



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0052868
(43) 공개일자 2015년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/00 (2006.01) G01N 33/62 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/004 (2013.01)
G01N 33/62 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7008689
(22) 출원일자(국제) 2013년09월04일
심사청구일자 2015년04월15일
(85) 번역문제출일자 2015년04월03일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/068238
(87) 국제공개번호 WO 2014/037372
국제공개일자 2014년03월13일
(30) 우선권주장
61/697,535 2012년09월06일 미국(US)

(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라체 124
(72) 발명자
듀발 스테이시
미국 46256 인디애나주 인디애나폴리스 머드 크릭
로드 8851
카렐 지빌레
독일 76131 카를스루에 쉐넬트슈트라체 2
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리어나

전체 청구항 수 : 총 14 항

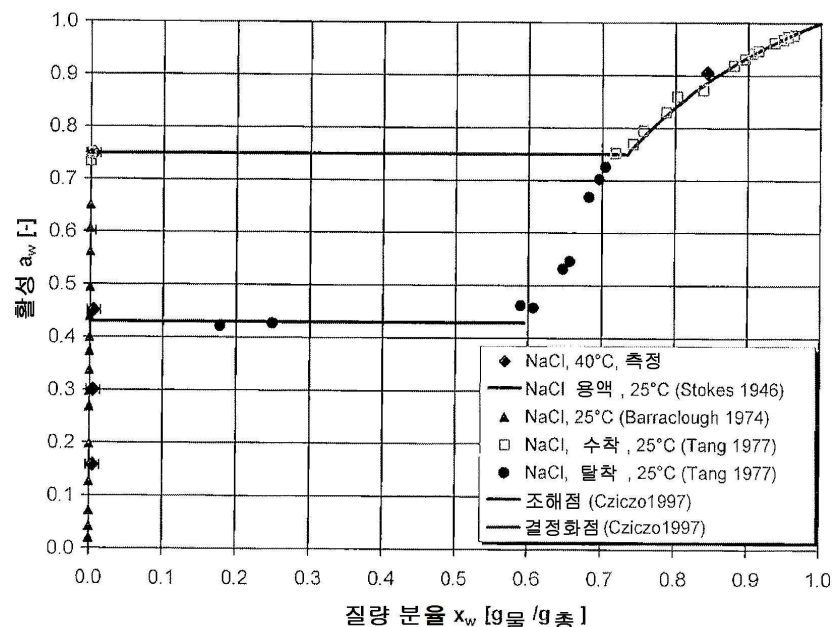
(54) 발명의 명칭 개선된 매트릭스 안정성 조성물 및 방법

(57) 요약

공기 중의 습기에 의한 분해와 관련하여 바이오센서 시험 요소의 안정성을 개선하기 위한 방법. 작업 및 대향 전극을 가진 시험 요소 상의 시약 매트릭스에 시약 매트릭스의 다른 성분에 의한 공기로부터 물의 수축을 감소시키기에 효과적인 양으로 선택되는 조해성 물질을 제공한다. 시험 요소가 글루코오스 시험 스트립이고,

(뒷면에 계속)

대표도 - 도5



시약 매트릭스가 글루코오스 디히드로게나아제 효소 (GDH), 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드 조인자 (FAD), 니트로 소아닐린 매개체, 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 을 포함하는 피막 형성제를 포함하는 경우, 조해성 물질은 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수하는 속도보다 빠른 속도로 대기로부터 물을 흡수하는데 효과적인 양으로 NaCl 과 같은 염을 포함할 수 있다.

상기 방법은 스트립 실패 또는 편향된 결과를 야기하는 고습 조건 하에서 (예를 들어, 글루코오스 스트립의 바이알이 무더운 공간 또는 열대 조건에 오랜 시간동안 개방되는 경우), 이들의 기능을 상실하거나 불안정한, 시약 혼합물, 예컨대 글루코오스 바이오센서의 시약 혼합물과 사용하기에 특정 유용성을 발견한다. 본 발명은 물 수작 특성을 감소시키고 따라서 활성 성분 분해가 일어나는 환경을 생성하지 않는 시약 매트릭스에 신규 성분을 첨가함으로써 이러한 조건 하에서 글루코오스 스트립 안정성의 개선을 제공한다.

(72) 발명자

리카 게오르게타 카미

미국 46202 인디애나주 인디애나폴리스 웨스트 미
시건 스트리트 310 아파트먼트 323

샤벨 빌헬름

독일 76229 카를스루에 암 그롤렌베르크 4

샤르페 필립

독일 76344 에겐슈타인-레오폴트샤펜 브뤼셀러 링
93

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 샘플 유체 중의 분석물의 양을 검출하기 위한 시험 요소:

- a) 작업 전극 및 대향 전극;
- b) 작업 전극과 대향 전극 사이로 확장하고, 전극 반응을 위해 설정된 건조-필름 시약 매트릭스; 상기 시약 매트릭스는 조해성 물질 및 원하는 전기화학적 반응을 용이하게 하기에 효과적인 하나 이상의 활성 성분을 포함하고; 상기 조해성 물질은 상대 습도가 미리 결정된 수준을 초과할 때 대기로부터 물을 우선적으로 흡수하기에 효과적인 양으로 선택되고 제공됨.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 조해성 물질이 약 50% 상대 습도 내지 약 80% 상대 습도, 바람직하게는 약 70% 상대 습도 내지 약 80% 상대 습도, 더욱 바람직하게는 약 75% 상대 습도에서 조해점을 갖는 시험 요소.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 조해성 물질이 염화나트륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 염화아연, 탄산칼륨, 인산칼륨, 카날라이트, 시트르산 제2 철 암모늄, 수산화칼륨 및 수산화나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 이상의 일원을 포함하는; 바람직하게는 NaCl 및/또는 $MgSO_4$ 를 포함하는 시험 요소.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시험 요소가 그 위에 글루코오스 시약 매트릭스를 갖는 글루코오스 계량기 시험 스트립이고, 상기 시험 스트립 시약 매트릭스가 효소 시스템 및 매개체를 포함하는 시험 요소.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 효소 시스템이 글루코오스 디히드로게나아제 (GDH) 효소 및/또는 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드 (FAD) 조인자를 포함하는 시험 요소.

청구항 6

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서, 상기 매개체가 니트로소아닐린 매개체를 포함하는 시험 요소.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시약 매트릭스는 피막 형성제를 포함하며, 상기 피막 형성제가 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 및/또는 PVP-함유 물질을 포함하는 시험 요소.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조해성 물질이 염화나트륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 염화아연, 탄산칼륨, 인산칼륨, 카날라이트, 시트르산 제2 철 암모늄, 수산화칼륨 및 수산화나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 이상의 일원을 포함하는 시험 요소.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조해성 물질이, 특히 대기 중의 상대 습도가 약 75% 를 초과할 때, 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수하는 속도보다 빠른 속도로 대기로부터 물을 흡수하기에 효과적인 양으로 제공되는 시험 요소.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조해성 물질이 다른 시약 구성성분의 물 흡수 특성과 비교하였을 때 대기로부터 물을 우선적으로 흡수하기에 효과적인 양으로 선택되고 제공되어, 상대 습도가 조해성 물질의 조해점을 초과할 때 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수하는 것을 방지하는 시험 요소.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조해성 물질이 건조 시약 매트릭스 내에 건조 시약 매트릭스의 총 중량에 대해, 중량 %에 의해 약 1% 내지 약 10%, 바람직하게는 중량 %에 의해 약 2% 이상, 예를 들어, 중량 %에 의해 약 2% 내지 약 8%, 더욱 바람직하게는 중량 %에 의해 약 3% 이상, 예를 들어, 약 3% 내지 약 7% 조해성 물질을 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 중에 제공되는 시험 요소.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조해성 물질이 NaCl 이고, 건조 시약 매트릭스 내에 건조 시약 매트릭스의 총 중량에 대해, 중량 %에 의해 약 3.0% 내지 중량 %에 의해 약 6.0% 의 NaCl 을 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 중에 제공되는 시험 요소.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조해성 물질이 $MgSO_4$ 이고, 건조 시약 매트릭스 내에 건조 시약 매트릭스의 총 중량에 대해, 중량 %에 의해 약 3.0% 내지 중량 %에 의해 약 7.0% 의 $MgSO_4$ 를 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 중에 제공되는 시험 요소.

청구항 14

공기 중의 습도에 의한 시약 구성성분의 분해에 관한 바이오센서 시험 요소의 안정성을 개선하기 위한 방법으로서, 상기 시험 요소는 작업 전극 및 대향 전극, 및 작업 전극과 대향 전극 사이로 확장하고, 전극 반응을 위해 설정된 건조-필름 시약 매트릭스를 포함하고; 상기 방법은 시약 매트릭스 중에 시약 매트릭스의 다른 성분의 공기로부터 물의 수착을 감소시키기에 효과적인 양으로 선택되는 조해성 물질을 제공하는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 대기 습도 또는 수증기에 의한 분해로부터 시험 요소의 건조-필름 시약을 보호하기 위한, 일반적으로 바이오센서 시험 시스템, 및 더욱 특히 시스템, 조성물, 및 방법에 관한 것이다.

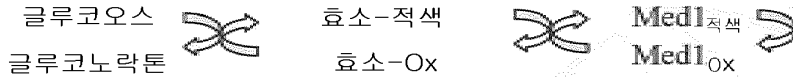
배경 기술

[0002] 당뇨병 및 유사한 의학적 상태를 앓고 있는 환자의 수가 증가하고 있기 때문에, 환자가 본인의 혈중 글루코오스 수준을 모니터링하는 혈중 글루코오스의 자가-모니터링이 통상의 관행이 되어가고 있다. 혈중 글루코오스 수준을 모니터링하려는 목적은 농도 수준을 측정하는 다음, 그 수준이 너무 높은지 또는 너무 낮은지에 근거한 수정 작용을 통해, 정상 범위 내의 수준으로 돌려놓기 위함이다. 수정 작용을 하는데 있어서 실패는 심각한 의료적 영향을 가질 수 있어, 글루코오스 모니터링은 당뇨병이 있는 개인의 어쩔수 없는 일상이다. 혈중 글루코오스 수준을 적합하게 그리고 정기적으로 시험하는데 있어서 실패는 심혈관 질환, 신장 질환, 신경 손상 및 실명을 비롯한 심각한 당뇨병-연관 합병증을 야기할 수 있다.

[0003] 바이오센서 (biosensor) 는 개인에게 소량의 혈액 샘플에서 글루코오스 수준을 시험하는 것을 가능하게 할 수 있다. 통상의 계량기 디자인은 계량기와 함께, 혈액 샘플 내의 글루코오스의 양을 전기화학적으로 또는 광학적으로 측정하는 일회용 시험 요소를 사용한다. 정보는 전형적으로 혈중 글루코오스 수치 및 아마도 측정이 수행되었던 시간 및 날짜로서 표시된다. 상기 정보는 대부분의 경우 당뇨병 환자에게 그들의 식이 섭취량 및/또는 인슐린 투여량을 조절하게 하는데 충분하고, 낮은 글루코오스 값의 경우 저혈당을 피하기 위해 당의 섭취 필요성을 나타낼 수 있다.

[0004] 글루코오스와 같은 분석물의 전기화학적 측정은 센서를 글루코오스에 대해 하기 제시된 연쇄사슬과 같은 반응

연쇄사슬을 개시하기 위해 분석물 (예를 들어, 수성 혈액 샘플 내의 글루코오스) 을 함유하는 샘플과 함께 투여함으로써 달성될 수 있다. 작업 및 대향 전극 사이에 전위차를 적용함으로써, 매개체의 환원된 형태가 산화된 형태로 전환된다. 상기 반응과 연관된 전류는 환원된 매개체의 질량과, 및 따라서 글루코오스 농도와 비례한다.



[0005]

[0006]

바이오센서 시험 요소 (예컨대 글루코오스 시험 스트립) 의 고습 조건에 대한 노출은 매개체가 환원된 형태로 또는 동일한 전위 범위에서 전기화학적으로 활성인 기타 생성물로 분해되도록 야기할 수 있다. 부가적으로, 높은 습도는 효소가 환원된 형태로 분해되도록 야기할 수 있고, 환원된 효소는 매개체와 반응하여, 매개체를 이의 환원된 형태로 산출하도록 할 수 있다.

[0007]

적용된 전위 하에서의 전극 표면에서의 전기활성 분해 산물의 축적 및 상응하는 전환은 심지어 기관의 부재 하에서도 전류 발생을 야기할 것이다 (빈 전류). 상기 전류는 긍정적으로 편향된 결과 또는 증가된 스트립 실패율을 야기하는 글루코오스 반응에 의해 생성되는 전류에 첨가될 수 있다.

[0008]

시험 스트립 시약 매트릭스의 성분은 종종 수성 혈액 샘플에서 빠르게 용해되어, 빠른 반응 시간 및 사용자에게 결과의 신속한 제시를 제공하기 위해 선택된다. 그러나 이것은 매트릭스를 환경 습도에 의해 분해되기 쉽게 만드는 원치않는 결과를 제공하고, 따라서 일회용 시험 스트립의 저장 안정성을 위태롭게 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009]

따라서, 환경 조건에 대한 시험 요소의 민감성을 감소시키는 방법이 요망된다. 시험 요소가 대기 또는 기타 공급원으로부터 습기의 원치 않는 침투를 방지하기 위해 설정된 용기 내에 포장되고 배급될 수 있고, 시험 요소가 용기 내에 (예컨대 용기의 뚜껑 또는 캡 내) 도입된 건조제 물질과 함께 용기로 또는 시험 요소와 함께 용기 내에 남겨진 삽입물로 포장될 수 있지만, 공지된 방법은 센서 분해의 위험을 제거하기에 효과적이지 않았다.

[0010]

따라서 바이오센서 시험 시스템, 더욱 특히 글루코오스 시험 스트립의 안정성을 개선하기 위한 조성물 및 방법에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명은 이를 해결한다.

과제의 해결 수단

[0011]

본 발명의 하나의 양상에서, 샘플 유체 내의 분석물의 양을 측정하기 위한 시험 요소가 제공된다. 시험 요소는 작업 전극 및 대향 전극, 및 작업 전극과 대향 전극 사이로 확장하고, 전극 반응을 위해 설정된 시약 매트릭스를 포함할 수 있다. 시약 매트릭스는 조해성 물질과 함께 제공되고, 조해성 물질은 대기 중의 습도로부터 하나 이상의 활성 성분을 보호하기에 효과적인 양으로 선택되고 제공된다.

[0012]

본 발명의 또다른 양상에서, 시약 매트릭스의 다른 성분의 물 흡수 특성 및 속도와 비교하였을 때 공기로부터 물을 우선적으로는 및/또는 선제적으로 흡수하기에 효과적인 양으로 선택되고 제공되는 매개체, 효소, 및 조해성 물질을 포함하여, 상대 습도가 조해성 물질의 조해점을 초과하는 경우 물에 의한 분해로부터 다른 성분을 보호하는, 혈중 글루코오스 바이오센서를 위한 시약 매트릭스가 제공된다. 조해성 물질은 환경 상대 습도가 요구되는 바와 같이, 임의의 미리결정된 수준, 예컨대 40%, 또는 50%, 또는 60%, 또는 70%, 또는 75%, 또는 80% 등을 초과하는 경우, 물을 우선적으로 흡수하도록 선택될 수 있다.

[0013]

본 발명의 또다른 양상에서, 공기 중의 습도에 의한 시약 구성성분의 분해와 관련하여 바이오센서 시험 요소의 안정성을 개선하기 위한 방법이 제공되며, 상기 시험 요소는 기재/지지 기관, 작업 및 대향 전극, 및 작업 전극과 대향 전극 사이로 확장하고 전극 반응을 위해 설정된 시약 매트릭스를 포함한다. 본 발명의 방법은 시약 매트릭스 내에 선택된 조해성 물질을 시약 매트릭스의 다른 성분에 의해 공기로부터 물의 수착을 감소시키기에 효과적인 양으로 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0014]

본 발명의 또다른 양상에서 전기화학적 바이오센서의 건조-필름 시약 매트릭스의 안정성을 개선하기 위한 방법

이 제공된다. 상기 양상에서 본 발명은 시약 매트릭스 내에 선택된 조해성 물질을 시약 매트릭스의 다른 성분에 의해 공기로부터 물의 수착을 감소시키는데 효과적인 양으로 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0015] 조해성 물질은 약 50% 상대 습도 내지 약 80% 상대 습도의 조해점을 갖는 물질인 것으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 조해점은 바람직하게는 약 70% 상대 습도 내지 약 80% 상대 습도이고, 다른 구현예에서, 조해성 물질은 약 75% 상대 습도에서 조해점을 갖는다.

[0016] 시험 요소는 그 위에 글루코오스 시약 매트릭스를 갖는 글루코오스 계량기 시험 스트립일 수 있는데, 상기 시험 스트립 시약 매트릭스는 효소 시스템 및 매개체를 포함한다. 효소 시스템은 글루코오스 디히드로게나아제 (GDH) 효소 및/또는 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드 (FAD) 조인자를 포함할 수 있다. 매개체는 니트로소아닐린 매개체를 포함할 수 있다. 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 을 포함하는 피막 형성제가 또한 포함될 수 있다.

[0017] 조해성 물질은 염화나트륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 탄산칼륨, 인산칼륨, 카날라이트, 시트르산 제2철 암모늄, 수산화칼륨 및 수산화나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 일원을 포함할 수 있다. 조해성 물질은 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수하는 속도보다 빠른 속도로 대기로부터 물을 흡수하기에 효과적인 양으로 제공될 수 있다. 유사하게는, 상기 조해성 물질은, 대기 중의 상대 습도가 약 75% 를 초과할 때, 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수하는 속도보다 빠른 속도로 대기로부터 물을 흡수하기에 효과적인 양으로 제공될 수 있다. 조해성 물질은 대안적으로는 또는 부가적으로는 기타 시약 구성성분의 물 흡수 특성과 비교하여 대기로부터 우선적으로 물을 흡수하기에 효과적인 양으로 선택되고 제공되어, 상대 습도가 조해성 물질의 조해점을 초과할 때 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수하는 것을 방지할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1 은 시약 혼합물에 첨가된 NaCl 의 양을 달리한, 스트립에 대한 시간에 따른 빈 전류 (nA) 의 그래프를 보여준다. 스트립에 완충액을 투여하고, 높은 열 및 습도 조건 (30℃/80%RH) 에 노출시켰다.

도 2 는 시약 혼합물에 첨가된 NaCl 의 양을 달리한, 스트립에 대한 시간에 따른 빈 전류 (nA) 의 그래프를 보여준다. 스트립에 비-급등 혈액을 투여하고, 높은 열 및 습도 조건 (30℃/80%RH) 에 노출시켰다.

도 3 은 시약 혼합물에 첨가된 NaCl 의 양을 달리한, 스트립에 대한 시간에 따라 스트립 상에 남아있는 매개체의 분획의 그래프를 보여준다. 스트립을 높은 열 및 습도 조건 (30℃/80%RH) 에 노출시켰다.

도 4 는 시험 측정 (적색 다이아몬드형) 및 보고된 문헌 값 (기타 기호) 에 따른 PVP 에 대한 수착 데이터의 그래프이다.

도 5 는 시험 측정 (적색 다이아몬드형) 및 보고된 문헌 값 (기타 기호) 뿐 아니라, 조해점 (녹색 선) 및 결정화 점 (청색 선) 에 따른 NaCl 에 대한 수착 데이터의 그래프이다.

도 6 은 PVP, NaCl, 및 상기 2 개 성분의 혼합물에 대한 수착 등온선의 그래프이다.

도 7 은 다양한 첨가제를 갖는 건조 필름 시약이 본 발명의 특정 양상에 의해 제공되는 바와 같이, 조해성 물질에 의해 보호될 때 관찰되는 빈 전류의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명의 원리의 이해를 촉진하기 위한 목적을 위해, 이제 특정 구현예를 참조로 할 것이며 특정 언어가 이를 설명하기 위해 사용될 것이다. 그렇기는 하지만 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지는 않는 것으로 이해될 것이다. 기재된 구현예에서 임의의 대안 및 추가의 개질, 및 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 원리의 임의의 추가의 적용은 본 발명이 연관되는 당업자에게 정상적으로 일어날 것으로 고려된다. 특히, 본 발명의 가장 바람직한 구현예가 혈중 글루코오스 시험 장치 및 측정 방법에 관한 것일지라도, 본 발명이 다른 분석물 및 다른 샘플 유형을 측정하기 위한 장치와 함께 사용될 수 있다는 것으로 고려된다. 이러한 대안적인 구현예는 당업자에게 명백할 것인 본원에 논의된 구현예에 대한 특정 적용을 필요로 한다.

[0020] 글루코오스 바이오센서는 전형적으로 혈액 샘플 중의 글루코오스 농도를 시험하기 위한 효소/조인자 시스템 및 매개체를 포함하는 시약 매트릭스를 사용한다. 글루코오스 센서 시험 스트립이 연장된 시간 동안 높은 습도에 노출되는 경우, 상기 스트립은 이들의 기능성을 상실하거나 불안정하게 될 수 있다. 본 발명은 선택

된 습도 수준에서 대기로부터 물을 흡수하여, 물이 시약 매트릭스 구성성분을 분해하는 것으로부터 보호하는 조해성 물질을 포함하도록 시험 스트립 시약 매트릭스를 제형화함으로써 상기 문제를 해결한다. 조해성 물질은 규정된 상대 습도에 노출되는 경우, 예컨대 대기 중의 상대 습도가 약 75% 를 초과하는 경우 시약 구성성분을 보호하기 위해 선택된다. 조해성 물질은 바람직하게는 염이고, 가장 바람직하게는 염화나트륨이다.

기타 공지된 조해성 물질에는 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화아연, 탄산칼륨, 인산칼륨, 카날라이트, 시트르산 제2 철 암모늄, 수산화칼륨 및 수산화나트륨이 포함된다.

[0021]

본 발명의 시약 매트릭스 안정화 물질 및 방법은 과도한 습도, 예컨대 75%, 또는 심지어 70% 이하의 상대 습도에 노출되는 경우 분해될 수 있는 건조-필름 시약 시스템을 갖는 시험 요소 (예컨대, 글루코오스 시험 스트립)와 함께 사용되는 경우 특정 유용성을 갖는다. 예를 들어, 통상 사용되는 글루코오스 반응 매개체는 공기 중의 습도 (물)에 노출되는 경우 분해되어, 전기화학적으로 활성이고 시험 계량기 내에서 빈 전류를 야기할 수 있는 환원된 형태 또는 다른 생성물을 생성할 수 있다. 유사하게는, 효소는 환원된 형태로 분해될 수 있고, 이후 매개체를 환원시켜 상기 경로에 의해 상기 문제를 나타낸다. 상기 이슈는 시약 매트릭스가 시약 (및 그러므로, 신속한 시험 판독)의 급속한 습윤화를 제공하도록 친수성 정도를 필요로 한다는 사실에 의해 악화된다. 상기 이슈는, 예를 들어, PVP-함유 물질이 글루코오스 시약 시스템에 대한 피막 형성체로서 사용되는 경우, 명확하게 제시된다. PVP 는 공기로부터 습기를 흡수하여 - 이것을 시약 시스템과 접촉시킨다.

[0022]

본 발명의 하나의 양상에서, 상기 명시된 문제는 매트릭스가 전체로서 물을 덜 흡수하게 하는 시약 매트릭스에 대한 성분을 첨가함으로써 해결된다. 본 발명이 FADGDH 및 니트로소아닐린을 포함하는 글루코오스 시약 시스템에 NaCl 과 같은 조해성 물질을 첨가함으로써 본 명세서에서 예증되지만, 본 발명이 광범위하게 해석되는 경우 기타 시약 시스템 및 기타 조해성 물질을 포함하도록 의도된다.

[0023]

본 발명의 가장 바람직한 구현예에서, 바이오센서는 글루코오스 시험 스트립이다. 이러한 시험 스트립은 전형적으로 작업 및 대향 전극을 갖고, 시험 스트립 시약 매트릭스를 전기화학적으로 분석하는 시약 매트릭스와 함께 제공된다. 그러나, 상기 종류의 기타 장치 및 방법은 본 발명의 범주 내에 있으며, 이것은 하나 이상의 대안적인 시험 요소를 이용할 수 있다. 상기 시험 요소는 공지되고, 본 발명이 전체로서 적용될 수 있는, 상이한 형태로 이용가능하다. 예를 들어, 시험 스트립, 시험 테이프, 시험 디스크의 형태의 시험 요소, 접을 수 있는 시험 요소 (예를 들어, Leporello 원리에 따라) 및 기타 형태가 당업자에게 공지되어 있다. 본원에서 이하, 본 발명이 시험 스트립을 참조로 하여 실질적으로 기재될 것이지만, 기타 구현예가 또한 가능하며 기재된 발명의 범주 내에 있는 것으로 의도된다는 것이 인정된다.

[0024]

시험 요소는 전형적으로는 시험 필드 표면을 갖는 하나 이상의 시험 필드를 포함한다. 시험 필드는 질적으로 및/또는 양적으로 실시할 수 있는, 분석물의 검출을 위해 원칙적으로는 사용가능한, 시험 요소의 2-차원 또는 3-차원 영역을 의미하는 것으로 이해된다. 일부 구현예에서 시험 필드는 건조 시험 필드일 수 있고, 분석물의 존재 하에 검출가능한 반응을 실시하기 위해 선택되는 하나 이상의 검출 시약을 포함할 수 있다.

[0025]

본 발명의 특징의 바람직한 구현예에서, 시험 스트립 시약 매트릭스는 효소 시스템 및 매개체를 포함한다. 효소 시스템은 글루코오스 디히드로게나아제 효소 (GDH) 및/또는 플라빈 아데닌 뉴클레오티드 조인자 (FAD)를 포함할 수 있고, 매개체는 니트로소아닐린 매개체를 포함할 수 있다. 시약 매트릭스는 또한 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 을 포함할 수 있는, 피막 형성체를 포함할 수 있다. 기타 글루코오스-특이적 효소 검출 시약의 예에는, 테옥시 리덕타아제 (예를 들어, GlucDOR/PQQ), 디히드로게나아제, 옥시다아제, 또는 유사한 효소, 예를 들어 글루코오스 옥시다아제 (GOD) 또는 글루코오스 디히드로게나아제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0026]

매개체가 또한 시약 혼합물에 포함될 수 있다. 매개체는 임의의 화학 종 (일반적으로 전기활성) 일 수 있고, 이것은 검출가능한 전기활성 반응 생성물을 생성하기 위해 효소, 분석물, 및 임의로 조인자 (및 이의 반응 생성물)가 수반되는 반응 도식에 참여할 수 있다. 전형적으로는, 상기 반응 내에 매개체의 참여는 분석물, 효소, 또는 조인자 중 임의의 하나, 또는 상기 중 하나의 반응 생성물 (예를 들어, 상이한 산화 상태와 반응한 조인자)인 종과 상호작용시 이의 산화 상태의 변화 (예를 들어, 환원)를 수반한다. 다양한 매개체가 적합한 전기화학적 행동을 나타낸다. 매개체는 바람직하게는 또한 그의 산화된 형태에서 안정할 수 있고; 가역적인 산화환원 전기화학을 임의로 나타낼 수 있고; 바람직하게는 수용액 중에서 양호한 가용성을 나타낼 수 있고; 바람직하게는 빠르게 반응하여 전기활성 반응 생성물을 생성한다. 적합한 매개체의 예에는 벤조퀴논, 멜돌라 블루 (Meldola blue), 기타 전이 금속 착물, 칼륨 페리시아나이드, 및 니트로소아닐린이 포함

되고, 그 내용이 참조로서 본원에 인용된 미국 특허 번호 5,286,362 를 참조한다.

[0027] 효소, 매개체, 및 기타 검출 시약 구성성분 외에, 시험 필드는 담체 성분, 보조제 성분, 안료, 충전제, 완충제 성분 등을 추가로 포함할 수 있다. 본원에서 이하, 분석물을 검출하기 위해 반응에 마찬가지로 수반되는 추가의 성분과, 실제 검출 시약 사이에 차이는 없다.

[0028] 임의의 선택된 전기화학적 검출법의 반응 도식의 화학은 분석물 및 샘플 성분의 확인을 포함하는, 시스템과 관련되는 다양한 화학적 인자의 견지에서 선택될 수 있다고 인정된다. 그렇다고 해도, 제시된 분석물 또는 성분의 경우, 다양한 상이한 반응성 성분이 촉매 (종종, 다양한 효소가 유용할 것임), 조-반응제 (예를 들어, 다양한 매개체가 유용할 수 있음), 및 조인자 (필요한 경우, 다양한 조인자가 유용할 수 있음) 와 관련하여 유용할 수 있다. 많은 이러한 반응 도식 및 이들의 반응성 성분 및 반응 생성물이 공지되어 있고, 몇몇 상이한 효소의 예는 표 1 에 열거된 것을 포함한다.

표 1

[0029]

분석물	효소	산화환원 매개체 (산화된 형태)	부가적인 매개체
글루코오스	글루코오스 디히드로게나아제 및 디아포라아제	페리시아나이드, 오스뮴(III)-(비피리딜)-2-이미다졸릴-클로라이드, 멜톨라 블루, $[Ru(NH_3)_5MeIm]Cl_3$, $[OS(III)(NH_3)_5pyz]_2(SO_4)_3$, NITROSO 아닐린 유도체	
글루코오스	글루코오스 옥시다아제	(상기 참조)	
콜레스테롤	콜레스테롤 에스테라아제 및 콜레스테롤 옥시다아제	(글루코오스 참조)	2,6-디메틸-1,4-벤조퀴논, 2,5-디클로로-1,4-벤조퀴논, 또는 페나진 에토설페이트
HDL 콜레스테롤	콜레스테롤 에스테라아제 및 콜레스테롤 옥시다아제	(글루코오스 참조)	2,6-디메틸-1,4-벤조퀴논, 2,5-디클로로-1,4-벤조퀴논, 또는 페나진 에토설페이트
트리글리세라이드	지단백질 리파아제, 글리세롤 키나아제, 글리세롤-3-포스페이트 옥시다아제	(글루코오스 참조)	페나진 메토설페이트, 페나진 에토설페이트.
트리글리세라이드	지단백질 리파아제, 글리세롤 키나아제, 글리세롤-3-포스페이트 디히드로게나아제 및 디아포라아제	(글루코오스 참조)	페나진 메토설페이트, 페나진 에토설페이트.
락테이트	락테이트 옥시다아제	(글루코오스 참조)	2,5-디클로로-1,4-벤조퀴논
락테이트	락테이트 디히드로게나아제 및 디아포라아제	(글루코오스 참조)	
락테이트 디히드로게나아제	디아포라아제	(글루코오스 참조)	
피루베이트	피루베이트 옥시다아제	(글루코오스 참조)	
알코올	알코올 옥시다아제	(글루코오스 참조)	
알코올	알코올 디히드로게나아제 및 디아포라아제	(글루코오스 참조)	
요산	유리카아제	(글루코오스 참조)	
3-히드록시부티르산 (케톤 바디)	3-히드록시부티레이트 디히드로게나아제 및 디아포라아제	(글루코오스 참조)	

[0030]

인간 혈액에서 글루코오스를 검출하기 위해 유용한 것으로 공지된 산화/환원 반응 도식의 예를 추가로 기재하기 위해, 글루코오스를 함유하는 샘플을 효소 (예를 들어, 글루코오스-Dye-산화환원효소 (Gluc-Dor)) 및 임의로 조인자 (예를 들어, 피롤로-퀴놀린-퀴논) 와, 산화환원 매개체 (예를 들어, 벤조퀴논, 페리시아나이드, 또는 니트

로소아닐린 유도체)의 존재 하에서 반응시켜, 분석물의 산화된 형태, 글루코노락톤, 및 산화환원 매개체의 환원된 형태를 생성할 수 있다. 그 내용이 참조에 의해 본원에 인용되는 미국 특허 번호 5,128,015 를 참조한다. 반응 도식의 기타 예는 공지되고, 특이적 분석물, 예를 들어, 콜레스테롤, 우레아 등을 검출하기 위해 디자인된 방법에서 전형적으로 사용된다.

[0031] 사용되는 시약 매트릭스와 관련 없이, 조해성 물질을 시약 매트릭스에 첨가하여, 시약의 성분을 물에 의한 분해로부터 보호한다. 바람직한 조해성 물질은 염화나트륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 염화아연, 탄산칼륨, 인산칼륨, 카날라이트, 시트르산 제2 철 암모늄, 수산화칼륨 및 수산화나트륨을 포함하며, 염, 예컨대 염화나트륨이 가장 바람직하다.

[0032] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "조해"는 일반적으로 성분의 포화 수용액의 증기압이 주위 공기 중의 물의 증기압 미만인 경우 일어나는 고체에서 용액으로의 상 전이를 말한다. 수증기가 순수한 고체 화합물에 의해 수집되는 경우, 상기 성분이 용해되고 이의 환경과 평형을 이룰 때까지 고체 및 이의 포화 용액의 혼합물 또는 화합물 수용액이 형성된다. 조해가 일어나는 상대 습도는 특이적 성분의 특성이다. 상기 시점에서 수용액에 대한 물의 증기압은 그것과 접촉하는 대기 중의 물의 부분압과 같을 것이다. 따라서, 염 입자는 상대 습도가 물질의 조해점을 능가할 때 대기 중에서 조해될 것이다. 용어 "조해성 물질"은 일반적으로 조해성 특성을 갖는 물질을 말하고, 습기에 대한 강한 친화성을 갖고 대기에 노출되는 경우 대기로부터 비교적 다량의 물을 흡수할 것인, 따라서 다른 물질을 물을 흡수하는 것으로부터 보호하는 물질, 예컨대 염을 말할 수 있다.

[0033] 상기 표시된 바와 같이, 조해성 물질은 미리 결정된 수준에서 환경적 습도에 노출되는 경우 기타 시약 구성성분을 보호하는 조해점을 갖는 물질인 것으로 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명의 하나의 양상에서, 사용자는 피해야 할 특정 환경 스트레스 (예컨대 75% 상대 습도의 환경 스트레스)를 확인하며, 시약 혼합물 내에 상기 수준 약간 아래에서 조해점을 갖도록 선택되는 조해성 물질을 포함한다. 예를 들어, NaCl의 조해점은 75%의 상대 습도 (RH) 근처여서, NaCl의 첨가는 특히 75%를 초과할 수 있는 상대 습도에 노출될 수 있는 시험 요소와 사용하기에 효과적이다. 상대 습도가 해당 지점을 초과하는 경우, 염화나트륨 결정은 기타 시약 물질보다 빠르게 물을 흡수하므로, 물 분해로부터 다른 성분으로 인한 흡수를 사전에 제압하고 기타 시약 물질을 보호한다.

[0034] 시약 매트릭스에 첨가되는 조해성 물질의 양은 사용되는 물질, 시약 매트릭스 중의 다른 성분, 및 마주할 것 같은 환경 조건에 따라 다를 것이다. 일반적으로, 조해성 물질은 조해성 물질이, 그렇지 않으면 기타 시약 구성성분에 의해 실시되지 않을 것인 선제적으로 물에 취해지기에 효과적인 양으로 시약 매트릭스 내에 제공되어, 기타 시약 구성성분이 악화되는 것으로부터 방지할 것이다. 다른 말로는, 조해성 물질은 바람직하게는 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수할 것인 속도보다 빠른 속도로 대기로부터 물을 흡수하기에 효과적인 양으로 제공되므로, 다른 성분이 물을 흡수하고 분해되는 것으로부터 방지한다.

[0035] 일부 구현예에서, 조해성 물질은 2 개 이상의 조해성 물질의 조합일 수 있다. 예를 들어, 염의 혼합물, 예컨대 NaCl, MgSO₄ 및 CaCl₂가 사용될 수 있다.

[0036] 개별적으로 또는 조합으로 사용되든지, 조해성 물질(들)은 시약 매트릭스에 건조 필름 시약 중에 중량%에 의해 약 1% 내지 약 10% 조해성 물질을 제공하는데 효과적인 양으로 첨가될 수 있고, 약 2% 내지 약 8%의 양이 더욱 바람직하다. 하나의 구현예에서, 조해성 물질은 건조 필름 시약 매트릭스 내에 중량에 의해 약 3% 내지 약 7%의 양으로 제공되며, 약 3% 내지 약 6%의 양이 더욱 바람직하다. 하나의 구현예에서, 조해성 물질은 건조 필름 시약 매트릭스 내에 약 2% 이상의 조해성 물질을 제공하기에 효과적인 양으로 시약 물질 중에 포함되나, 또다른 구현예에서, 조해성 물질은 건조 필름 시약 매트릭스 내에 약 3% 이상 조해성 물질을 제공하기에 효과적인 양으로 시약 물질 중에 포함된다. 또다른 구현예에서, 조해성 물질은 건조 필름 시약 매트릭스 중에 약 10% 이하의 조해성 물질을 제공하는데 효과적인 양으로 시약 물질에 첨가될 수 있다.

[0037] 하나의 바람직한 구현예에서, 조해성 물질은 건조 필름 시약 중에서 약 3.0% NaCl을 제공하기에 효과적인 양으로 제공되었다. 또다른 바람직한 구현예에서, 조해성 물질은 건조 필름 시약 중에 약 5.8% NaCl을 제공하기에 효과적인 양으로 제공되었다. 제 3의 바람직한 구현예에서, 조해성 물질은 건조 필름 시약 중에 약 6.5% MgSO₄를 제공하는 양으로 제공되었다.

[0038] 상기 표시되는 바와 같이, 본원에 기재된 본 발명의 원리는 예컨대 체액 중의 하나 이상의 대사체의 검출, 및 특히 혈액 샘플 중의 글루코오스의 검출과 같은, 샘플 내 하나 이상의 분석물의 검출을 위한 시험 요소로서 사

용되는 안정화 시약에서 특정의 유용성을 발견한다. 따라서, 본 발명의 특정 양상 및 원리는 하나의 특히 바람직한 구현예, 즉, NaCl 이 PVP 또는 PVP-함유 물질을 함유하는 시약 혼합물 중의 조해성 물질로서 사용되는 구현예를 기재함으로써 본원에서 설명된다. PVP 및 염화나트륨의 물 수축 행동을 이해함으로써, 염화나트륨을 함유하는 필름에서 개선된 매개체 안정성을 위한 메커니즘이 더욱 잘 이해될 수 있다. 상기 이해는 상기 논의된 물질 뿐 아니라 신규한 매트릭스 성분에 적용되는 경우 바이오센서 매트릭스의 디자인을 용이하게 한다.

[0039] 실시예 1

시약의 이온 강도를 증가시키기 위해 염화나트륨을 시약에 첨가하였다. 두 수용액 및 비-급등 혈액 중의 빈 전류는, 부가적인 염화나트륨을 함유하지 않은 제형과 비교하였을 때 부가적인 염화나트륨을 함유한 제형에서 유의하게 감소하였다 (도 1 및 2 참조). HPLC 에 의해 독립적으로 측정된 매개체 안정성은 도 3 에 제시된 바와 같이 부가적인 염화나트륨이 있는 스트립에서 더욱 양호하였다. 결과는 시약 매트릭스의 증가된 안정성이다. 도 3 에서 제시되는 바와 같이, 시약 매트릭스 중의 NaCl 과 같은 조해성 물질의 양의 증가는 높은 습도에 노출된 후 스트립 상에 남아있는 매개체의 분획을 증가시킨다.

[0041] 실시예 2

높은 열 및 습도에 대한 노출이 글루코오스 바이오센서 내의 매개체 안정성 실패를 야기하는 것으로 알려져있기 때문에, PVP, NaCl, 및 PVP 및 NaCl 의 혼합물의 수축 행동을 연구하였다. 이러한 연구는 완전한 시약 매트릭스를 연구하지 않고 시약 매트릭스의 수축 특성을 특징화하는 것을 도우며, 바람직한 물 수축 특성을 가진 시약 매트릭스 필름을 디자인하기 위한 예측적 도구로서 유용하다.

PVP 및 NaCl 의 수축 등온선을 측정하고 모델링한 다음, PVP 및 NaCl 의 혼합물의 측정된 수축 등온선과 비교하였다. 적합한 경우, 측정된 데이터를 Flory-Huggins 방정식을 사용하여 모델링하였다:

$$\ln a_w = \ln \phi_w + \phi_P + X_{wP} \cdot \phi_P^2,$$

(식 중, a_w 는 기체 상 중의 물 활성 (상대 습도) 이고, ϕ 는 물 (w) 및 중합체 (P) 의 부피 분율이고, X_{wP} 는 물과 중합체 사이의 상호작용 파라미터임).

측정된 값 및 문헌 값은 도 4 에 제시되는 바와 같이 PVP 에 대해 잘 상응하였고, 상호작용 파라미터의 농도 의존성은 하기 방정식에 알맞은 것으로 발견되었다. 상기 방정식은 혼합물 내의 PVP 에 의해 흡수된 물의 양을 측정하는데 사용되었다.

$$X_{w,P} = 0.6954 - 0.1539 \cdot \phi_w - 0.0392 \cdot \phi_w^{-1}$$

[0048] 실시예 3

염화나트륨은 조해점 미만에서 주목할 만한 양의 물을 흡수하지 않는다. 따라서, 75% 의 상대 습도에서 조해점 미만에서 흡수된 물의 양은 최대, 몇몇 분자 층이다. 조해점의 초과에서, 염화나트륨 결정이 용해되고, 용액의 농도는 기체 상 중의 물 활성의 함수이고, 하기와 같이 계산된다:

$$a_w = \gamma_w \cdot (1 - x_s)$$

(식 중, x_s 는 용액 중의 염의 몰 분율이고, γ_w 는 활성 계수임). 활성 계수를 문헌 값으로부터 계산하고, 물 분율에 대해 하기 관계식을 따른다는 것을 발견하였다 (방정식, 도 5):

$$\gamma_w = -10.1757 x_w^2 + 20.9601 x_w + 9.7854$$

[0053] 실시예 4

- [0054] PVP, NaCl, 및 PVP 및 NaCl 의 혼합물에 대한 수착 등온선을 비교하였다. 결과는 혼합물에 의해 흡수된 물의 질량이 개별 성분의 칭량된 합이라는 것을 보여준다. 염화나트륨의 조해점 미만에서, 상기 혼합물에 의해 흡수된 물의 양은 염화나트륨의 양이 증가하면서 감소한다. 그러나, 염화나트륨의 조해점 초과와 물 활성에서 반대가 사실이다. 상기 조건 하에서, 염화나트륨을 좀더 가진 필름이 더 큰 물 수착을 갖는데, 염화나트륨이 조해점 초과에서 PVP 보다 더 많은 물을 흡수하기 때문이다.
- [0055] 개별 성분 및 혼합물의 비교는 PVP/NaCl 비가 0.2 내지 4.0 로 변화한, 도 6 에 제시된다. 상기 기재된 바이오센서의 경우, PVP/NaCl 비는 1.7 내지 3.4 의 범위였다. 도 6 에 제시된 바와 같이, PVP 에 대한 NaCl 의 첨가는 산출되는 매트릭스로 하여금 물을 덜 흡수하게 한다. 이것은 PVP (단독) 에 대한 곡선이 도면에서 비교적 오른쪽에 있고, NaCl 비가 0.5:1 에서, 1:1 로, 2:1 로, 5:1 로 증가하면 곡선을 점점더 왼쪽으로 밀어내는 사실에 의해 제시된다. 따라서, 매트릭스 내 염의 농도가 높을수록, 더 적은 양의 물이 매트릭스에 의해 흡수된다는 것이 본 발명자에 의해 제시된다.
- [0056]
- [0057] 실시예 5
- [0058] NaCl 이외의 조해성 물질이, 상기 표시된 바와 같이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, $MgSO_4$ 조해성 물질을 이용해 보호된 건조 필름 시약은 일반적으로 상기 기재된 절차를 사용하여 효과적인 것으로 제시되었다. 특히, 도 7 은 건조 필름 시약 매트릭스 내에 $MgSO_4$ 를 포함하는 것이 습한 환경에서 물 분해에 대항하는 보호를 제공한다는 것을 보여준다.
- [0059] 도 7 에서, 롤 (roll) 2 는 FADGDH 효소/조인자 시스템, 니트로소아닐린 매개체, PVP 를 포함하고, 조해성 물질을 포함하지 않는 건조 필름 시약의 시험으로부터 데이터를 보여준다. 반대로, 롤 11 은 롤 2 의 시약 혼합물과 상당하나, 조해성 물질로서 첨가된 약 6% $MgSO_4$ 를 함유한 시약 혼합물을 갖는 건조 필름 시약의 시험으로부터의 데이터를 보여준다. 상기 시험에서, 온도는 약 30°C 였고, 상대 습도는 약 82% 였다.
- [0060] 도 7 에 제공되는 데이터의 검사는 건조 필름 시약 매트릭스가 $MgSO_4$ 조해성 물질을 포함하는 롤 11 에 대한 것보다, 건조 필름 시약 매트릭스가 조해성 물질을 포함하지 않는 롤 2 로부터 상당히 더 높은 빈 전류를 나타낸다. 이것은 건조 필름 시약 혼합물 내에 약 6% $MgSO_4$ 를 포함하는 것이 습한 환경에서 물에 의한 분해로부터 시약을 보호한다는 것을 나타낸다.
- [0061] 수착 등온선의 필드에서 추가적인 작업은 그 내용이 참조로서 본원에 인용되어 있는, [Sibylle Kachel, Philip Scharfer, 및 Wilhelm Schabel], Thin Film Technology, Institute of Thermal Process Engineering, Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe, Germany 에 의한, 표제 "Sorption Isotherms of Mixtures of Polymers, Protein and Electrolytes - Measurement Data and Model Predictions," 의 논문에 기재되어 있다.

[0062] 또한, 상 평형 데이터가 하기 논문에 보고되며, 이들 내용은 본원에 참조로서 인용된다.

D. J. Cziczo, J. B. Nowak, J. H. Hu, J. P. D. Abbatt, Infrared spectroscopy of model tropospheric aerosols as a function of relative humidity: Observation of deliquescence and crystallization, J. Geophys. Res. 102 (D15) (1997) 18843–18850.

P. B. Barraclough, P. G. Hall, The adsorption of water vapour by lithium fluoride, sodium fluoride and sodium chloride, Surf. Sci. 46 (2) (1974) 393 – 417.

I. Tang, H. Munkelwitz, J. Davis, Aerosol growth studies–ii. preparation and growth measurements of monodisperse salt aerosols, J. Aerosol Sci. 8 (3) (1977) 149 – 159.

R. H. Stokes, B. J. Levien, The osmotic and activity coefficients of zinc nitrate, zinc perchlorate and magnesium perchlorate. transference numbers in zinc perchlorate solutions, J. Am. Chem. Soc. 68 (2) (1946) 333–337.

J. Teng, S. Bates, D. A. Engers, K. Leach, P. Schields, Y. Yang, Effect of water vapor sorption on local structure of poly(vinylpyrrolidone), J. Pharm. Sci. 99 (9) (2010) 3815–3825.

J. Zhang, G. Zografi, The relationship between "BET" and "free volume"-derived parameters for water vapor absorption into amorphous solids, J. Pharm. Sci. 89 (8) (2000) 1063–1072.

A. C. F. Rumondor, H. Konno, P. J. Marsac, L. S. Taylor, Analysis of the moisture sorption behavior of amorphous drug-polymer blends, J. Appl. Polym. Sci. 117 (2) (2010) 1055–1063.

[0063]

[0064] 특정의 바람직한 구현예가 하기 설명에 더욱 상세히 기재되고, 동일한 것이 설명적인 것이고 특성을 제한하지 않는 것으로 고려되지만, 바람직한 구현예가 제시되고 기재되며, 하기 특허청구범위에 의해 정의된 본 발명의 범주 내에 있는 모든 변화, 등가물, 및 개질이 보호되는 것으로 요망되는 것으로 이해된다. 하나의 문맥 또는 구현예에 기재되는 양상 또는 특성이 기타 문맥 또는 구현예에 적용될 것이라는 것이 명세서로부터 명백할 것이다. 본 명세서에 인용된 모든 공개문헌, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별적인 공개문헌, 특허, 또는 특허 출원이 본원에 그 전체가 언급되고 참조로서 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되는 경우 참조에 의해 인용된다.

[0065] 본 발명의 부가적인 구현예는 본원 하기에 설명된다:

[0066] 1. 하기를 포함하는, 샘플 유체 중의 분석물의 양을 검출하기 위한 시험 요소:

[0067] a) 작업 전극 및 대향 전극;

[0068] b) 작업 전극과 대향 전극 사이로 확장하고, 전극 반응을 위해 설정된 건조-필름 시약 매트릭스; 상기 시약 매트릭스는 조해성 물질 및 원하는 전기화학적 반응을 용이하게 하기에 효과적인 하나 이상의 활성 성분을 포함하고; 상기 조해성 물질은 상대 습도가 미리 결정된 수준을 초과할 때 대기로부터 물을 우선적으로 흡수하기에 효과적인 양으로 선택되고 제공됨.

[0069] 2. 하기를 포함하는, 혈중 글루코오스 바이오센서를 위한 건조-필름 시약 매트릭스:

[0070] a) 매개체;

[0071] b) 효소; 및

[0072] c) 시약 매트릭스의 다른 성분에 의해 공기로부터 물의 수착을 감소시키기에 효과적인 양으로 선택되고 제공되는 조해성 물질을 포함하는 안정화제.

[0073] 3. 공기 중의 습도에 의해 시약 구성성분의 분해와 관련된 바이오센서 시험 요소의 안정성을 개선하기 위한 방법으로서, 상기 시험 요소가 작업 전극 및 대향 전극, 및 작업 전극과 대향 전극 사이로 확장하고, 전극 반응을 위해 설정된 건조-필름 시약 매트릭스를 포함하고; 상기 방법이 시약 매트릭스 내에 시약 매트릭스의 다른 성분에 의해 공기로부터 물의 수착을 감소시키기에 효과적인 양으로 선택되는 조해성 물질을 제공하는 것을 포함하

는 방법.

- [0074] 4. 전기화학적 바이오센서의 건조-필름 시약 매트릭스의 안정성을 개선하기 위한 방법으로서; 상기 방법이 시약 매트릭스 내에 시약 매트릭스의 다른 성분에 의해 공기로부터 물의 수착을 감소시키기에 효과적인 양으로 선택되는 조해성 물질을 제공하는 것을 포함하는 방법.
- [0075] 5. 바이오센서 시험 스트립 상의 전기화학적 반응을 용이하게 하기에 유용한 건조-필름 시약 매트릭스로서, 상기 시약 매트릭스가 효소 및 매개체를 포함하고, 개선이 시약 매트릭스 내에 시약 매트릭스의 다른 성분에 의해 공기로부터 물의 수착을 감소시키기에 효과적인 양으로 선택되는 조해성 물질을 제공하는 것을 포함하는 건조-필름 시약 매트릭스.
- [0076] 6. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 약 50% 상대 습도 내지 약 80% 상대 습도의 조해점을 갖는 시험 요소.
- [0077] 7. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 약 70% 상대 습도 내지 약 80% 상대 습도의 조해점을 갖는 시험 요소.
- [0078] 8. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 약 75% 상대 습도의 조해점을 갖는 시험 요소.
- [0079] 9. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 NaCl 를 포함하는 시험 요소.
- [0080] 10. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 $MgSO_4$ 를 포함하는 시험 요소.
- [0081] 11. 구현예 1 에 있어서, 상기 시험 요소가 그 위에 글루코오스 시약 매트릭스를 갖는 글루코오스 계량기 시험 스트립이고, 상기 시험 스트립 시약 매트릭스가 효소 시스템 및 매개체를 포함하는 시험 요소.
- [0082] 12. 구현예 8 에 있어서, 상기 시험 요소가 그 위에 글루코오스 시약 매트릭스를 갖는 글루코오스 계량기 시험 스트립이고, 상기 시험 스트립 시약 매트릭스가 효소 시스템 및 매개체를 포함하는 시험 요소.
- [0083] 13. 구현예 11 에 있어서, 상기 효소 시스템이 글루코오스 디히드로게나아제 (GDH) 효소 및/또는 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드 (FAD) 조인자를 포함하는 시험 요소.
- [0084] 14. 구현예 11 에 있어서, 상기 매개체가 니트로소아닐린 매개체를 포함하는 시험 요소.
- [0085] 15. 구현예 11 에 있어서, 상기 효소 시스템이 글루코오스 디히드로게나아제 (GDH) 효소 및 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드 (FAD) 조인자를 포함하고, 상기 매개체가 니트로소아닐린을 포함하는 시험 요소.
- [0086] 16. 구현예 11 에 있어서, 상기 시약 매트릭스가 피막 형성제를 포함하는 시험 요소.
- [0087] 17. 구현예 16 에 있어서, 상기 피막 형성제가 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 및/또는 PVP-함유 물질을 포함하는 시험 요소.
- [0088] 18. 구현예 11 에 있어서, 상기 시약 매트릭스가 글루코오스 디히드로게나아제 (GDH) 효소, 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드 (FAD) 조인자, 니트로소아닐린 매개체, 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 을 포함하는 피막 형성제를 포함하는 시험 요소.
- [0089] 19. 구현예 11 에 있어서, 상기 조해성 물질이 염화나트륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 염화아연, 탄산칼륨, 인산칼륨, 카날라이트, 시트르산 제2 철 암모늄, 수산화칼륨 및 수산화나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 일원을 포함하는 시험 요소.
- [0090] 20. 구현예 19 에 있어서, 상기 조해성 물질이 NaCl 를 포함하는 시험 요소.
- [0091] 21. 구현예 19 에 있어서, 상기 조해성 물질이 $MgSO_4$ 를 포함하는 시험 요소.
- [0092] 22. 구현예 11 에 있어서, 상기 조해성 물질이 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수하는 속도보다 빠른 속도로 대기로부터 물을 흡수하기에 효과적인 양으로 제공되는 시험 요소.
- [0093] 23. 구현예 11 에 있어서, 상기 조해성 물질이, 대기 중의 상대 습도가 약 75% 를 초과하는 경우, 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수하는 속도보다 빠른 속도로 대기로부터 물을 흡수하기에 효과적인 양으로 제공되는 시험 요소.
- [0094] 24. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 다른 시약 구성성분의 물 흡수 특성과 비교하였을 때 대기로부터

물을 우선적으로 흡수하기에 효과적인 양으로 선택되고 제공되어, 상대 습도가 조해성 물질의 조해점을 초과하는 경우, 시약 매트릭스의 다른 성분이 대기로부터 물을 흡수하는 것을 방지하는 시험 요소.

[0095] 25. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 건조 필름 시약 중에 중량% 에 의해 약 1% 내지 약 10% 조해성 물질을 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 내에 제공되는 시험 요소.

[0096] 26. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 건조 필름 시약 중에 중량% 에 의해 약 2% 내지 약 8% 조해성 물질을 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 내에 제공되는 시험 요소.

[0097] 27. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 건조 필름 시약 중에 중량% 에 의해 약 3% 내지 약 7% 조해성 물질을 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 내에 제공되는 시험 요소.

[0098] 28. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 건조 필름 시약 매트릭스 중에 약 2% 이상의 조해성 물질을 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 내에 제공되는 시험 요소.

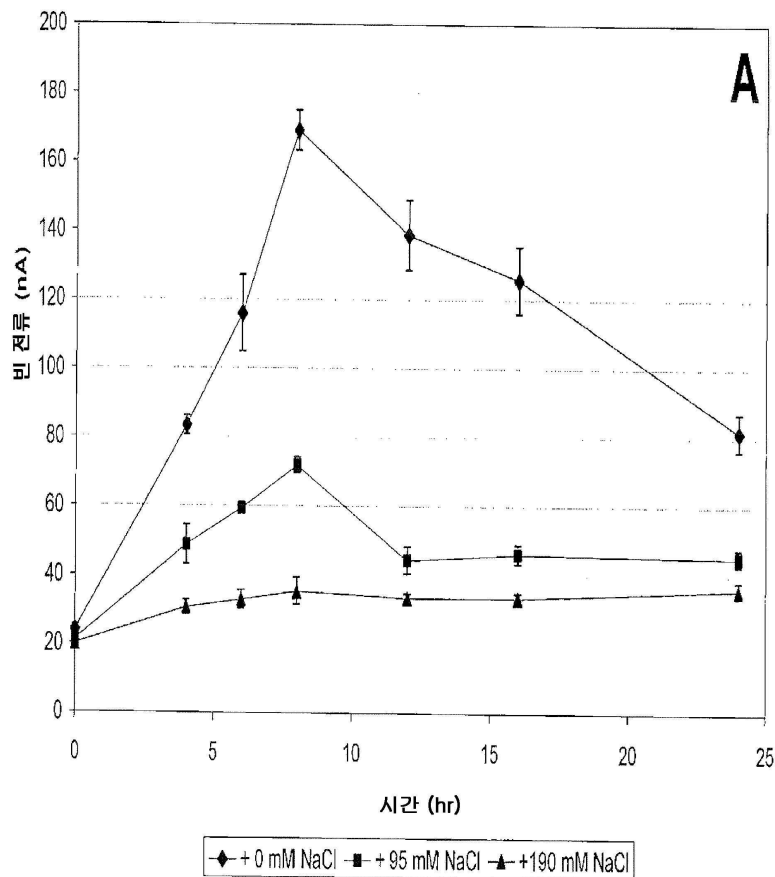
[0099] 29. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 건조 필름 시약 매트릭스 중에 약 3% 이상의 조해성 물질을 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 내에 제공되는 시험 요소.

[0100] 30. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 NaCl 이고, 건조 필름 시약 중에 약 3.0% 내지 약 6.0% NaCl 을 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 내에 제공되는 시험 요소.

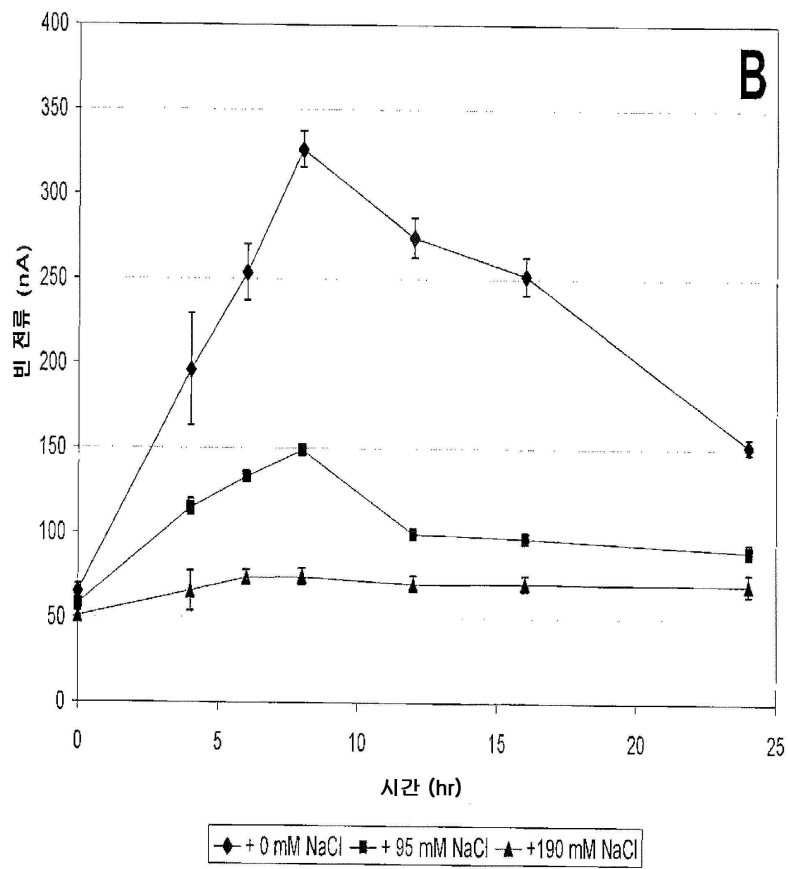
[0101] 31. 구현예 1 에 있어서, 상기 조해성 물질이 $MgSO_4$ 이고, 건조 필름 시약 중에 약 3.0% 내지 약 7.0% $MgSO_4$ 를 제공하는데 효과적인 양으로 시약 매트릭스 내에 제공되는 시험 요소.

도면

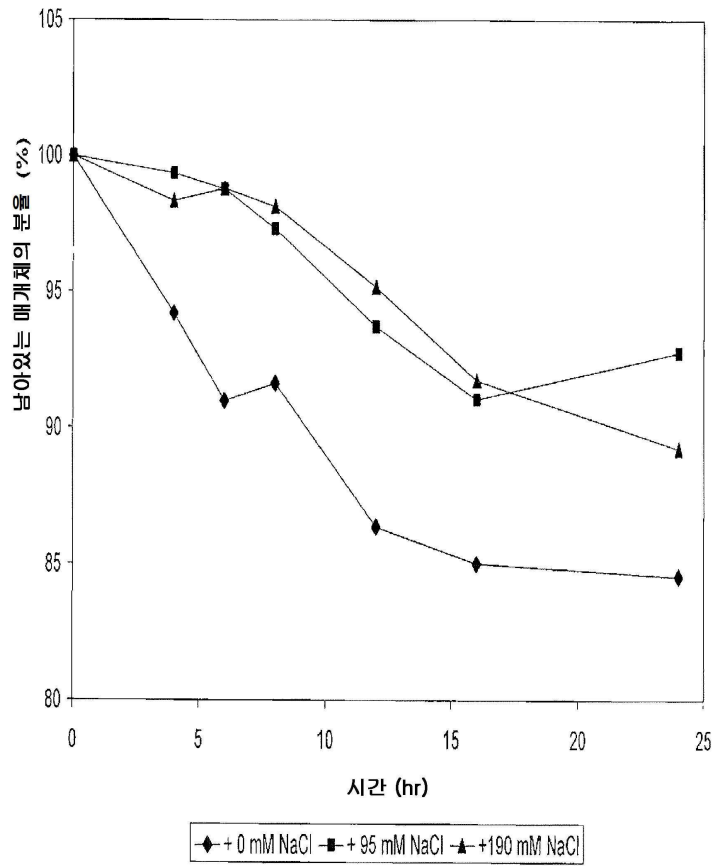
도면1



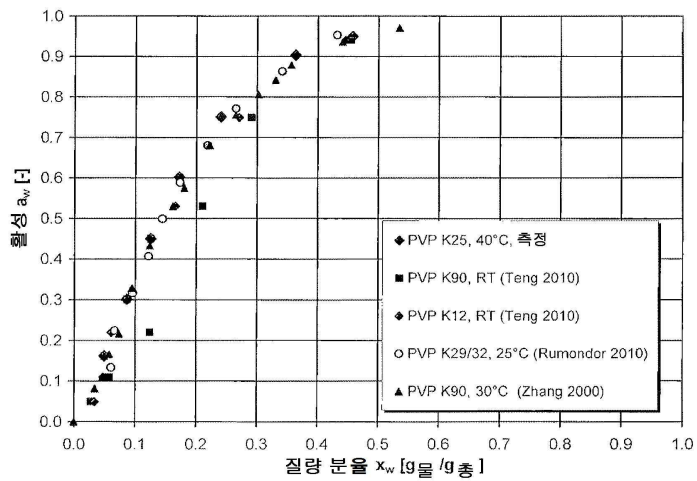
도면2



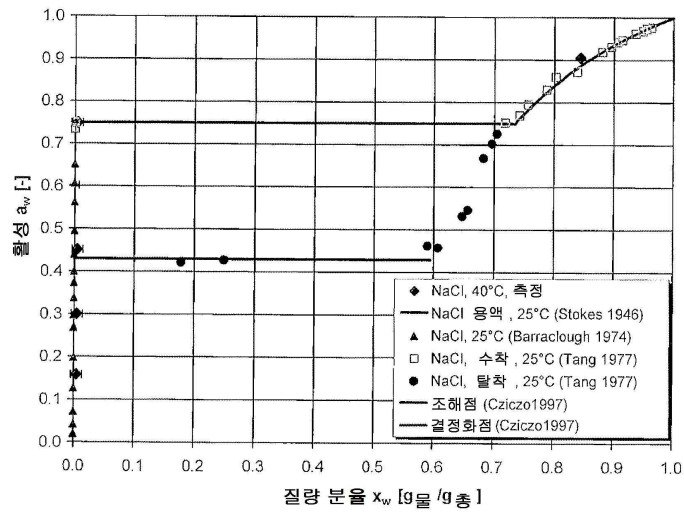
도면3



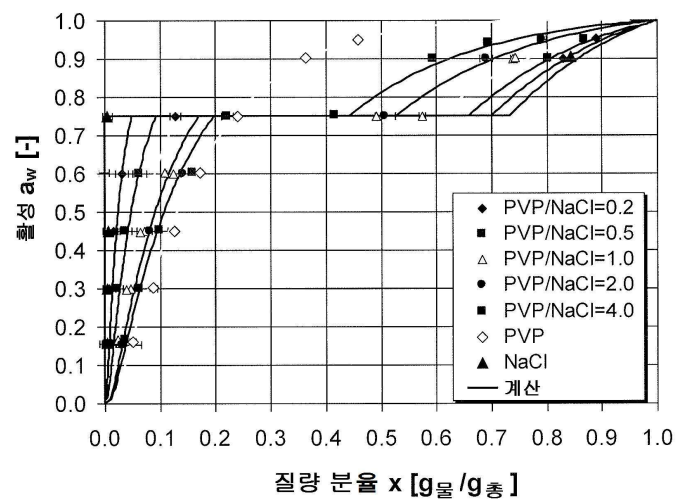
도면4



도면5



도면6



도면7

