



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0084388
(43) 공개일자 2018년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C08F 220/56 (2006.01) C08F 220/26 (2006.01)
C08F 220/28 (2006.01) C08F 220/30 (2006.01)
C08F 220/34 (2006.01) C08J 3/075 (2006.01)
G01N 21/76 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C08F 220/56 (2013.01)
C08F 220/26 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0007930

(22) 출원일자 2017년01월17일

심사청구일자 2017년01월17일

(71) 출원인

주식회사 엔게인

경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 ,C동201호(삼평동, 코리아바이오파크)

세종대학교산학협력단

서울특별시 광진구 능동로 209 (군자동, 세종대학교)

(72) 발명자

이원목

서울특별시 강남구 선릉로126길 22, 105동 1102호(삼성동, 롯데캐슬프리미어아파트)

김동연

서울특별시 광진구 능동로16길 55 (화양동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인가산

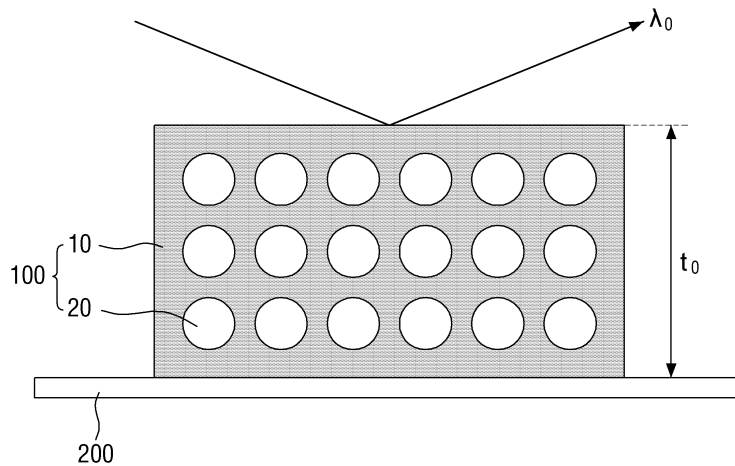
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 수화젤 및 이를 포함하는 글루코스 센서

(57) 요약

수화젤 및 이를 포함하는 글루코스 센서가 제공된다. 상기 수화젤은 역오팔(inverse-opal) 구조를 갖는 수화젤로서, 상기 수화젤의 매트릭스는 주채 및 상기 주채에 결합된 보론산(boronic acid)계 측채를 포함한다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

C08F 220/28 (2013.01)
C08F 220/30 (2013.01)
C08F 220/34 (2013.01)
C08J 3/075 (2013.01)
G01N 21/76 (2013.01)
G01N 33/68 (2013.01)
C08J 2300/14 (2013.01)

고영국

경기도 성남시 분당구 불정로 397, 302동 2201호(서현동, 효자촌임광아파트)

(72) 발명자

차준희

서울특별시 강남구 언주로30길 26, G동 3508호(도곡동, 타워팰리스)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	C0353301
부처명	산업통상자원부
연구관리전문기관	경기지방중소기업청
연구사업명	산학협력 기술개발사업
연구과제명	무전원 연속혈당측정용 회절겔 센서 개발
기 여 율	1/1
주관기관	세종대학교산학협력단
연구기간	2015.11.11 ~ 2016.11.10

명세서

청구범위

청구항 1

역오팔(inverse-opal) 구조를 갖는 수화겔로서,

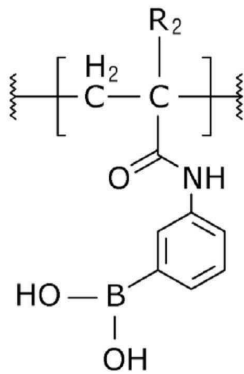
상기 수화겔의 매트릭스는 주쇄 및 상기 주쇄에 결합된 보론산(boronic acid)계 측쇄를 포함하는 수화겔.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 수화겔의 상기 매트릭스는 하기 구조식 1로 표현되는 단위 구조를 포함하는 수화겔.

<구조식 1>



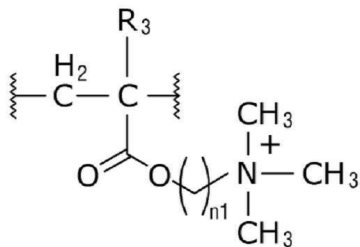
(상기 구조식 1에서, R₂는 수소 또는 메틸기이다)

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 수화겔의 상기 매트릭스는 하기 구조식 2로 표현되는 단위 구조를 더 포함하는 수화겔.

<구조식 2>



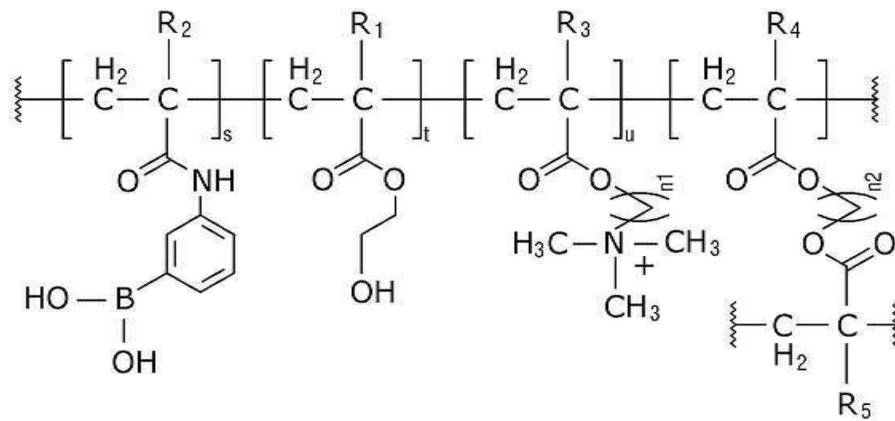
(상기 구조식 2에서, R₃는 수소 또는 메틸기이고, n₁은 1 내지 3의 정수이다)

청구항 4

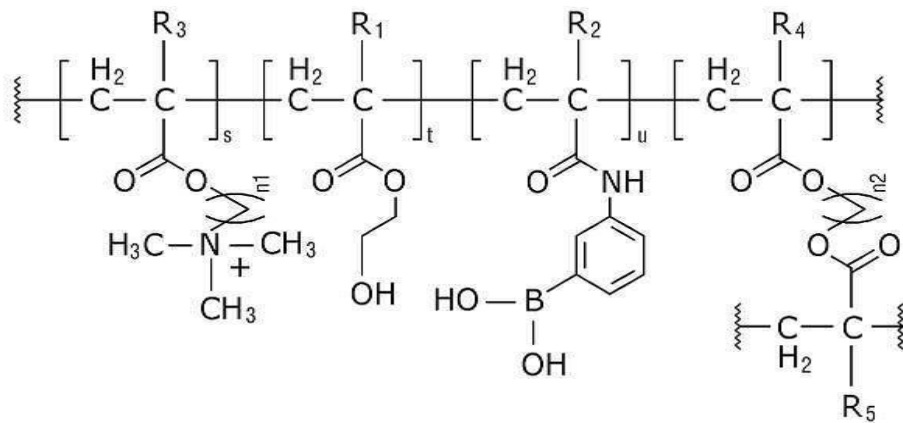
제3항에 있어서,

상기 수화겔의 상기 매트릭스는 하기 구조식 3 또는 구조식 4로 표현되는 구조를 포함하는 수화겔.

<구조식 3>



<구조식 4>



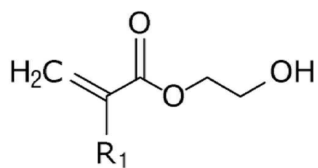
(상기 구조식 3 및 구조식 4에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기이고, n_1 및 n_2 는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수이며, s 및 u 는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, t 는 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수이다)

청구항 5

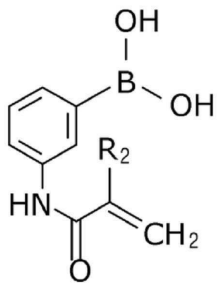
제4항에 있어서,

상기 수화겔은 하기 화학식 1로 표현되는 단량체, 하기 화학식 2로 표현되는 단량체, 하기 화학식 3으로 표현되는 단량체 및 하기 화학식 4로 표현되는 단량체를 포함하는 단량체 혼합물을 중합시켜 제조된 것인 수화겔.

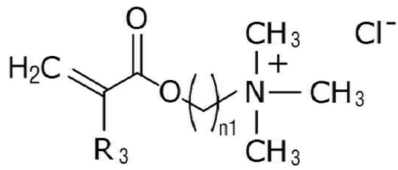
<화학식 1>



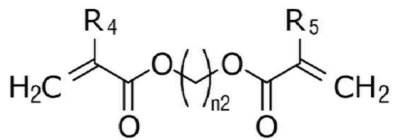
<화학식 2>



<화학식 3>



<화학식 4>



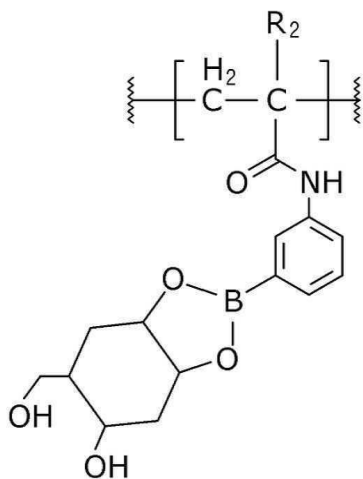
(상기 화학식 1 내지 화학식 4에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기이고, n₁ 및 n₂는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수이다)

청구항 6

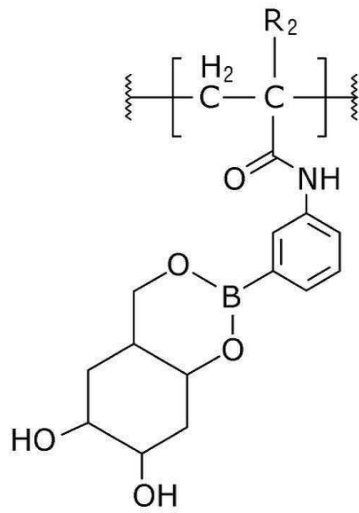
제3항에 있어서,

글루코스 존재 하에서, 상기 수화겔의 상기 매트릭스는 하기 구조식 5, 구조식 6 또는 구조식 7로 표현되는 단위 구조를 더 포함하는 수화겔.

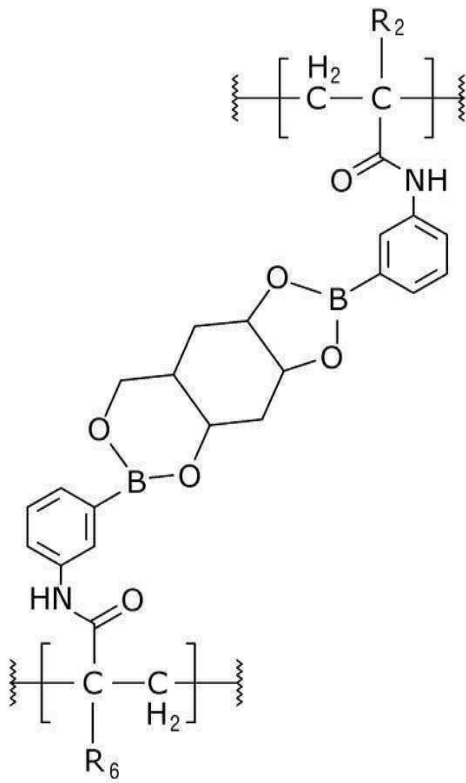
<구조식 5>



<구조식 6>



<구조식 7>



(상기 구조식 5 내지 구조식 7에서, R_2 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기이다)

청구항 7

제1항에 있어서,

제1 농도의 글루코스 존재 하에서 상기 수화겔의 부피는,

상기 제1 농도보다 큰 제2 농도의 글루코스 존재 하에서 상기 수화겔의 부피보다 큰 수화겔.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 제1 농도의 글루코스 존재 하에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장은,
상기 제2 농도의 글루코스 존재 하에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장보다 큰 수화겔.

청구항 9

제8항에 있어서,

pH 7.4 및 1 mM의 글루코스 조건 하에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장과, pH 7.4 및 10 mM의 글루코스 조건 하에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장의 차이는 15 nm 이상인 수화겔.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 초기 상태에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장은 550nm 이상 600nm 이하의 범위에 위치하는 수화겔.

청구항 11

기재; 및

상기 기재 상에 배치되는 상기 제1항에 따른 수화겔을 포함하는 글루코스 센서.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 수화겔 및 수화겔을 포함하는 글루코스 센서에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 당뇨병은 인슐린의 분비량이 부족하거나 정상적인 기능이 이루어지지 않는 등의 대사질환의 일종으로서, 당뇨병의 증상은 주로 혈중 글루코스의 농도가 높아지는 고혈당과 관련되어 나타난다. 당뇨병으로 인한 만성적 고혈당은 신체 각 기관의 손상과 기능 부전을 초래할 뿐만 아니라, 망막, 신장, 신경에 나타나는 미세혈관 합병증과 관상동맥 질환, 말초동맥 질환, 뇌혈관 질환과 같은 거대혈관 합병증을 유발하여 환자를 사망에 이르게 할 수 있다.

[0003] 당뇨병이 유발하는 합병증을 예방하거나 치료 방법을 선정하고 예후를 개선하기 위해서는 지속적인 혈당 측정을 통해 치료의 적절성을 평가하고 그 결과를 치료 과정에 빠르게 적용하는 것이 중요하다. 이러한 관점에서 자가 혈당 측정의 역할이 점차 커지고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 그러나 기존의 자가 혈당 측정기들은 대부분 침습적인 방식으로 혈액을 채취하여 혈당을 측정하기 때문에 환자에게 고통과 불편함을 주는 한계가 있다. 또한 혈액을 샘플링하여 샘플 혈액 내 글루코스 농도를 측정하는 방식은 비연속적인 측정 방법이기 때문에 혈당 수치의 중요한 변동을 간과할 가능성이 존재하는 한계가 있다. 따라서 비침습적인 방식으로 환자의 혈중 글루코스 농도를 지속적으로 모니터링 할 수 있는 자가 혈당 측정용 글루코스 센서의 개발이 요구되는 실정이다.

[0005] 이에 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 주위의 글루코스 농도 변화를 연속적으로 감지할 수 있는 수화겔을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는 비침습적인 방식으로 환자의 혈중 글루코스 농도를 지속적으로 모니터링 할 수 있는 글루코스 센서를 제공하는 것이다.

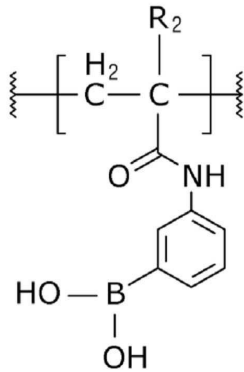
[0007] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 수화겔은 역오팔(inverse-opal) 구조를 갖는 수화겔로서, 상기 수화겔의 매트릭스는 주쇄 및 상기 주쇄에 결합된 보론산(boronic acid)계 측쇄를 포함한다.

[0009] 상기 수화겔의 상기 매트릭스는 하기 구조식 2로 표현되는 단위 구조를 포함할 수 있다. 하기 구조식 2에서, R₂는 수소 또는 메틸기이다.

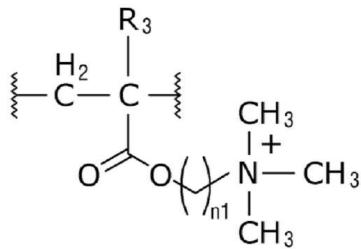
[0010] <구조식 2>



[0011]

[0012] 또, 상기 수화겔의 상기 매트릭스는 하기 구조식 6으로 표현되는 단위 구조를 더 포함할 수 있다. 하기 구조식 6에서, R₃는 수소 또는 메틸기이고, n1은 1 내지 3의 정수이다.

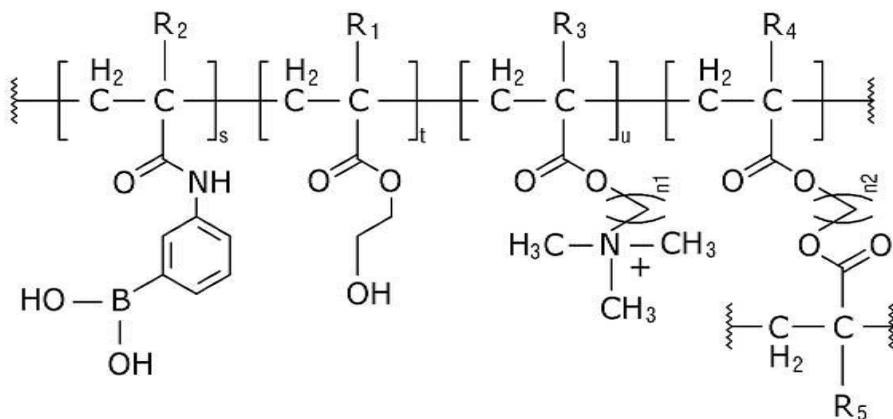
[0013] <구조식 6>



[0014]

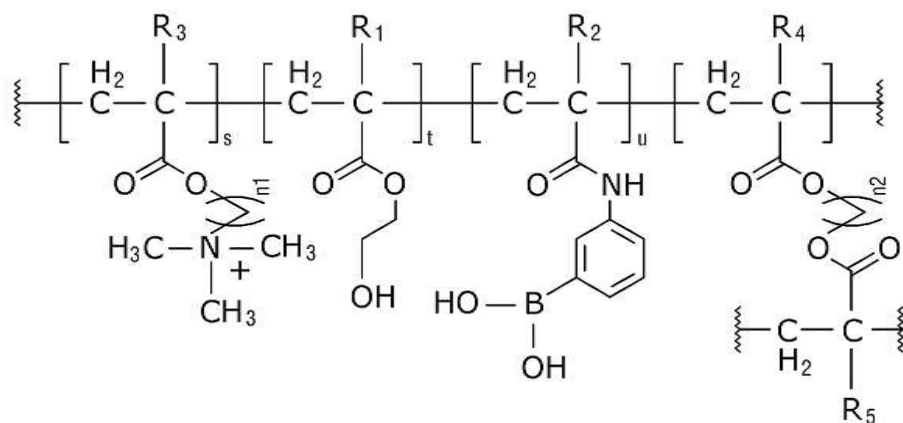
[0015] 또한, 상기 수화겔의 상기 매트릭스는 하기 구조식 8 또는 구조식 9로 표현되는 구조를 포함할 수 있다. 하기 구조식 8 및 구조식 9에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기이고, n1 및 n2는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수이며, s 및 u는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, t는 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수이다.

[0016] <구조식 8>



[0017]

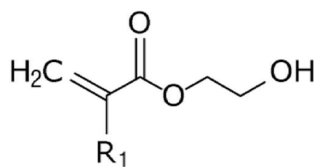
[0018] <구조식 9>



[0019]

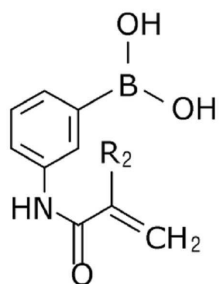
[0020] 상기 수화겔은 하기 화학식 1로 표현되는 단량체, 하기 화학식 2로 표현되는 단량체, 하기 화학식 3으로 표현되는 단량체 및 하기 화학식 4로 표현되는 단량체를 포함하는 단량체 혼합물을 중합시켜 제조된 것일 수 있다. 하기 화학식 1 내지 화학식 4에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기이고, n₁ 및 n₂는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수이다.

[0021] <화학식 1>



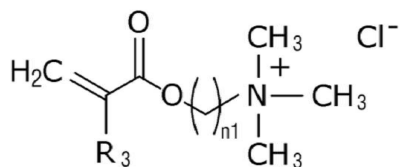
[0022]

[0023] <화학식 2>



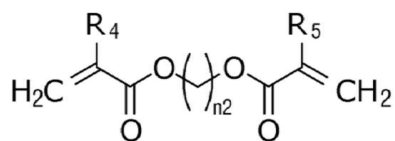
[0024]

[0025] <화학식 3>



[0026]

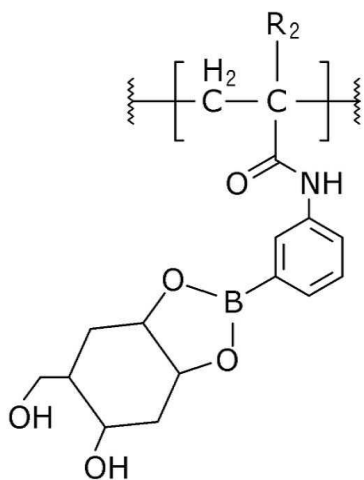
[0027] <화학식 4>



[0028]

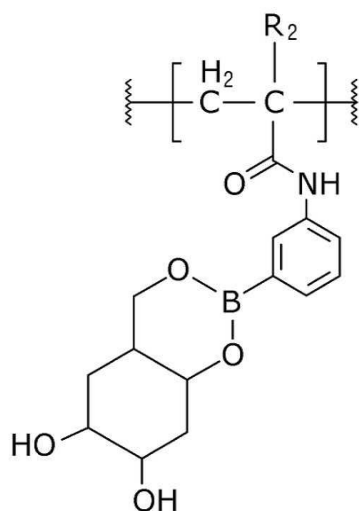
[0029] 또, 글루코스 존재 하에서, 상기 수화겔의 상기 매트릭스는 하기 구조식 5, 구조식 6 또는 구조식 7로 표현되는 단위 구조를 더 포함할 수 있다. 하기 구조식 5 내지 구조식 7에서, R₂ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기이다.

[0030] <구조식 5>



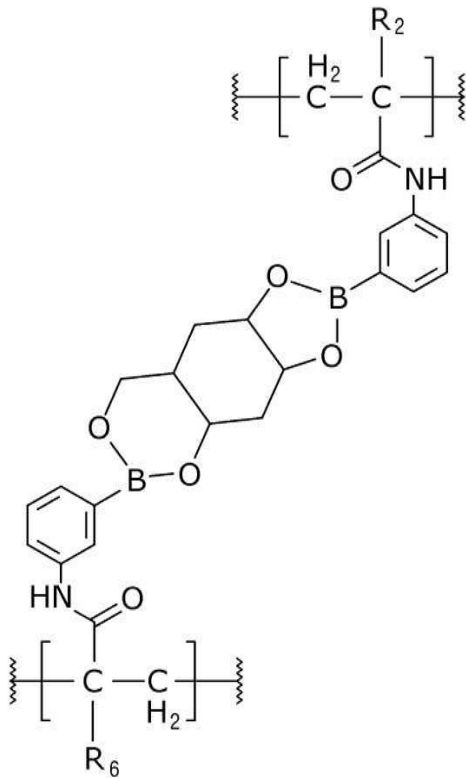
[0031]

[0032] <구조식 6>



[0033]

[0034] <구조식 7>



[0035]

[0036] 제1 농도의 글루코스 존재 하에서 상기 수화겔의 부피는, 상기 제1 농도보다 큰 제2 농도의 글루코스 존재 하에서 상기 수화겔의 부피보다 클 수 있다.

[0037] 또, 상기 제1 농도의 글루코스 존재 하에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장은, 상기 제2 농도의 글루코스 존재 하에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장보다 클 수 있다.

[0038] 또한, pH 7.4 및 1 mM의 글루코스 조건 하에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장과, pH 7.4 및 10 mM의 글루코스 조건 하에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장의 차이는 15 nm 이상일 수 있다.

[0039] 상기 초기 상태에서 상기 수화겔의 반사색의 피크 파장은 550nm 이상 600nm 이하의 범위에 위치할 수 있다.

[0040] 상기 다른 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 글루코스 센서는, 기재, 및 상기 기재 상에 배치되는 수화겔을 포함하되, 상기 수화겔은 역오팔(inverse-opal) 구조를 갖는 수화겔로서, 상기 수화겔의 매트릭스는 주쇄 및 상기 주쇄에 결합된 보론산(boronic acid)계 측쇄를 포함한다.

[0041] 기타 실시예의 구체적인 사항들은 상세한 설명 및 도면들에 포함되어 있다.

발명의 효과

[0042] 상기 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 수화겔은 주위의 글루코스 농도 변화를 연속적/가역적으로 감지할 수 있다.

[0043] 상기 다른 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 글루코스 센서는 환자에게 고통과 불편함을 주지 않고 비교적 간단한 방법으로 혈중 글루코스 농도를 지속적으로 모니터링 할 수 있다.

[0044] 본 발명의 실시예들에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 글루코스 센서의 사시도이다.

도 2는 도 1의 II-II' 선을 따라 절개한 단면도이다.

도 3a 및 도 3b는 도 1의 수화겔의 체적 변화를 설명하기 위한 도면이다.

도 4a 및 도 4b는 도 1의 수화겔의 반사색을 설명하기 위한 도면이다.

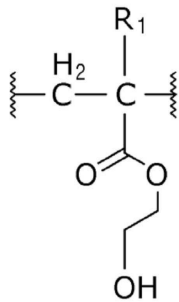
도 5a 내지 5d는 실험예에 따른 결과를 나타낸 그래프들이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0046] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.
- [0047] 소자(elements) 또는 층이 다른 소자 또는 층의 「상(on)」으로 지칭되는 것은 다른 소자 바로 위에 또는 중간에 다른 층 또는 다른 소자를 개재한 경우를 모두 포함한다. 반면, 소자가 「직접 상(directly on)」으로 지칭되는 것은 중간에 다른 소자 또는 층을 개재하지 않은 것을 나타낸다.
- [0048] 「및/또는」은 언급된 아이템들의 각각 및 하나 이상의 모든 조합을 포함한다. 「내지」를 사용하여 나타낸 수치 범위는 그 앞과 뒤에 기재된 값을 각각 하한과 상한으로서 포함하는 수치 범위를 나타낸다. 「약」 또는 「대략」은 그 뒤에 기재된 값 또는 수치 범위의 20% 이내의 값 또는 수치 범위를 의미한다.
- [0049] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들에 대하여 설명한다.
- [0050] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 글루코스 센서의 사시도이다. 도 2는 도 1의 II-II' 선을 따라 절개한 단면도이다.
- [0051] 우선 도 1 및 도 2를 참조하면, 본 실시예에 따른 글루코스 센서(1000)는 기재(200) 및 기재(200) 상에 배치된 수화겔(100)을 포함할 수 있다. 기재(200)는 수화겔(100)을 지지할 수 있다.
- [0052] 수화겔(100)은 수화겔 고분자 매트릭스(10) 및 내부에 형성된 복수의 기공(20)을 포함한다. 기공(20)은 주변의 매트릭스(10)에 비해 저굴절 영역을 형성할 수 있다. 기공(20)은 실질적으로 규칙적으로 배열될 수 있다. 예를 들어 기공(20)들은 X축 방향, Y축 방향 및 Z축 방향으로 규칙적으로 배열되어 격자 형태를 이룰 수 있다. 예시적인 실시예에서, 수화겔(100)은 복수의 기공(20)에 의해 형성된 역오팔(inverse-opal) 구조를 가질 수 있다. 일반적으로 매트릭스 물질 내에 구 형태의 다른 물질이 충전된 형태의 오팔(opal) 구조를 갖는 광결정은 다른 파장의 빛이 서로 상이한 각도로 회절되며 무지개 색 패턴을 발생시킬 수 있다. 즉, 본 명세서에서 역오팔 구조는 상기 오팔 구조가 반전된 구조, 구체적으로 매트릭스 물질 내에 구 형태의 공극이 형성되어 투과광의 적어도 일부를 회절시킬 수 있는 구조를 의미한다.
- [0053] 초기 상태에서 기공(20)은 실질적으로 구 형상일 수 있다. 본 명세서에서, '초기 상태'라 함은 주변에 글루코스가 존재하지 않는 상태를 의미한다. 또, '실질적으로 구형'이라 함은 대략 완전한 구 형상을 의미하며, 구 형상의 임의의 단면에서 최대 직경과 최소 직경 간의 차이가 10% 미만인 형상을 의미한다. 다만, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니며, 초기 상태에서 기공은 찌그러진 구 형상일 수도 있다.
- [0054] 기공(20)은 투과광을 굴절 및/또는 회절시킬 수 있다. 투과광이 굴절 및/또는 회절되는 정도는 기공(20)의 크기 및/또는 인접한 기공(20)들 간의 거리에 따라 달라질 수 있다. 기공(20)의 직경은 약 200nm 내지 330nm, 또는 약 270nm 내지 310nm 일 수 있다. 기공(20)의 직경을 상기 범위 내에 있도록 하여 수화겔(100)의 초기 상태에서 반사색을 제어할 수 있다. 예시적인 실시예에서, 수화겔(100)의 초기 상태에서 반사색의 피크 파장은 약 550nm 이상 600nm 이하의 범위에 위치할 수 있으나 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0055] 수화겔 고분자 매트릭스(10)는 복수의 고분자 주쇄가 서로 가교되어 내부 망상 구조를 가질 수 있다. 매트릭스(10)는 망상 구조에 기인한 매트릭스 자체의 다공성 구조로 인해 액상 매질을 가역적으로 흡수 및 방출할 수 있다. 또한 매트릭스(10) 자체의 액상 매질의 흡수/방출 속도가 빠르기 때문에 글루코스 센서에 적용될 경우 센서의 응답 속도를 향상시킬 수 있다. 본 실시예에 따른 수화겔(100)은 글루코스 존재 하에서 액상 매질의 가역적인 흡수와 방출 및 그에 따른 수화겔(100)의 체적 변화를 이용하여 기공(20)의 크기 및/또는 기공(20) 간의 인접 거리를 변화시킴으로써 수화겔(100)에 의한 반사색의 변화를 유도할 수 있다. 즉, 수화겔(100)은 주위의 글루코스 농도에 따라 가시광선 영역에서의 색 변화를 구현할 수 있다. 상기 반사색의 변화는 광의 회절에 의한 것일 수 있다.

[0056] 예시적인 실시예에서, 수화겔(100)의 매트릭스(10)의 주쇄는 하기 구조식 1로 표현되는 단위 구조를 포함할 수 있다.

[0057] <구조식 1>



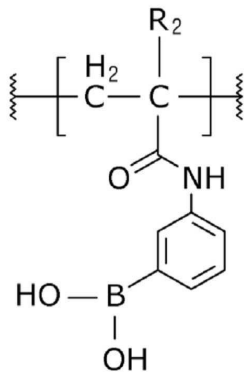
[0058]

[0059] 상기 구조식 1에서, R₁은 수소 또는 메틸기(*-CH₃)이다.

[0060] 상기 구조식 1로 표현되는 단위 구조를 갖는 수화겔(100)의 매트릭스(10)는 흡수능과 방출능이 우수할 뿐만 아니라 넓은 생체 적합성을 갖는 효과가 있다.

[0061] 또, 수화겔(100)의 매트릭스(10)는 상기 주쇄에 결합된 보론산(boronic acid)계 측쇄를 포함할 수 있다. 예를 들어, 수화겔(100)의 매트릭스(10)의 주쇄는 하기 구조식 2로 표현되는 단위 구조를 더 포함할 수 있다.

[0062] <구조식 2>



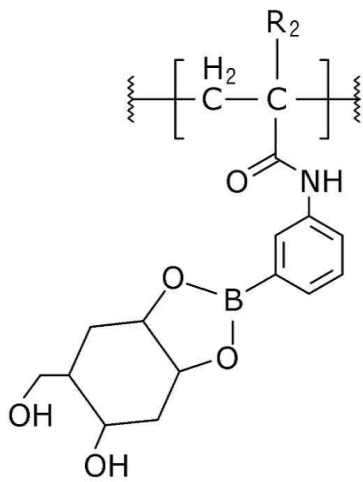
[0063]

[0064] 상기 구조식 2에서, R₂는 수소 또는 메틸기(*-CH₃)이다.

[0065] 평면 삼각 구조의 보론산기(B(OH)₂)는 염기 조건 하에서 디올기와 공유 결합될 수 있다. 예를 들어, 매트릭스(10)의 측쇄에 도입된 보론산기는 글루코스의 비시날디올기(vicinal diol group)와 가역적으로 결합/해리하여 디옥사보로란(dioxaborolane) 구조 또는 디옥사보리난(dioxaborinane) 구조를 형성할 수 있다. 보론산기가 글루코스의 비시날디올기와 결합할 경우 주쇄 간의 상호 작용힘을 증가시켜 주쇄 간의 인접 거리를 줄일 수 있고 결과적으로 매트릭스(10)에 함유된 액상 매질을 방출하고 매트릭스(10)가 수축 거동할 수 있다. 반면 보론산기가 글루코스의 비시날디올기와 해리될 경우 주쇄 간의 상호 작용힘이 감소되어 결과적으로 매트릭스(10)에 함유된 액상 매질을 흡수하고 매트릭스(10)가 팽윤 거동할 수 있다.

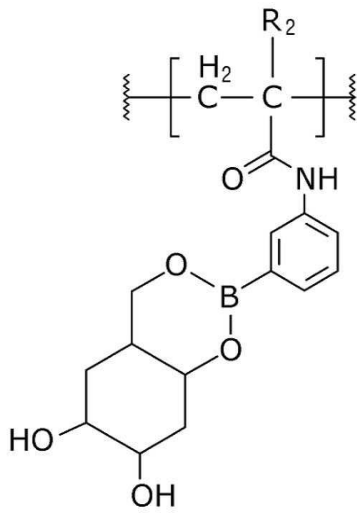
[0066] 몇몇 실시예에서, 수화겔(100)의 매트릭스(10)는 하기 구조식 3, 구조식 4 또는 구조식 5로 표현되는 구조를 포함할 수 있다.

[0067] <구조식 3>



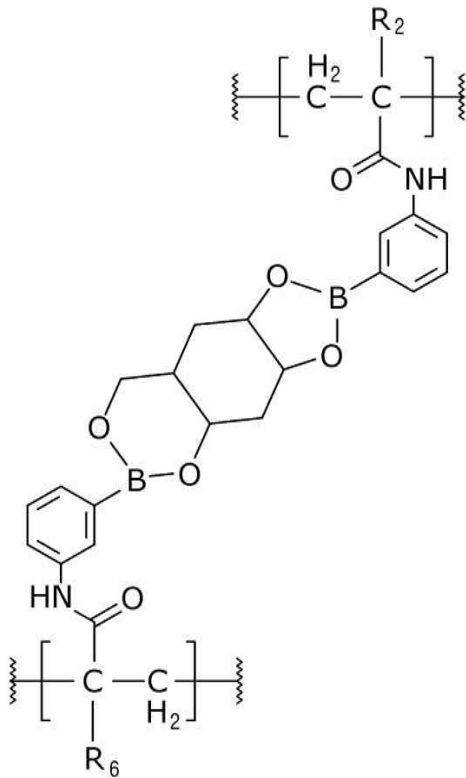
[0068]

[0069] <구조식 4>



[0070]

[0071] <구조식 5>



[0072]

[0073] 상기 구조식 3 내지 구조식 5에서, R_2 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기($-\text{CH}_3$)이다.

[0074] 이하, 본 실시예에 따른 수화겔(100)의 수축/팽윤 거동 및 그에 따른 광학 특성 변화에 대하여 상세하게 설명한다.

[0075] 수화겔(100)은 주위의 글루코스 농도가 증가할수록 점차 수축될 수 있다. 글루코스 존재 하에서 수화겔(100)의 체적 변화를 도 3a 및 도 3b에 나타내었다.

[0076] 도 2 및 도 3a를 참조하면, 글루코스 존재 하에서 글루코스 용액은 수화겔(100)의 매트릭스(10)의 수축을 유도할 수 있다. 예를 들어, 약 pH 7.4 조건의 글루코스 존재 하에서 수화겔(100)의 두께(t_1)는 글루코스가 존재하지 않는 초기 상태에서의 수화겔(100)의 두께(t_0)보다 작을 수 있다. 글루코스 존재 하에서 수화겔(100) 내 기공(20)의 두께 방향 직경은 감소하여 기공(20)은 실질적으로 구 형상, 또는 찌그러진 구 형상, 또는 실질적으로 타원구 형상 또는 찌그러진 타원 구 형상일 수 있다. 또 글루코스 존재 하에서 두께 방향으로 인접한 기공(20)들 간의 인접 거리는 초기 상태에서의 두께 방향으로 인접한 기공(20)들 간의 인접 거리보다 감소할 수 있다.

[0077] 또 도 2, 도 3a 및 도 3b를 참조하면, 약 pH 7.4 조건의 상대적으로 고농도의 글루코스 용액은 상대적으로 저농도의 글루코스 용액에 비해 수화겔(100)의 매트릭스(10)의 수축을 더 유도할 수 있다. 예를 들어, 고농도의 글루코스 존재 하에서 수화겔(100)의 두께(t_2)는 저농도의 글루코스 존재 하에서 수화겔(100)의 두께(t_1)보다 작을 수 있다. 고농도의 글루코스 존재 하에서 두께 방향으로 인접한 기공(20)들 간의 인접 거리는 저농도의 글루코스 존재 하에서 두께 방향으로 인접한 기공(20)들 간의 인접 거리보다 감소할 수 있다.

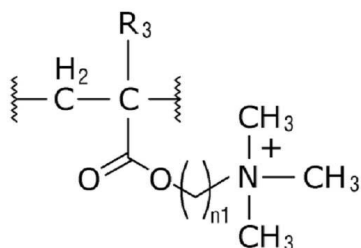
[0078] 몇몇 실시예에서, 수화겔(100)은 동일한 pH 조건 하에서, 하기 조건 (1) 및 조건 (2)를 항상 만족할 수 있다.

[0079] 조건 (1): $C_1 < C_2$

[0080] 조건 (2): $V_{C2} < V_{C1}$

[0081] 상기 조건 (1) 및 조건 (2)에서, C_1 및 C_2 는 수화겔 주위의 글루코스 농도를 의미하고 V_c 는 글루코스 농도 C에서의 수화겔의 체적을 의미한다.

- [0082] 상기 조건 (1) 및 조건 (2)를 항상 만족하도록 함으로써 수화겔(100)을 글루코스 센서로 이용할 경우에 글루코스 센서의 신뢰성을 확보할 수 있다.
- [0083] 본 실시예의 수화겔(100)이 갖는 액상 매질의 흡수/방출 특성 및 그에 따른 팽윤/수축 거동은 가역적인 동시에 즉각적일 수 있다. 따라서 수화겔(100)은 주위 글루코스의 농도를 연속적으로 검출할 수 있다. 이는 환자의 혈당 수치의 지속적인 변동을 반영한 결과를 검출할 수 있다는 점에서, 환자의 국부적인 혈액을 샘플링하여 혈중 글루코스 농도를 측정하는 비가역적인 방법과 큰 차이를 갖는다.
- [0084] 다음으로, 글루코스 존재 하에서 수화겔(100)의 반사색의 파장 변화를 도 4a 및 도 4b에 나타내었다.
- [0085] 도 2 및 도 4a를 참조하면, 글루코스 존재 하에서 수축된 수화겔(100)이 나타내는 반사색의 피크 파장(λ_1)은 글루코스가 존재하지 않는 초기 상태에서의 수화겔(100)이 나타내는 반사색의 피크 파장(λ_0)과 상이할 수 있다. 예를 들어, 글루코스 존재 하에서 수화겔(100)이 나타내는 반사색의 피크 파장(λ_1)은 초기 상태의 수화겔(100)이 나타내는 반사색의 피크 파장(λ_0)보다 짧을 수 있다.
- [0086] 또 도 2, 도 4a 및 도 4b를 참조하면, 상대적으로 고농도의 글루코스 용액은 상대적으로 저농도의 글루코스 용액에 비해 수화겔(100)의 반사색의 피크 파장을 더 변화시킬 수 있다. 예를 들어, 고농도의 글루코스 존재 하에서 수화겔(100)이 나타내는 반사색의 피크 파장(λ_2)은 저농도의 글루코스 존재 하에서 수화겔(100)이 나타내는 반사색의 피크 파장(λ_1)보다 짧을 수 있다. 즉, 본 실시예에 따른 수화겔(100)은 글루코스 농도가 증가할수록 상기 역오팔 구조의 수화겔(100)의 반사색의 피크 파장이 감소하며 청색 천이(blue shift)를 나타낼 수 있다.
- [0087] 본 실시예의 수화겔(100)은 글루코스 농도가 증가할수록 반사색이 청색 천이를 나타내도록 함으로써 글루코스 센서의 반응 속도와 활용도를 보다 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 주위의 글루코스 농도가 감소하는 경우에 나타나는 팽윤 거동에 비해 주위의 글루코스 농도가 증가하는 경우에 나타나는 수축 거동이 상대적으로 급격한 변화를 나타낼 수 있고, 환자로 하여금 혈당 수치의 증가를 빠르게 인지할 수 있도록 할 수 있다.
- [0088] 몇몇 실시예에서, 수화겔(100)은 동일한 pH 조건 하에서, 하기 조건 (3), 조건 (4) 및 조건 (5)을 항상 만족할 수 있다.
- [0089] 조건 (3): $10\text{mM} < C_1 < C_2$
- [0090] 조건 (4): $V_{C2} < V_{C1}$
- [0091] 조건 (5): $\lambda_{C2} < \lambda_{C1}$
- [0092] 상기 조건 (3) 내지 조건 (5)에서, C_1 및 C_2 는 수화겔 주위의 글루코스 농도를 의미하고 V_c 는 글루코스 농도 C 에서의 수화겔의 체적을 의미하며 λ_c 는 글루코스 농도 C 에서 수화겔의 반사색의 피크 파장을 의미한다.
- [0093] 몇몇 실시예에서, 수화겔(100)의 매트릭스(10)는 상기 주쇄에 결합된 4급 암모늄기 함유 측쇄를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 수화겔(100)의 매트릭스(10)의 주쇄는 하기 구조식 6으로 표현되는 단위 구조를 더 포함할 수 있다.
- [0094] <구조식 6>

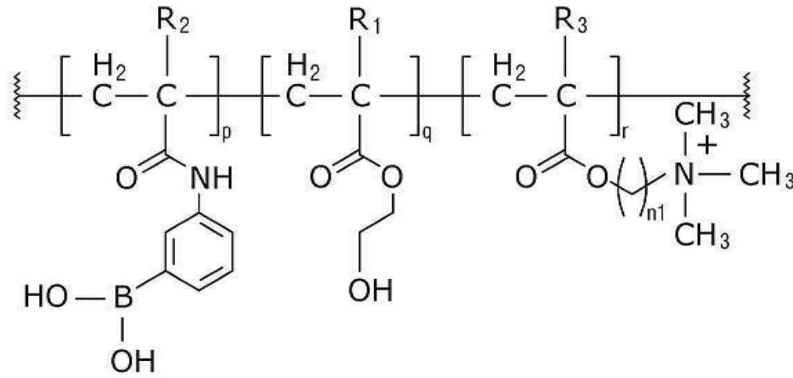


- [0095]
- [0096] 상기 구조식 6에서, R_3 는 수소 또는 메틸기($-\text{CH}_3$)이고, n_1 은 1 내지 3의 정수이다.
- [0097] 4급 암모늄 함유기는 수화겔(100)의 글루코스에 대한 응답 특성을 현저하게 개선할 수 있고 반사색의 회절 피크

파장 천이를 극대화할 수 있다. 즉, 상술한 바와 같이 보론산기와 글루코스의 비시날디올기가 가역적으로 결합하기 위한 조건을 완화할 수 있으며 이를 통해 본 실시예에 따른 수화겔(100)이 생체 조건, 예컨대 생체 pH 조건 하에서 글루코스를 감지할 수 있는 효과가 있다.

[0098] 비제한적인 일례로서, 본 실시예에 따른 수화겔(100)의 매트릭스(10)는 하기 구조식 7로 표현되는 구조를 포함할 수 있다.

[0099] <구조식 7>

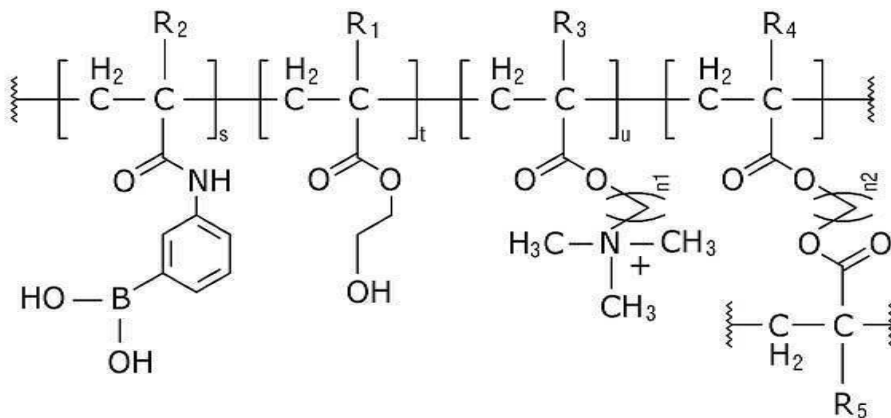


[0100]

[0101] 상기 구조식 7에서, R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기(*-CH₃)이고, n₁은 1 내지 3의 정수이며, p 및 r는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수이고, q는 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수이다.

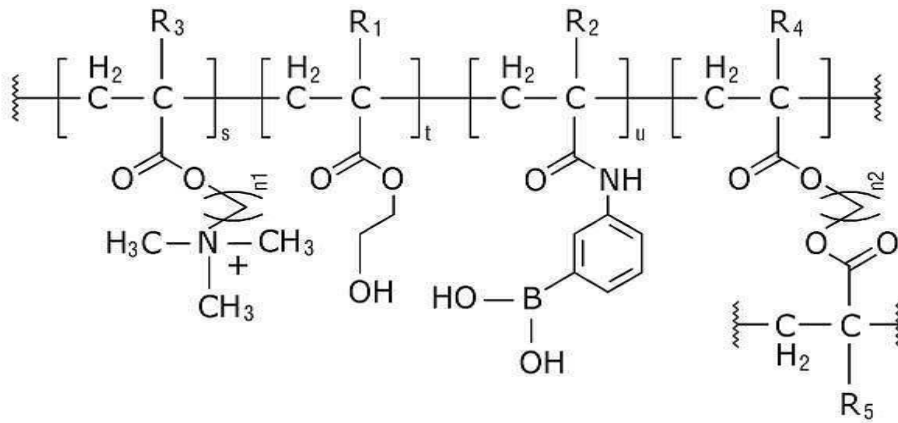
[0102] 또한 본 실시예에 따른 수화겔(100)의 매트릭스(10)는 하기 구조식 8 또는 구조식 9로 표현되는 구조를 더 포함할 수 있다.

[0103] <구조식 8>



[0104]

[0105] <구조식 9>



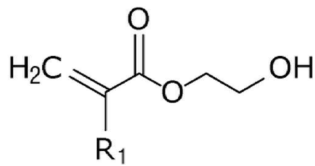
[0106]

[0107] 상기 구조식 8 및 구조식 9에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기(*-CH₃)이고, n₁ 및 n₂는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수이며, s 및 u는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, t는 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수이다.

[0108]

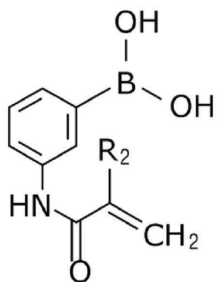
예시적인 실시예에서, 수화겔(100)은 몰수(mol)를 기준으로, 하기 화학식 1로 표현되는 단량체 100 몰부(mol part), 하기 화학식 2로 표현되는 단량체 약 2 몰부 이상 10 몰부 이하, 하기 화학식 3으로 표현되는 단량체 약 2.5 몰부 이상 8 몰부 이하 및 하기 화학식 4로 표현되는 단량체 약 0.5 몰부 이상 5 몰부 이하를 포함하는 단량체 혼합물을 중합시켜 제조된 역오팔 구조의 수화겔일 수 있다.

[0109] <화학식 1>



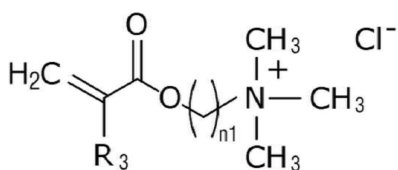
[0110]

[0111] <화학식 2>



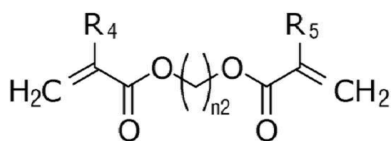
[0112]

[0113] <화학식 3>



[0114]

[0115] <화학식 4>



[0116]

[0117] 상기 화학식 1 내지 화학식 4에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기(*-CH₃)이고, n₁ 및 n₂는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수일 수 있다.

[0118]

본 실시예에 따른 수화겔(100)을 포함하는 글루코스 센서(1000)는 샘플 중의 검체를 검출할 수 있다. 검체를 검출하는 방법은 비침습적인 방법, 예를 들어 글루코스 센서(1000)의 수화겔(100)을 샘플에 노출시키는 것에 의해 달성할 수 있다. 상기 샘플은 눈물, 땀 등의 체액이고 검체는 글루코스일 수 있다. 이러한 관점에서 체액 내에 포함된 미소량의 글루코스를 검출하기 위해서는 글루코스 센서(1000)의 민감도가 매우 중요하다. 특히, 당뇨병 환자의 지속적인 혈당 측정을 위해서는 환자의 체액 내에 포함된 약 1mM 이상 10mM 이하 범위의 농도의 글루코스의 정성적 및 정량적 분석이 가능한 수준의 민감도를 갖는 글루코스 센서가 요구된다. 본 실시예에 따른 수화겔(100)은 pH 7.4의 1mM의 글루코스 조건 하에서 수화겔(100)의 반사색의 피크 파장과 10mM 글루코스 조건 하에서 수화겔(100)의 반사색의 피크 파장 사이의 차이가 약 15nm 이상일 수 있다. 즉, 수화겔(100)과 검체 간의 상호 작용에 의해 야기되어 발현되는 광학 특성 변화(즉, 반사색 피크 파장 천이)는 적어도 가시 광선 영역에서 나타나는 명확한 변화일 수 있다. 이를 통해 체액 내 관심 글루코스 농도 범위에 대한 정성적 및 정량적 분석을 가능케 하고 당뇨병 환자의 지속적이며 정확한 혈당 측정을 달성할 수 있다.

[0119]

한편, 본 실시예에 따른 글루코스 센서(1000)는 사용자의 눈물, 땀 등의 체액과 용이하게 접촉될 수 있는 형태, 예컨대 콘택트 렌즈, 피부 부착용 패치 또는 시계 형태 등의 웨어러블 디바이스(wearable device)의 형태로 구현될 수 있다. 글루코스 센서(1000)의 수화겔(100)의 반사색 변화는 육안으로 확인하거나 또는 피크 파장의 천이를 분석할 수 있는 어플리케이션을 사용함으로써 확인할 수 있다.

[0120]

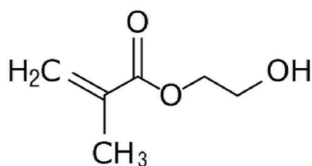
이하, 제조예와 실험예를 참고로 하여 본 발명에 따른 수화겔 및 글루코스 센서에 대하여 더욱 상세하게 설명한다.

[0121] 제조예 1

[0122]

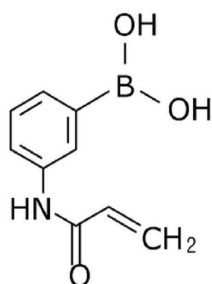
하기 화학식 5로 표현되는 히드록시에틸렌메타크릴레이트(hydroxyl ethylene methacrylate) 0.916g(7.04×10^{-3} mol), 하기 화학식 6으로 표현되는 3-아크릴아미도페닐보론산(3-acrylamido phenylboronic acid) 0.084g(4.4×10^{-4} mol), 하기 화학식 7로 표현되는 2-((메타크릴로일옥시)에틸)트리메틸암모늄클로라이드(2-((methacryloyloxy)ethyl)trimethyl ammonium chloride)(80 wt% in H₂O, MW 207.70 g/mol) 0.0366g(1.76×10^{-4} mol), 하기 화학식 8로 표현되는 에틸렌글리콜디메타크릴레이트(ethylene glycol dimethacrylate) 0.015g(7.57×10^{-5} mol), Irgacure-651 0.019g(7.57×10^{-5} mol) 및 탈 이온수 0.229g을 포함하는 단량체 혼합물을 이용하여 역오팔 구조를 갖는 수화겔을 제조하였다. 이 때 히드록시에틸렌메타크릴레이트 전체 함량에 대한 2-((메타크릴로일옥시)에틸)트리메틸암모늄클로라이드의 함량은 2.5 몰%였다.

[0123] <화학식 5>



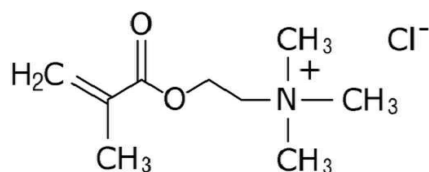
[0124]

[0125] <화학식 6>



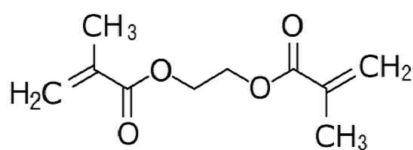
[0126]

[0127] <화학식 7>



[0128]

[0129] <화학식 8>



[0130]

[0132] 제조예 2

[0133] 2-((메타크릴로일옥시)에틸)트리메틸암모늄클로라이드(2-((methacryloyloxy)ethyl)trimethyl ammonium chloride) 0.05856g을 포함하는 단량체 혼합물을 이용한 것을 제외하고는 제조예 1과 동일한 방법으로 역오팔 구조를 갖는 수화겔을 제조하였다. 이 때 히드록시에틸렌메타크릴레이트 전체 함량에 대한 2-((메타크릴로일옥시)에틸)트리메틸암모늄클로라이드의 함량은 4 몰%였다.

[0135] 제조예 3

[0136] 2-((메타크릴로일옥시)에틸)트리메틸암모늄클로라이드(2-((methacryloyloxy)ethyl)trimethyl ammonium chloride) 0.0732g을 포함하는 단량체 혼합물을 이용한 것을 제외하고는 제조예 1과 동일한 방법으로 역오팔 구조를 갖는 수화겔을 제조하였다. 이 때 히드록시에틸렌메타크릴레이트 전체 함량에 대한 2-((메타크릴로일옥시)에틸)트리메틸암모늄클로라이드의 함량은 5 몰%였다.

[0138] 제조예 4

[0139] 2-((메타크릴로일옥시)에틸)트리메틸암모늄클로라이드(2-((methacryloyloxy)ethyl)trimethyl ammonium chloride) 0.10248g을 포함하는 단량체 혼합물을 이용한 것을 제외하고는 제조예 1과 동일한 방법으로 역오팔 구조를 갖는 수화겔을 제조하였다. 이 때 히드록시에틸렌메타크릴레이트 전체 함량에 대한 2-((메타크릴로일옥시)에틸)트리메틸암모늄클로라이드의 함량은 7 몰%였다.

[0141] 실험예

[0142] 상기 제조예 1 내지 제조예 4에서 제조한 수화겔을 1mM 글루코스 용액, 10mM 글루코스 용액 및 100mM 글루코스 용액에 각각 노출시키며 수화겔이 나타내는 색의 피크 파장 변화를 측정하여 그 결과를 도 5에 나타내었다. 이때 각 실험은 pH 7.4, pH 8.0 및 pH 9.0 조건에서 수행하였다. 또, 생체 pH인 pH 7.4에서 수행한 실험에서 나타난 수화겔의 반사색을 하기 표 1에 나타내었다.

[0143] 도 5a는 제조예 1에 따른 수화겔의 반사색의 피크 파장 변화를 나타낸 그래프이고, 도 5b는 제조예 2에 따른 수화겔의 반사색의 피크 파장 변화를 나타낸 그래프이며, 도 5c는 제조예 3에 따른 수화겔의 반사색의 피크 파장 변화를 나타낸 그래프이고, 도 5d는 제조예 4에 따른 수화겔의 반사색의 피크 파장 변화를 나타낸 그래프이다.

[0144] 도 5a를 참조하면, 제조예 1에 따른 수화겔은 주위의 글루코스 농도 변화에 따라 반사색의 피크 파장 천이가 발생하는 것을 확인할 수 있다. 특히 pH 7.4 조건에서 글루코스 농도가 증가함에 따라 수화겔의 반사색의 피크 파장은 단조 감소하는 것을 확인할 수 있다. 또한 글루코스 농도가 10mM인 경우는 1mM인 경우에 비해 약 14nm의 청색 천이가 발생하는 것을 확인할 수 있다.

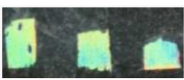
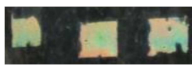
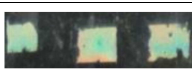
[0145] 도 5b를 참조하면, 제조예 2에 따른 수화겔은 주위의 글루코스 농도 변화에 따라 반사색의 피크 파장 천이가 발생하는 것을 확인할 수 있다. 특히 pH 7.4 조건의 글루코스 농도가 1mM 이상인 구간에서, 글루코스 농도가 증가함에 따라 수화겔의 반사색의 피크 파장은 단조 감소하는 것을 확인할 수 있다. 또한 글루코스 농도가 10mM인 경우는 1mM인 경우에 비해 약 18nm의 청색 천이가 발생하는 것을 확인할 수 있다.

[0146] 도 5c를 참조하면, 제조예 3에 따른 수화겔은 주위의 글루코스 농도 변화에 따라 반사색의 피크 파장 천이가 발생하는 것을 확인할 수 있다. 특히 pH 7.4 조건에서 글루코스 농도가 증가함에 따라 수화겔의 반사색의 피크 파장은 단조 감소하는 것을 확인할 수 있다. 또한 글루코스 농도가 10mM인 경우는 1mM인 경우에 비해 약 18nm의 청색 천이가 발생하는 것을 확인할 수 있다.

[0147] 도 5d를 참조하면, 제조예 4에 따른 수화겔은 주위의 글루코스 농도 변화에 따라 반사색의 피크 파장 천이가 발생하는 것을 확인할 수 있다. 특히 pH 7.4 조건에서 글루코스 농도가 증가함에 따라 수화겔의 반사색의 피크 파장은 단조 감소하는 것을 확인할 수 있다. 또한 글루코스 농도가 10mM인 경우는 1mM인 경우에 비해 약 18nm의 청색 천이가 발생하는 것을 확인할 수 있다.

표 1

[0149]

	제조예 1	제조예 2	제조예 3	제조예 4
1mM 글루코스				
10mM 글루코스				
100mM 글루코스				

[0151] 상기 표 1을 참조하면, 생체 pH인 pH 7.4의 조건에서 제조예 1 내지 제조예 4에 따른 수화겔은 주위의 글루코스 농도 변화에 따라 육안으로 확인이 가능할 정도로 반사색이 변화하는 것을 확인할 수 있다.

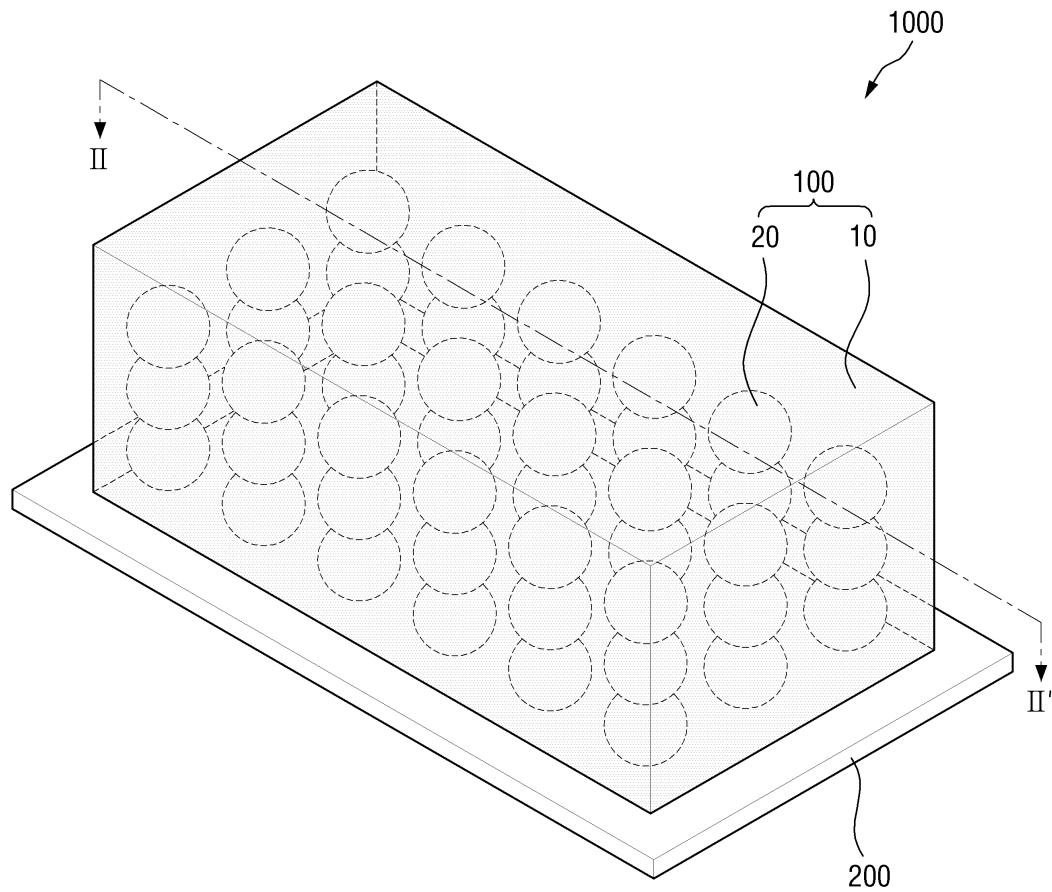
[0152] 이상에서 본 발명의 실시예를 중심으로 설명하였으나 이는 단지 예시일 뿐 본 발명을 한정하는 것이 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 실시예의 본질적인 특성을 벗어나지 않는 범위에서 이상에 예시되지 않은 여러 가지의 변형과 응용이 가능함을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 본 발명의 실시예에 구체적으로 나타난 각 구성 요소는 변형하여 실시할 수 있다. 그리고 이러한 변형과 응용에 관계된 차이점들은 첨부된 청구 범위에서 규정하는 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

부호의 설명

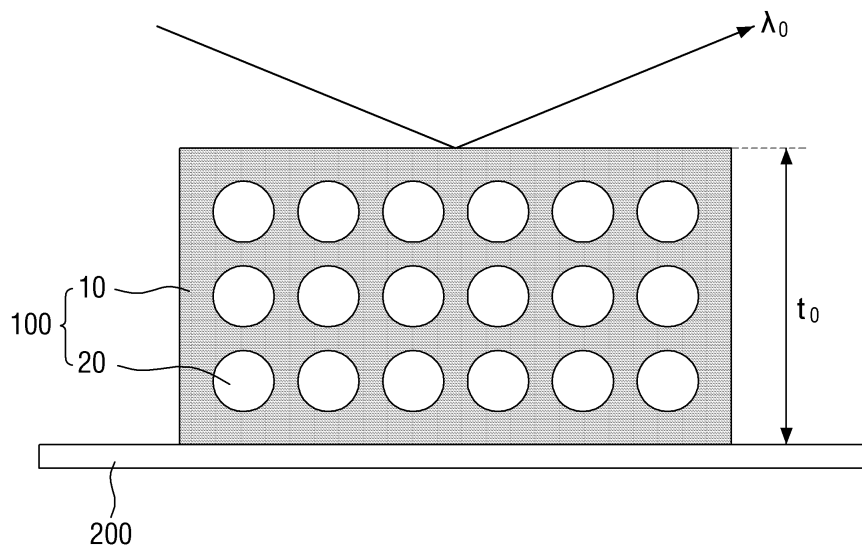
- [0153]
- 10: 매트릭스
 - 20: 기공
 - 100: 수화겔
 - 1000: 글루코스 센서

도면

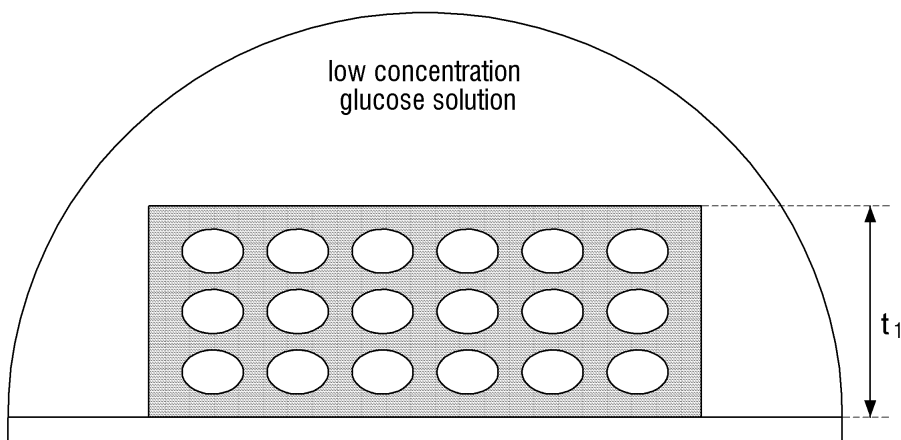
도면1



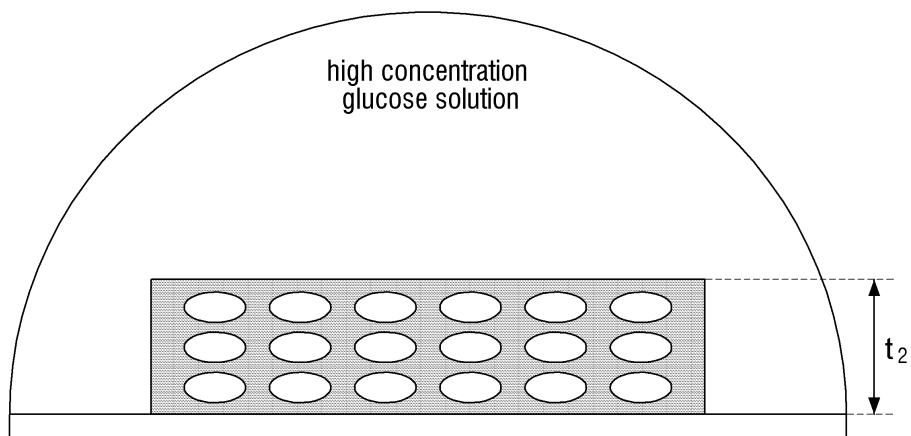
도면2



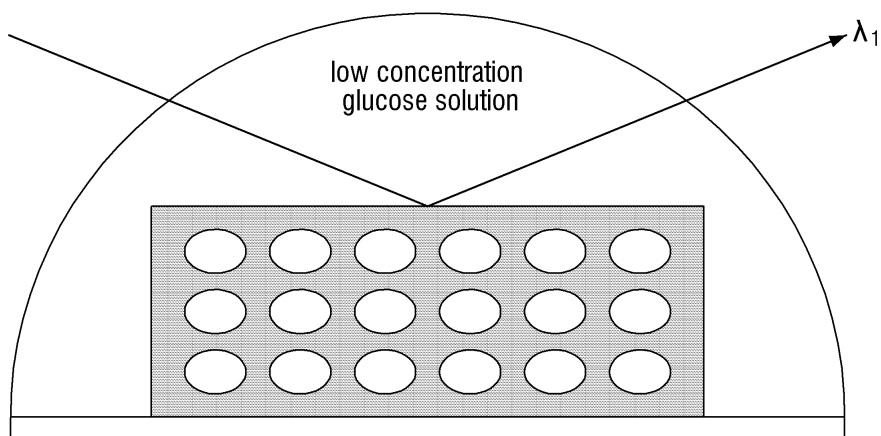
도면3a



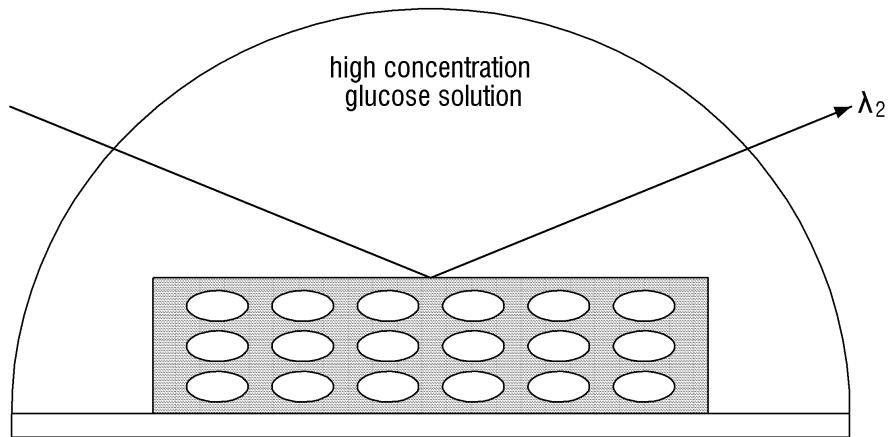
도면3b



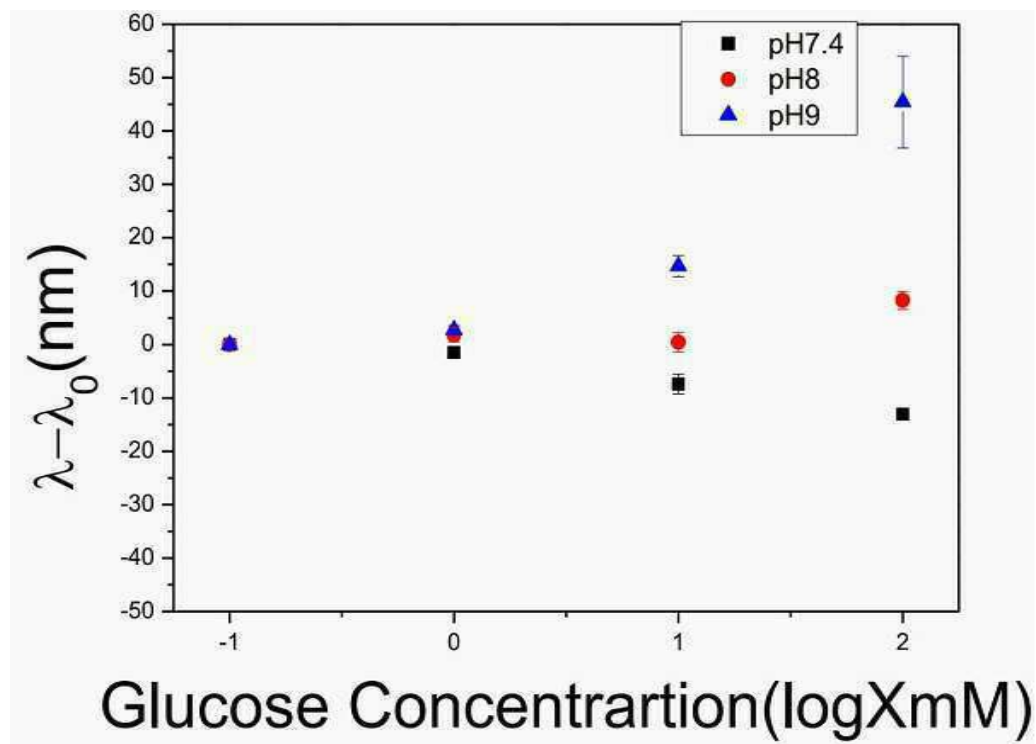
도면4a



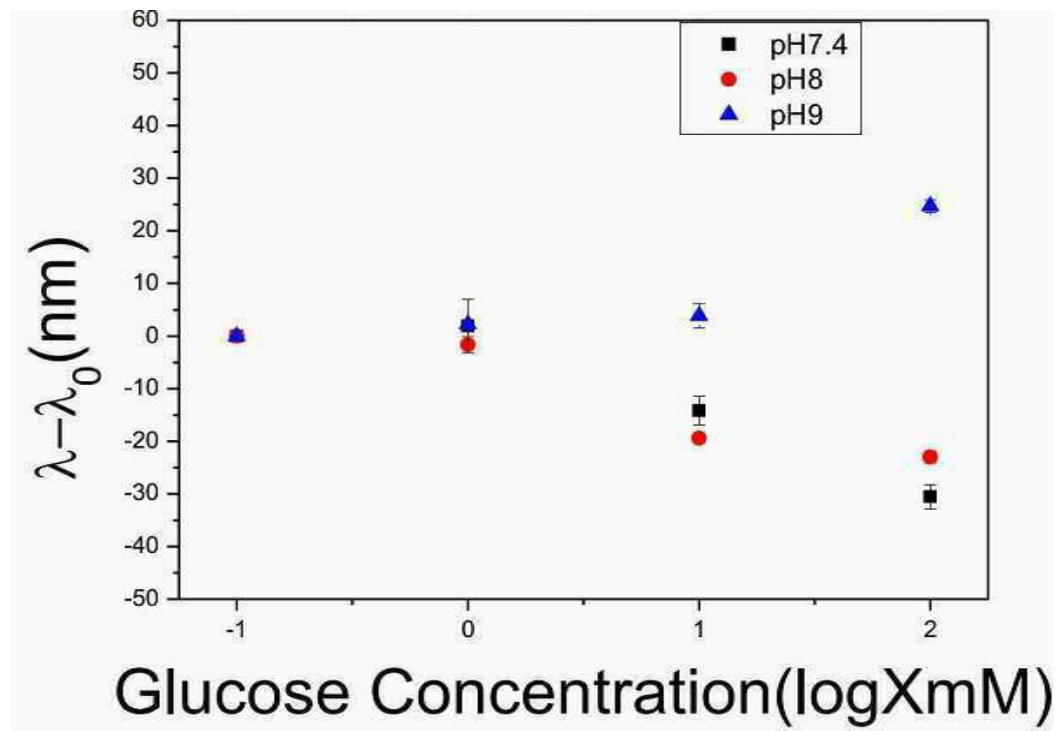
도면4b



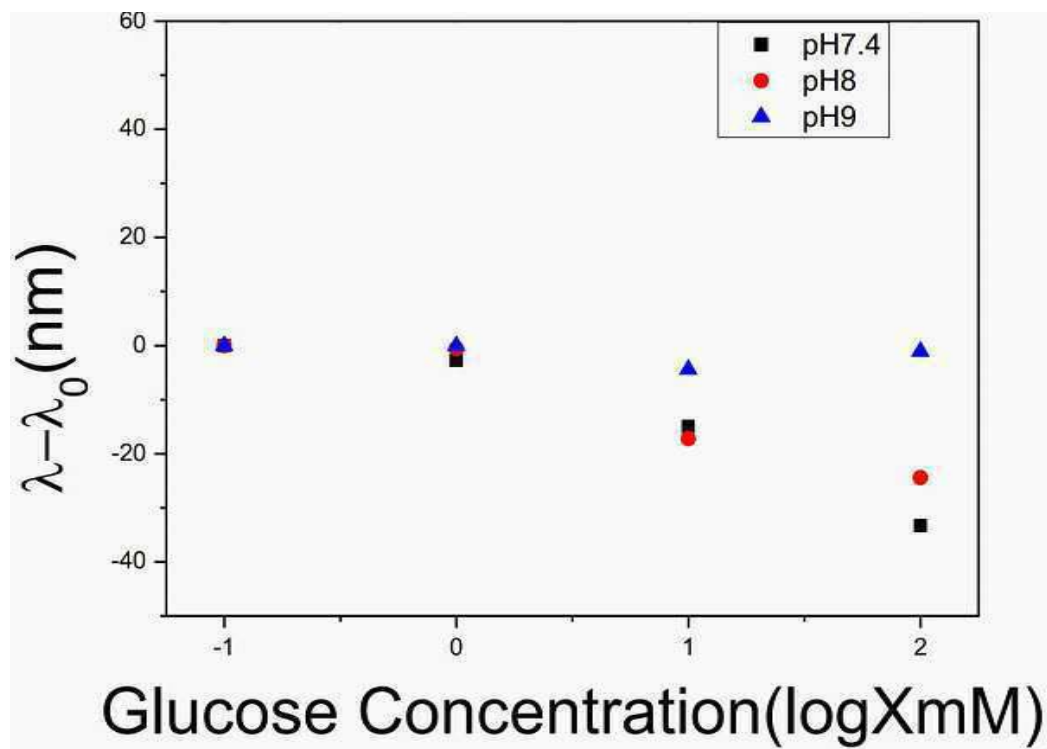
도면5a



도면5b



도면5c



도면5d

