판단된 인슐린 저항성 값을 외부 개인건강정보서버로 전송할 수 있다.
- [0078] 상기 개인건강정보서버는 각각 독립된 복수개의 인슐린 저항성 진단장치에서 수집된 정보를 수집하여 저장할 수 있으며, 간단한 채혈을 통한 인슐린 저항성이 비정상적으로 판단되는 경우 주기적으로 인슐린 저항성 판단하여 저장할 수 있고, 상기 개인건강정보서버에 저장된 인슐린 저항성의 변화를 확인하여 인슐린 저항성 신드롬이 당뇨병으로 진행되는 병의 예후를 관찰할 수 있다.
- [0079] 한편 본 발명의 다른 측면에 의하면, 검체 대상에서 혈액을 채혈하는 단계; 상기 채혈된 혈액을 통하여 혈액 내의 혈당과 단백질을 검출하는 단계; 상기 혈당과 단백질의 농도에 따라 전기적 신호를 발생시키고, 상기 전기적 신호를 디지털 신호로 변환하여 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 단계; 및 상기 인슐린의 저항성의 정상여부를 표시하는 단계를 포함하는 인슐린 저항성 진단방법을 제공한다.
- [0080] 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 인슐린 저항성 진단방법의 순서를 나타낸 공정흐름도이다.
- [0081] 도 7을 참조하면, 우선 상기 검체 대상에서 혈액을 채혈할 수 있다(S100).
- [0082] 채혈되는 혈액으로 혈당 및 인슐린을 측정할 수 있으므로, 상기 센서부에 혈액을 적하하여, 채혈된 혈액을 통하여 혈액 내의 혈당과 단백질을 검출할 수 있다(S200).
- [0083] 도 8은 도 7에 의한 혈당과 단백질을 검출하는 단계를 나타낸 공정흐름도이고, 도 9는 도 7에 의한 혈당과 단백질을 검출하는 단계를 간략하게 나타낸 모식도이다.
- [0084] 도 8과 도 9를 참조하면, 상기 혈당과 단백질을 검출하는 단계(S200)는 상기 혈액을 마이크로플루이딕칩(microfluidics chip)을 이용하여 혈당을 분리하고(S210), 상기 분리된 혈당을 암페로메트리센서(amperometry sensor)에 통과시켜 전기적 신호를 발생시키며(S220), 상기 혈액에서 분리된 혈장에 금나노입자와 완충용액을 첨가하고 임피던스 면역센서를 통과시켜 전기적 신호를 발생(S230)시킬 수 있다.
- [0085] 상기 마이크로플루이딕칩은 미세채널을 통하여 혈액에서 유형성분을 제거하고 혈장을 분리하여, 혈장을 암페로메트리센서로 유입시킬 수 있으므로 혈당과 인슐린의 측정민감도를 증가시킬 수 있다.
- [0086] 상기 암페로메트리센서는 유입되는 혈장 중 글루코즈가 산화되어 방출되는 전자의 측정하여 전류로 변환하는 방법으로 전기적 신호를 발생시킬 수 있다(S220).
- [0087] 상기 혈장은 일부는 상기 임피던스 면역센서에 유입될 수 있다. 상기 임피던스 면역센서에서 유입되기 전 나노입자와 완충용액이 투입될 수 있으며, 상기 나노입자는 금나노입자이고, 상기 완충용액은 혈장에 포함되어 있는 인산완충용액일 수 있다.
- [0088] 상기 금나노입자와 인산완충용액이 혈장의 흐름에 첨가되는 경우 상기 혈장 내의 인슐린과 금나노입자가 결합하여 나노복합체를 형성할 수 있다. 상기 나노복합체는 금이 도핑된 전극 상에 접촉되어 있는 단백질 G 다합체와 결합하여 상기 인슐린이 전극 상에 고정되도록 한다.
- [0089] 상기 인슐린이 금이 도핑된 전극 상에 부착되면 전극의 임피던스가 변하게 되고 상기 임피던스의 변화는 전기적 신호를 발생시킬 수 있다(S230).
- [0090] 그 다음으로 상기 전기적 신호는 디지털 신호로 변환되어 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 단계(S300)로 전달될 수 있다.
- [0091] 상기 인슐린 저항성의 정상여부를 판단하는 단계(S300)에서는 하기 수학식에 따라 결과값을 산출하고, 상기 결과값이 3을 초과하는 경우에는 인슐린 저항성이 비정상인 것으로 판단할 수 있다.
- [0092] [수학식]

$$HOMA-IR = \frac{\text{금식후혈중글루코즈}(mM/L) \times \text{금식후혈중인슐린}(IU/mL)}{22.5}$$

[0093]

[0094] 여기서, *HOMA-IR*은 수학적 결과값으로 상수이다.

[0095] 이상에서 살펴본 바와 같이 본 발명에 따른 휴대용 인슐린 저항성 진단장치 및 진단방법에 의하면 인슐린 저항성의 조기 진단이 가능하고, 혈액 내의 혈당 및 인슐린 농도를 정량적으로 계량하여 수치적으로 인슐린 저항성을 판단하여 표시할 수 있으므로, 인슐린 저항성이 인슐린 저항성 신드롬으로 진행되는 병의 예후를 정확하게 진단할 수 있다.

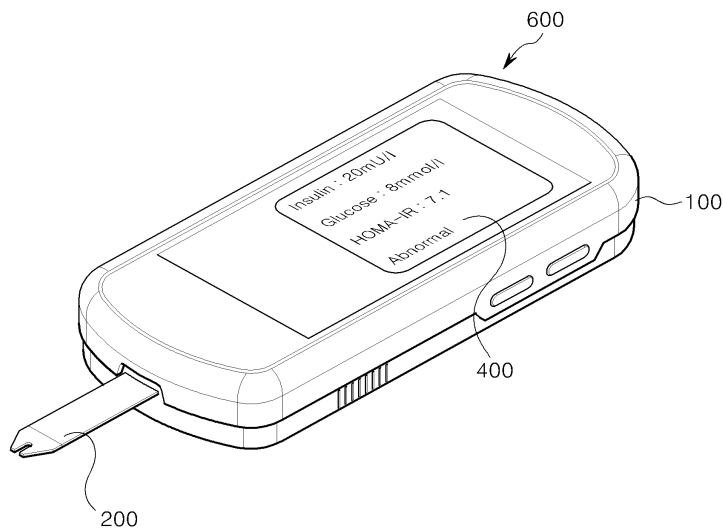
[0096] 본 발명은 도면에 도시된 실시예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 본 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 다른 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

부호의 설명

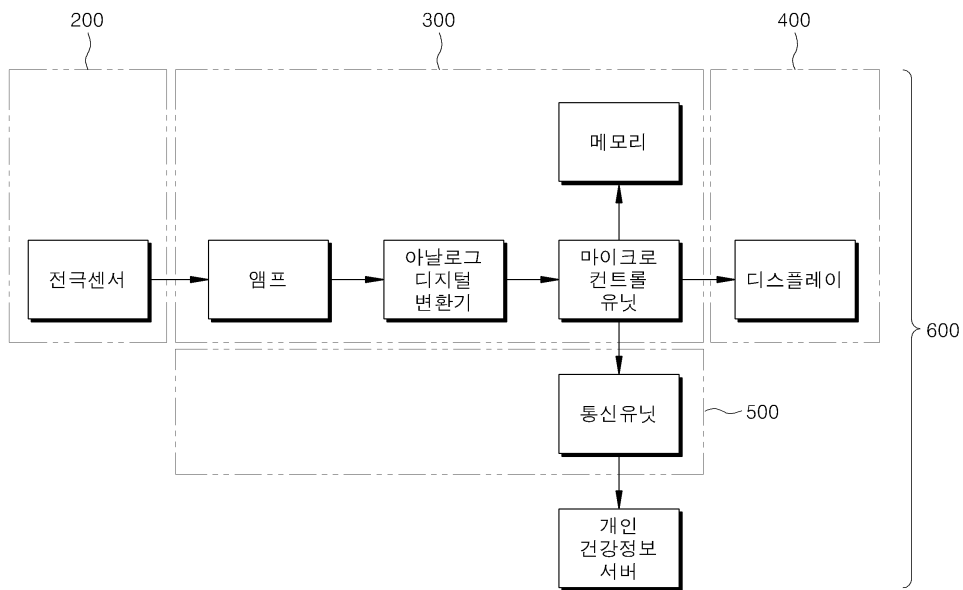
[0097] 100 : 하우징 200 : 센서부
210 : 부도체 기관 220 : 단백질전극센서
221 : 기관 222 : 금 도금
223 : 단백질 G 다합체 225 : 인슐린
230 : 혈당전극센서 232 : 글루코즈
240 : 회로기관 300 : 진단부
400 : 디스플레이부

도면

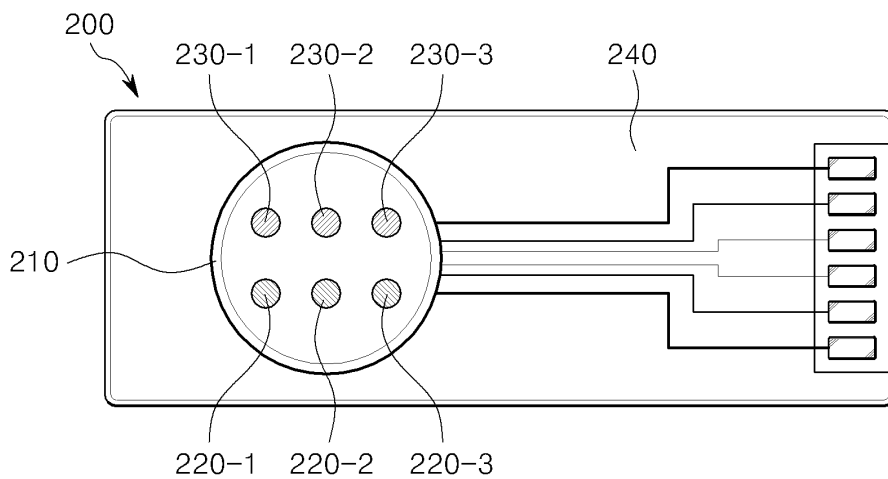
도면1



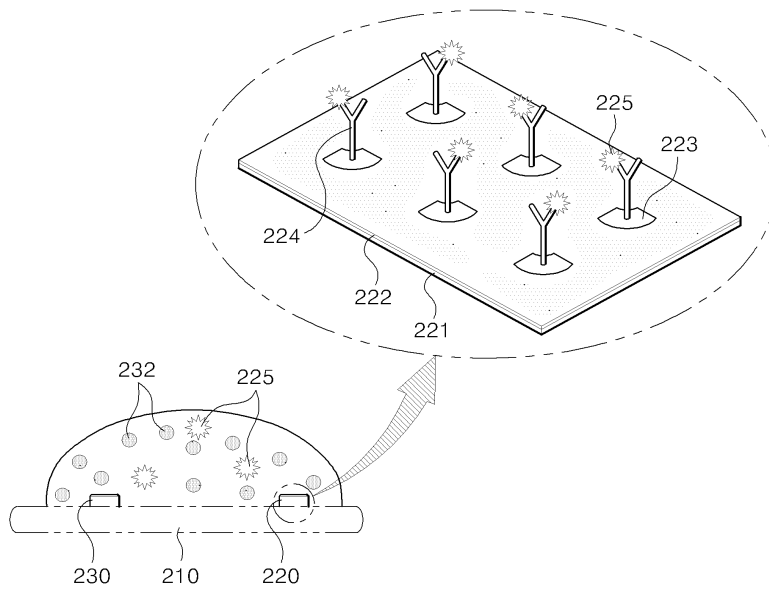
도면2



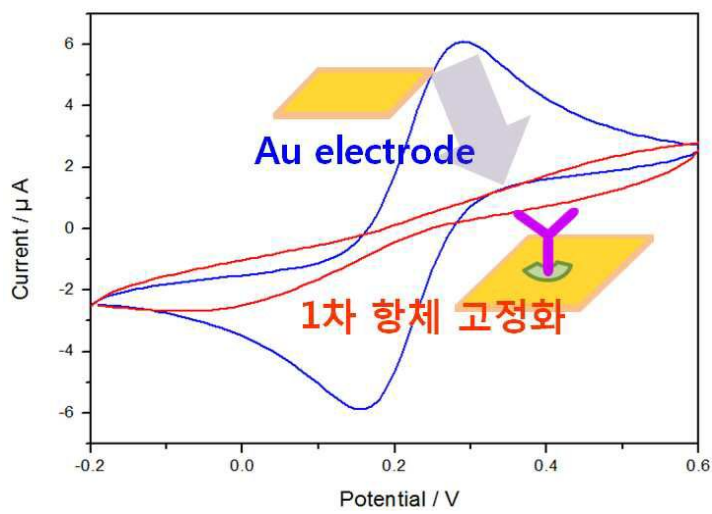
도면3



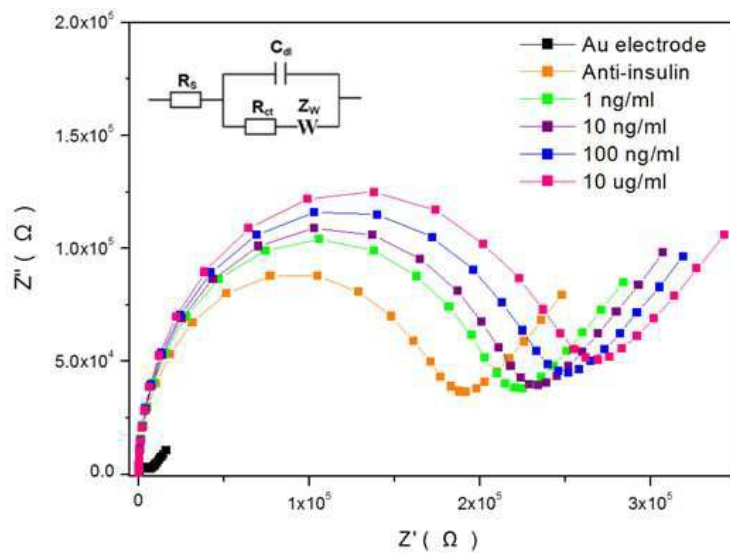
도면4



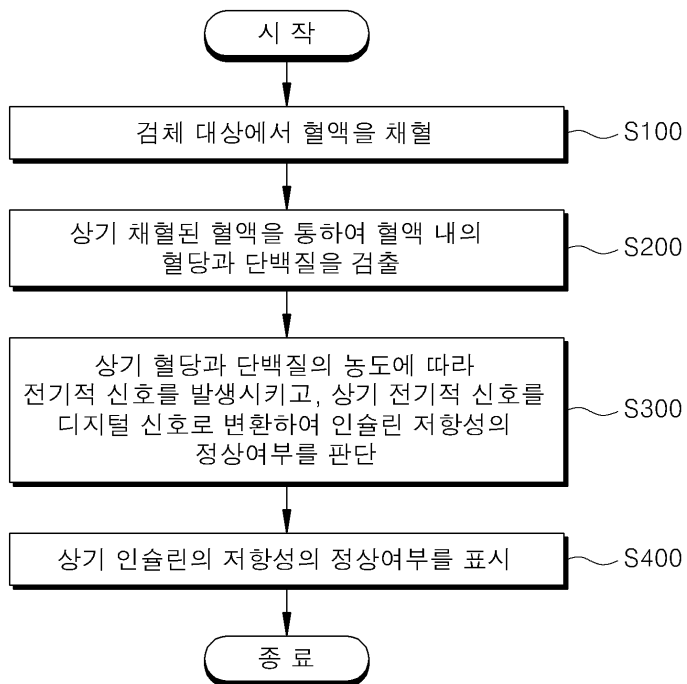
도면5



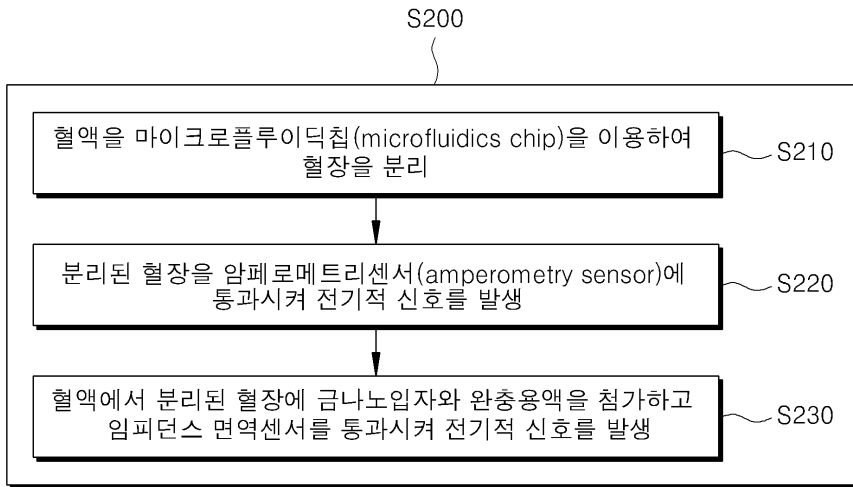
도면6



도면7



도면8



도면9

