



(51) 국제특허분류:

A61B 5/145 (2006.01) C12Q 1/00 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01) C12Q 1/26 (2006.01)

G01N 27/327 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2018/009033

(22) 국제출원일: 2018년 8월 8일 (08.08.2018)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2017-0100124 2017년 8월 8일 (08.08.2017) KR(71) 출원인: 한국화학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) [KR/KR];
34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 이정오 (LEE, Jeong O); 34120 대전시 유성구 가정로 65, 106동 504호, Daejeon (KR). 정두원 (JEONG, Du Won); 34077 대전시 유성구 지족로 364번길 91, 1008호, Daejeon (KR). 채수상 (CHAE, Soo Sang); 34168 대전시 유성구 온천로 26, 1207호, Daejeon (KR). 이건희 (LEE, Geon Hee); 48799 부산시 동구 홍곡남로 7, 701호, Busan (KR). 채시은 (CHAE, Si Eun); 14102 경기도 안양시 동안구 관평로 68, 701동 604호, Gyeonggi-do (KR).

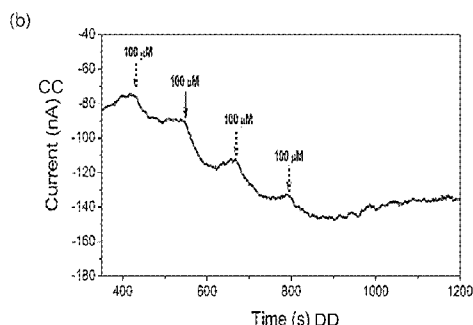
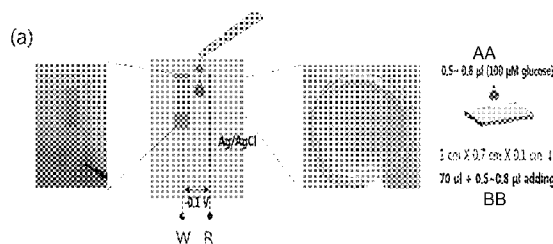
(74) 대리인: 손민 (SON, Min); 05836 서울시 송파구 법원로 135 대명타워 6층 한일국제특허사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: GRAPHENE ELECTRODE-BASED GLUCOSE SENSOR FOR IN VITRO DIAGNOSIS

(54) 발명의 명칭: 그래핀 전극 기반 체외진단용 글루코스 센서



AA ... 0.5-0.8 μ l (100 μ M glucose)
 BB ... 70 μ l + 0.5-0.8 μ l adding
 CC ... Current (nA)
 DD ... Time (s)

(57) Abstract: The present invention relates to an electrode for a glucose sensor, the electrode comprising a single-layer graphene, a redox-mediator and glucose oxidase, and to a glucose sensor comprising the same for in vitro diagnosis. The electrode for a glucose sensor is formed such that the first side surface of the single-layer graphene has a redox-mediator present thereon and the second side surface of the single-layer graphene has glucose oxidase present thereon.

(57) 요약서: 본 발명은 단일층 그래핀, 산화환원 중간체(redox-mediator) 및 글루코스 산화효소를 포함하는 글루코스 센서용 전극 및 이를 구비한 체외진단용 글루코스 센서에 관한 것이다. 글루코스 센서용 전극에 있어서, 단일층 그래핀의 제1 측면에 산화환원 중간체가 존재하고, 단일층 그래핀의 제2 측면에 글루코스 산화효소가 존재하도록 형성된 것을 포함한다.

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

명세서

발명의 명칭: 그래핀 전극 기반 체외진단용 글루코스 센서 기술분야

- [1] 본 발명은 단일층 그래핀, 산화환원 중간체(redox-mediator) 및 글루코스 산화효소를 포함하는 글루코스 센서용 전극 및 이를 구비한 글루코스 센서에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 미래의 혈당센서의 한 종류인 체외 혈당 측정방법은 역이온도입법(reverse iontophoresis)라는 방법을 이용하여 체내의 혈당을 체외로 인위적인 방법으로 배출시켜 측정하는 것이다. 그러나, 혈당을 체외로 배출시키는 경우 그 농도가 현저하게 줄어들기 때문에 정밀한 체외 측정을 위해서는 고감도의 전극을 필요로 한다. 아울러, 글루코스를 체외에서 받아 머물게 할 수 있는 중간층을 필요로 한다. 기존의 방법은 전해질이나 전해질을 포함하는 하이드로겔이 이러한 역할을 했다.
- [3] 한편, 종래의 체외진단용 혈당 센서의 활동 전극은 금속 전극에 산화환원 중간체가 혼합된 물질을 프린팅하여 제작하는 것이 일반적이었다. 또는, 그래핀을 기반으로 하는 글루코스 센서의 경우 단순히 그래핀을 투명하고 유연한 전극으로 사용하였을 뿐이며, 이의 표면에 산화환원 중간체를 전기화학적 방법으로 부착하거나, 전극 물질과 함께 혼합하여 필름화하여 전극을 제조하였다. 이상의 전극을 구비한 소자들은 산화환원 중간체가 외부로 노출되어 있으므로, 산화환원 중간체로서 인체에 유해한 물질을 사용할 수 없고 수분에 용해되어 유출되므로 장기가 유지되기 어려운 단점이 있다.
- [4] 체외진단용 혈당 센서의 경우 피부에 직접 부착하여 낮은 전압으로 센서를 구동시키는 방식에 의해 작동하므로, 접촉면을 향상시키기 위해서는 유연한 전극을 사용하는 것이 바람직하다. 나아가, 산화환원 중간체로는 저렴하면서도 성능이 우수한 페로신 유도체나 페리시아나이드와 같은 물질을 고려할 수 있으나, 페로신 유도체는 인체에 유해하며, 페리시아나이드는 피부의 색소 침착을 유발할 수 있다는 점에서 인체 접촉형 센서로의 구현이 지연되고 있다.
- [5]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명자들은 성능은 우수하나 인체에 유해할 수 있는 산화환원 중간체를 사용하되 이의 유출을 차단하여 피부와 접촉을 방지하고, 유연하며 민감하여 체외진단용 글루코스 센서에 적용할 수 있는 전극 구조물을 발굴하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 단일층 그래핀을 기반으로 하는 전극을 구현하되 단일층 그래핀의 제1측면에는 산화환원 중간체가 존재하고, 단일층 그래핀의

제2측면에는 글루코스 산화효소가 존재하도록 형성한 전극 구조물은 그래핀에 의해 단일층 그래핀의 제1측면에 존재하는 산화환원 중간체의 이동이 제한되어 피부에 직접 접촉하지 않으며, 전기적으로 투명한 그래핀을 통해 단일층 그래핀의 제2측면에서 일어나는 글루코스와 글루코스 산화효소에 의해 발생하는 전자의 이동만을 허용함으로써 민감한 검출이 가능하고 유연한 전극을 제공할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[7]

과제 해결 수단

[8]

상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 산화환원 중간체(redox-mediator), 단일층 그래핀 및 글루코스 산화효소를 포함하는 글루코스 센서용 전극에 있어서, 상기 단일층 그래핀의 제1측면에 산화환원 중간체가 존재하고, 단일층 그래핀의 제2측면에 글루코스 산화효소가 존재하도록 형성된 것인 전극을 제공한다.

[9]

다른 하나의 양태로서, 본 발명은 금속 박막 상에 단일층 그래핀을 형성하는 제1단계; 상기 단일층 그래핀 상에 산화환원 중간체를 흡착시키는 제2단계; 상기 중간체 상에 고형 지지체를 부착하는 제3단계; 상기 금속 박막을 제거하는 제4단계; 및 상기 금속 박막이 제거된 면에 노출된 단일층 그래핀 상에 글루코스 산화효소를 포함하는 전해질층을 도입하는 제5단계를 포함하는, 글루코스 센서용 전극의 제조방법을 제공한다.

[10]

또 하나의 양태로서, 본 발명은 산화환원 중간체, 단일층 그래핀 및 글루코스 산화효소를 차례로 포함하고, 상기 산화환원 중간체 및 글루코스 산화효소는 서로 단일층 그래핀의 이면에 형성된 것인, 전극을 작업전극으로 구비한 글루코스 센서를 제공한다.

[11]

발명의 효과

[12]

본 발명에 따른 단일층 그래핀을 포함하는 전극은 성능은 우수하나 유독성인 산화환원 중간체의 유출을 차단하면서, 전자 투명성을 통해 산화환원 중간체의 활성을 유지하며 전극으로 작용할 수 있으므로, 민감한 측정을 요구하는 글루코스 센서에 유용하게 사용될 수 있다.

[13]

도면의 간단한 설명

[14]

도 1은 i) 구리 박막, ii) 상기 구리 박막 상에 도입된 그래핀층, 및 iii) 상기 그래핀층의 표면에 부착된 산화환원 중간체를 포함하는 제1구조물의 단면을 나타낸 도이다. 이를 통해 구리로부터 전달되는 전자를 이용하여 자발적으로 산화환원 중간체를 환원시키거나(예컨대, 프러시안 블루와 같은 페리시아나이드 계열의 산화환원 중간체), 단일층 그래핀의 sp³ 결합을 이용하여(예컨대, 페로신 계열의 산화환원 중간체) 분자단위의 산화환원

중간체를 표면에 부착시킨다.

- [15] 도 2는 상기 도 1에 나타난 제1구조물을 산화환원 중간체가 부착된 측면으로부터 정전기력을 갖는 기판에 물리적으로 부착시킨 제2구조물의 단면을 나타낸 도이다.
- [16] 도 3은 상기 도 2에 나타난 제2구조물을 구리 식각용액에 담구어 구리 박막을 녹여낸 제3구조물의 단면을 나타낸 도이다.
- [17] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 i) 기판, ii) 상기 기판 상에 위치한 산화환원 중간체, iii) 상기 산화환원 중간체를 덮도록 형성된 그래핀층, 및 iv) 상기 그래핀층 상에 형성된 글루코스 산화효소를 포함하는 하이드로겔인 반응층을 구비한 글루코스 감지부의 단면을 나타낸 도이다. 이는 상기 제3구조물의 그래핀층 방향의 표면에 글루코스 산화효소를 포함하는 하이드로겔 반응층을 도입하여 제공된다.
- [18] 도 5는 PET 기판 상에 각각 (a) 그래핀 단독으로, 및 (b) 기판 상에 부착된 산화환원 중간체를 덮도록 형성된 그래핀 전극 표면의 AFM 이미지를 나타낸 도이다.
- [19] 도 6은 구리 박막 상에 형성된 단일층 그래핀 및 이에 프러시안 블루를 추가로 포함하는 구조물의 AFM 이미지(각각 좌측 상단 및 하단) 및 이들의 라만 스펙트럼을 나타낸 도이다.
- [20] 도 7은 산화환원 중간체로서 프러시안 블루(Prussian blue)를 포함하되, 각각 (a) 본 발명에 따른 PET 기재 상에 부착된 산화환원 중간체를 덮도록 그래핀층을 도입하여 형성한 전극 중간체 구조물, 및 (b) 비교군으로서, 금 박막 및 이의 표면에 자발적인 환원에 의해 부착된 산화환원 중간체를 포함하는 금 전극에서 측정된 전기화학적 특성을 나타낸 도이다. (a)에 나타난 바와 같이, 산화환원 중간체 상에 그래핀층을 도입한 본 발명의 전극의 경우 완충액(10 mM PBS) 상에서 전류순환법을 반복하여 수행하여도 전류의 감소가 거의 나타나지 않았다. 그러나, (b)에 나타난 바와 같이, 금 전극 상에 산화환원 중간체를 부착시킨 통상의 전극의 경우 순환 횟수가 증가함에 따라 급격히 전류가 감소하는 것으로 나타났다. 이는 산화환원 중간체가 그래핀층으로 덮여있는 본 발명의 전극 중간체 구조물에서와는 달리, 산화환원 중간체가 외부 용액에 직접 노출되는 경우 전극에 부착되었던 산화환원 중간체가 용해되어 탈착되는데 기인한다.
- [21] 도 8은 그래핀 전극의 전기화학적 특성을 나타낸 도이다. (a)와 (b)는 각각 완충액(10 mM PBS)에서 단일층 그래핀 단독으로 된 전극과 단일층 그래핀과 기판의 사이에 산화환원 중간체로서 프러시안 블루를 포함하는 본 발명에 따른 전극 중간체 구조물에 대한 순환전압전류법 측정 결과를 나타내고, (c)는 KCl을 함유하는 용액에서 상기 본 발명의 전극 중간체 구조물에 대한 순환전압전류법 측정 결과를 나타내며, (d)는 본 발명에 따른 전극 중간체 구조물(산화환원 중간체가 그래핀으로 보호)로 순환전압전류법을 반복수행하는 경우 측정된

환원 전압 및 전류를 나타낸다. 대조군으로는 산화환원 중간체가 직접적으로 노출되는 구조물을 사용하였다.

[22] 도 9는 PET 기판 상에 직접 단일층 그래핀을 도입한 구조물과 PET 기판, 프러시안 블루 및 단일층 또는 이중층 그래핀으로 구성된 구조물들의 표면을 AFM으로 관찰한 결과를 나타낸 도이다.

[23] 도 10은 본 발명에 따라 그래핀과 기판의 사이에 산화환원 중간체를 포함하되, 각각 (a) 단일층 내지 다섯층으로 형성된 그래핀층을 포함하는 전극의 순환전압전류법 및 (b) 층수에 따른 산화 전류의 감소 비를 나타낸 도이다.

[24] 도 11은 본 발명에 따라 그래핀과 기판 사이에 산화환원 중간체를 포함하되, 각각 (a) 단일층 내지 다섯층으로 형성된 그래핀층을 포함하는 전극의 과산화수소의 농도에 따른 전류량 및 (b) 층수에 따른 전류량의 감소 비를 나타낸 도이다.

[25] 도 12는 본 발명에 따라 산화환원 중간체를 덮도록 형성된 단일층 그래핀 전극을 포함하고 상기 단일층 그래핀 전극의 산화환원 중간체와 접하지 않은 다른 면에는 반응층으로 글루코스 산화효소를 포함하는 하이드로겔이 도입된 글루코스 센서에서 -0.1V 구동전압 인가시 과산화수소 농도에 따른 전류량을 나타낸 도이다.

[26] 도 13은 본 발명에 따라, (a) 글루코스 산화효소 함유 하이드로겔로된 반응층을 구비한 글루코스 센서의 개략도와 작업전극(좌측) 및 반응층(우측)의 실물 확대도, 및 (b) 이를 소량의 글루코스와 반응시켜 측정한 결과를 나타낸 도이다. 이때, 기준 전극으로는 Ag/AgCl 전극을 사용하였다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[27] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 산화환원 중간체(redox-mediator), 단일층 그래핀 및 글루코스 산화효소를 포함하는 글루코스 센서용 전극에 있어서, 상기 단일층 그래핀의 제1측면에 산화환원 중간체가 존재하고, 단일층 그래핀의 제2측면에 글루코스 산화효소가 존재하도록 형성된 것인 전극을 제공한다.

[28] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 금속 박막 상에 단일층 그래핀을 형성하는 제1단계; 상기 단일층 그래핀 상에 산화환원 중간체를 흡착시키는 제2단계; 상기 중간체 상에 고형 지지체를 부착하는 제3단계; 상기 금속 박막을 제거하는 제4단계; 및 상기 금속 박막이 제거된 면에 노출된 단일층 그래핀 상에 글루코스 산화효소를 포함하는 전해질층을 도입하는 제5단계를 포함하는, 글루코스 센서용 전극의 제조방법을 제공한다.

[29] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 산화환원 중간체, 단일층 그래핀 및 글루코스 산화효소를 차례로 포함하고, 상기 산화환원 중간체 및 글루코스 산화효소는 서로 단일층 그래핀의 이면에 형성된 것인, 전극을 작업전극으로 구비한 글루코스 센서를 제공한다.

[30]

[31] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[32]

[33] 본 발명은, 성능은 우수하나 인체에 유해할 수 있는 산화환원 중간체를 사용하되 이의 유출을 차단하여 무해하면서도 민감한 체외진단용 글루코스 센서에 적용 가능한 전극 구조물을 고안한 것으로, 구체적으로 산화환원 중간체와 글루코스 산화효소 사이에 단일층 그래핀을 삽입하여, 단일층 그래핀의 전자 투명성에 의해 이의 제1측면에 위치한 산화환원 중간체 및 제2측면에 위치한 글루코스 산화효소의 특성은 유지하면서 전자를 이동시킬 수 있으므로, 상기 단일층 그래핀은 전극으로서 역할을 수행할 뿐만 아니라 독성을 나타낼 수 있는 산화환원 중간체를 온전히 덮어 유출을 차단할 수 있으므로, 이를 작업전극으로 구비하여 민감하면서 인체에 적용하여도 무해한 글루코스 센서를 제공할 수 있도록 한 것이 특징이다.

[34]

[35] 이때, 본 발명에 따른 전극은 산화환원 중간체 측에 부착된 고형 지지체를 추가로 포함할 수 있다. 이에 따라, 본 발명에 따른 전극은 고형 지지체, 산화환원 중간체, 단일층 그래핀 및 글루코스 산화효소가 차례로 적층된 구조를 가질 수 있다. 즉, 상기 전극에서 산화환원 중간체는 고형 지지체와 단일층 그래핀 사이에 삽입되어 외부와 직접 접촉하지 않으므로, 독성을 나타내지 않으며, 시간에 따라 유출되어 민감성이 저하되는 일이 없다.

[36]

상기 고형 지지체로는 정전기력 필름을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 적절한 강도를 가지므로 지지체로서의 역할이 가능하며, 바람직하게는 이후 공정에서 금속 박막만을 용이하게 제거할 수 있는 물질이면 제한없이 사용할 수 있다. 아울러, 제조 공정상 강산으로 처리하는 단계를 포함할 수 있는 바, 산에 대한 내성을 가지며, 최종적으로 센서로 구현시 수용액 상에서 작동하는 것을 고려할 때, 수용액 상에서 안정한 물질인 것이 바람직하다. 예컨대, 상기 고형 지지체는 PET, PDMS 등의 고분자 소재일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[37]

[38] 예컨대, 본 발명에 따른 전극에 있어서, 상기 글루코스 산화효소는 하이드로겔에 함유된 형태로 제공될 수 있다. 혈당이 체외로 배출되는 경우 그 농도는 현저히 줄어들게 되므로, 혈당을 체외측정하기 위해서는 고감도 전극을 필요로 한다. 나아가, 혈당을 체외에서 측정하기 위해서는 체외로 배출된 글루코스를 수용하여 체류시킬 수 있는 중간층을 필요로 한다. 상기 중간층은 전해질이나 전해질을 포함하는 하이드로겔일 수 있으며, 이때, 하이드로겔에 글루코스 산화효소를 포함시킨 중간층은 글루코스를 수용 및 체류시키는 중간층으로서의 역할은 물론 반응층으로서의 역할을 할 수 있다.

[39]

[40] 예컨대, 본 발명에 따른 전극에 있어서, 상기 산화환원 중간체는 그래핀 표면에 물리적 또는 화학적으로 결합될 수 있다.

[41] 본 발명에 따른 전극에 사용 가능한 산화환원 중간체의 비제한적인 예는 페로신(ferrocene), 오스모신(osmocene), 페리시아나이드(ferricyanide), 코발티시아나이드(cobalticyanide), 루테노시아나이드(ruthenocyanide), 퀴논(quinone), 퀴닌(quinine), TTF(tetrathiafulvalene), 테트라시아노퀴노디메탄(tetracyanoquinodimethane; TCNQ), 티오닌(thionine), 메틸렌블루(methylene blue), 프러시안 블루(Prussian blue), 비올로젠(viologen) 및 이들의 유도체일 수 있다.

[42]

[43] 한편, 본 발명은 글루코스 센서용 전극은 금속 박막 상에 단일층 그래핀을 형성하는 제1단계; 상기 단일층 그래핀 상에 산화환원 중간체를 흡착시키는 제2단계; 상기 중간층 상에 고형 지지체를 부착하는 제3단계; 상기 금속 박막을 제거하는 제4단계; 및 상기 금속 박막이 제거된 면에 노출된 단일층 그래핀 상에 글루코스 산화효소를 포함하는 전해질층을 도입하는 제5단계를 포함하는 제조방법에 의해 제공될 수 있다.

[44]

[45] 이때, 상기 제2단계는 금속 박막으로부터의 전자를 이용한 산화환원 중간체의 자발적인 환원에 의해, 또는 단일층 그래핀의 sp^3 결합을 이용한 산화환원 중간체의 화학적 결합에 의해 달성될 수 있다. 예컨대, 산화환원 전구체가 프러시안 블루와 같은 페리시아나이드 계열의 물질인 경우, 금속 박막 상에 형성된 단일층 그래핀을 포함하는 구조물을 상기 페리시아나이드 계열의 산화환원 전구체 수용액에 침지시키면, 단일층 그래핀의 전자 투명성에 의해 금속 박막으로부터 제공되는 전자를 이용한 자발적인 환원에 의해 산화환원 전구체가 단일층 그래핀 상에 부착될 수 있다. 다른 예로서, 산화환원 중간체가 페로신 계열의 물질인 경우에는 단일층 그래핀 표면의 sp^3 반응을 통해 화학적으로 결합시킬 수 있다. 구체적으로, 단일층 그래핀 표면에 일정량의 아미노피렌(aminopyrene)을 디메틸포름아미드(dimethylformamide; DMF)에 용해시킨 용액을 반응시켜 아민기를 도입한 후, 이와 반응성이 우수한 카르복실기를 갖는 페로신카복스알데하이드(ferrocenecarboxaldehyde)를 DMF에 일정량 용해시킨 용액을 반응시키면 NH_2-COOH 반응에 의해 단일층 그래핀의 표면에 산화환원 중간체인 페로신 계열의 물질이 부착될 수 있다. 중간체로서는 우수한 특성을 가지나 인체에 유해한 성분인 페로신은 전술한 방법으로 단일층 그래핀에 결합시켜 전극으로 제조하는 경우, 단일층 그래핀에 의한 물리적 차폐뿐만 아니라 강한 화학적 결합에 의해 유출이 차단되므로 인체에 해가 없는 전극으로 체외진단용뿐만 아니라 체내삽입용 센서에 응용 가능하다.

[46]

[47] 상기 제4단계는 제3단계로부터 획득한 구조물로부터 금속박막을

용해시킴으로써 달성할 수 있다. 예컨대, 강산으로 처리하여 금속박막을 용해시켜 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[48]

[49] 예컨대, 상기 전해질층은 하이드로겔 형태로 제공될 수 있다. 구체적으로, 상기 하이드로겔 형태의 전해질층은 하이드로겔을 준비한 후, 글루코스 산화효소가 용해된 용액에 일정시간 침지시켜 농도차에 의해 하이드로겔 내부로 글루코스 산화효소가 확산되어 침투하도록 함으로써 글루코스 산화효소를 함유하도록 제조할 수 있다.

[50]

[51] 나아가, 본 발명은 단일층 그래핀, 산화환원 중간체 및 글루코스 산화효소를 포함하는 전극을 작업전극으로 구비한 글루코스 센서를 제공할 수 있다. 이때, 상기 작업전극은 단일층 그래핀의 제1측면에 산화환원 중간체가 존재하고, 단일층 그래핀의 제2측면에 글루코스 산화효소가 존재하도록 형성된 것이 특징이다.

[52]

[53] 예컨대, 본 발명의 글루코스 센서는 산화환원 중간체 측에 부착된 고품 지지체를 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 고품 지지체는 피부에 밀착시켜 부착할 수 있도록 가요성인 소재로 된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[54]

[55] 예컨대, 본 발명의 글루코스 센서에 있어서, 상기 글루코스 산화효소는 하이드로겔에 함유된 것일 수 있다. 상기 글루코스 센서는 하이드로겔 측 표면을 통해 피부에 접촉시켜 체외로 배출된 혈당을 측정할 때, 이에 글루코스 산화효소를 함유하고 있으므로 체외로 배출된 혈당을 체외에서 받아 머물게 할 뿐만 아니라 이에 포함된 글루코스 산화효소와 반응시킬 수 있으므로 민감한 검출에 적합할 수 있다.

[56]

[57] 예컨대, 본 발명의 글루코스 센서는 글루코스 산화효소를 함유하는 하이드로겔을 교환함으로써 재사용 가능한 것이 특징이다.

[58]

나아가, 상기 글루코스 센서는 피부에 부착하거나 체내에 삽입할 수 있으나, 적용 방법은 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 본 발명의 글루코스 센서는 체외진단용일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[59]

발명의 실시를 위한 형태

[60]

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[61]

[62] 제조예 1: 단일층 그래핀으로 격리된 산화환원 중간체 및 글루코스 산화효소를 포함하는 글루코스 센서용 전극의 제조

[63]

[64] 단계 1: PET 기판, 산화환원 중간체 및 단일층 그래핀 순으로 적층된 전극 중간체 구조물의 제조

[65] 구리 박막 상에 단일층 그래핀을 형성하고, 상기 그래핀 상에 산화환원 중간체로서 프러시안 블루(Prussian blue)를 환원시켰다(도 1). 구체적으로, 그래핀이 형성된 구리 박막을, 프러시안 블루를 3차 증류수에 녹여 10 mM 농도로 제조한 용액에 침지시켜 수행하였다. 나아가, 프러시안 블루의 농도를 1 내지 100 mM 범위에서 변화시키면서 상기 반응을 수행하였다. 이때 환원으로 형성된 프러시안 입자의 크기는 용액의 농도와 반응 시간에 따라 변화하였다. 상기 산화환원 중간체를 흡착시킨 구조물의 산화환원 중간체가 흡착된 면으로부터 정전기력을 갖는 PET 기판에 전사하고(도 2), 구리 박막을 용해시켜 제거하여, PET 기판, 산화환원 중간체 및 단일층 그래핀 순으로 적층된 전극 중간체 구조물을 제조하였다(도 3).

[66]

[67] 단계 2: 글루코스 산화효소를 포함하는 하이드로겔의 도입

[68] 상기 단계 1로부터 획득한 구조물의 그래핀이 존재하는 측면에 글루코스 산화효소를 포함하는 하이드로겔층을 형성하였다. 구체적으로, 상기 글루코스 산화효소를 포함하는 하이드로겔은, 10 mM PBS 완충액에 글루코스 산화효소를 20 mg/mL 농도로 용해시킨 용액에 2wt% 아가로스겔(agarose gel)을 투입하여 소정의 시간 동안(예컨대, 밤새도록) 두어 농도 차에 의해 하이드로겔 분자 내로 글루코스 산화효소를 침투시켜 제조하였다. 이상과 같이 제조한 글루코스 산화효소를 포함하는 하이드로겔을 그래핀의 중간체와 접하는 반대면에 약 0.5 내지 1 mm 두께로 도포하여 하이드로겔층을 형성함으로써 본 발명의 글루코스 센서용 전극 구조물을 제조하였다(도 4).

[69]

[70] 실시예 1: 산화환원 중간체를 덮도록 형성한 그래핀 전극의 표면 분석

[71]

[72] 상기 제조예 1의 단계 1에 따라 제조한 전극 중간체 구조물의 표면 형태를 원자력현미경(atomic force microscope; AFM)으로 관찰하고, 그 결과를 도 5에 나타내었다. 대조군으로는 PET 기판 상에 단일층 그래핀만을 도입한 구조물을 사용하였다. 도 5에 나타난 바와 같이, 산화환원 중간체는 그래핀으로 완전히 덮였으며, 상기 산화환원 중간체의 존재로 인해 표면 거칠기가 증가하였다.

[73] 한편, 상기 제조예 1의 단계 1에서 환원에 의해 프러시안 블루 입자를 형성한 후, 라만 스펙트럼을 측정하여 프러시안 블루가 도입되었음을 확인하였다(도 6). 대조군으로는 프러시안 블루를 형성하지 않은, 구리 박막에 단일층 그래핀을

도입한 구조물을 사용하였다. 도 6에 나타난 바와 같이, 프러시안 블루 입자를 형성한 경우, 대조군에는 부재하는 2200 내지 2000 cm^{-1} 영역에서 피크를 나타내었으며, 이는 2152 cm^{-1} 에서 나타나는 시아나이드기의 산란 신호에 의한 것으로 사료된다

[74]

[75] 실시예 2: 산화환원 중간체를 덮도록 형성한 그래핀 전극의 안정성 평가

[76] 상기 제조예 1의 단계 1에 따라 제조한 산화환원 중간체로 프러시안 블루를 포함하는 전극 중간체 구조물의 전기화학적 특성을 순환전압전류법으로 확인하였다. 구체적으로, 단일층 그래핀 및 프러시안 블루를 포함하는 상기 전극 중간체 구조물을 작업전극(working electrode)으로, Pt 와이어를 상대전극(counter electrode)으로, Ag/AgCl을 기준전극(reference electrode)으로 구비한 3전극 시스템을 제조하고, 작업전극과 기준전극 사이에 전압을 인가하면서 전압에 따른 상대전극과 작업전극 사이의 전류를 측정하였다. 100 사이클까지 측정 횟수를 증가시키면서 반복 횟수에 따른 신호의 변화를 확인하고, 그 결과를 도 7에 나타내었다. 대조군으로는 그래핀층 없이 금 전극상에 프러시안 블루를 흡착시킨 전극 구조물을 사용하여 동일한 방법으로 실험을 진행하였다. 도 7에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 전극 중간체 구조물은 100회까지 반복하여 측정하여도 전기화학적 신호의 변화가 미미하였으나, 금 전극상에 산화환원 중간체를 흡착시킨 전극의 경우 반복 횟수에 따라 급격한 신호의 저하를 나타내었다. 이는 본 발명의 전극 중간체 구조물의 경우 산화환원 중간체가 단일층 그래핀으로 덮혀 있어 산화환원 중간체의 소실이 효과적으로 차단되었으나, 금 전극상에 흡착시킨 경우 산화환원 중간체가 용매에 노출되어 있어 시간에 따른 산화환원 중간체의 소실로 인해 급격한 신호 저하가 나타나는 것으로 사료된다.

[77]

[78] 실시예 3: 산화환원 중간체를 덮도록 형성한 그래핀 전극의 전기화학적 특성 평가

[79]

[80] 산화환원 중간체를 불포함하는 단순 그래핀 전극과 산화환원 중간체를 포함하는 전극 중간체 구조물의 전기화학적 특성을, 상기 실시예 2에서와 유사하게, 순환전압전류법으로 측정하고, 그 결과를 도 8에 나타내었다. 산화환원 중간체 없이 그래핀만으로 이루어진 전극은 축전적(capacitive) 특성을 나타내었으나(도 8a), 산화환원 중간체인 프러시안 블루를 포함하는 전극의 경우 산화 환원 정점을 갖는 페러데이 전류 흐름을 나타내었다(도 8b). 산화 환원 정점에서 민감도가 가장 크므로, 이의 존재는 센서로서 구동 가능성을 나타내는 것이다. 나아가 완충액(10 mM PBS) 대신 염 용액인 10 mM KCl 용액에서 측정시 산화 환원 정점은 보다 명확히 드러났다(도 8c). 나아가, 알칼리 금속 이온을 포함하는 염 용액에 산화환원 중간체가 직접적으로 노출된 구조물은 반복

측정하는 동안 환원 전류 및 전압이 지속적으로 감소하고 있으나, 본 발명의 전극 중간체 구조물(산화환원 중간체가 그래핀으로 보호)은 3000회 반복 측정하는 동안에도 환원 전류 및 전압이 안정적으로 유지된다(도 8d). 이는 그래핀이 산화환원 중간체 격자 내로 이온의 침입을 방지함에도 불구하고 안정적인 전기화학적 특성을 유지할 수 있음을 나타내는 것이다. 또한, 염 용액의 종류(KCl 또는 NaCl)가 달라도 환원 전류 및 전압 변화 패턴은 유사한 것으로 보아, 본 발명의 전극 중간체 구조물의 안정적인 전기화학적 특성은 염 용액의 종류가 아닌 그 구조적 특성에 기인한 것임을 알 수 있다.

[81]

[82] **실시예 4: 그래핀 층수에 따른 전기화학적 특성**

[83]

[84] 산화환원 중간체 상에 덮힌 단일층 그래핀을 포함하는 전극 중간체 구조물 대신에 이중층 또는 삼중층 그래핀을 포함하는 구조물을 제조하여 그 표면을 AFM으로 관찰하였다. 도 9에는 단일층에서 삼중층 그래핀을 포함하는 구조물들의 표면을 AFM으로 관찰한 결과를 나타내었다. 나아가 단일층 내지 다섯층 그래핀을 포함하는 구조물의 최상단 그래핀으로부터 순환전압전류법을 측정하여, 전기화학적 특성을 확인하고, 그 결과를 도 10에 나타내었다. 도 10에 나타난 바와 같이, 단일층 그래핀을 포함하는 구조물은 뚜렷한 산화 환원 특성을 나타내었으나(도 10a), 상기 단일층 그래핀을 포함하는 구조물에 비해 그래핀의 층수가 증가할수록 산화 환원 특성이 약해지고, 전류가 감소하는 것을 확인하였다. 이는 삽입된 그래핀의 층수가 산화 환원 반응에 기여하는 전해질 속의 양이온과 중간체의 양이온 사이의 거리를 증가시키기 때문이다. 이러한 산화 환원 반응은 센서에서의 중간체와 과산화 수소의 촉매 반응과는 다른 반응 경로를 가지지만, 그래핀이 하는 역할을 동일하다. 도 11a는 단일층 내지 다섯층 그래핀을 포함하는 구조물의 최상단 그래핀으로부터 시간에 따라서 과산화수소의 농도를 늘려가면서 전류를 측정한 것이다. 상기 도 11b에서와 마찬가지로 그래핀의 층수가 증가함에 따라 과산화수소의 촉매반응은 감소하는 것을 확인하였으며, 이는 그래핀의 층수가 증가함에 따라 추가로 중간에 삽입된 그래핀이 투명성을 감소시켜 전자의 이동을 제한함으로써 검출 민감도가 저해되는 것이다. 이 결과로부터 적절한 그래핀의 층수는 그래핀의 투명성을 유지하면서 더욱 안정된 전극을 도출 할 수 있음을 알 수 있다.

[85]

[86] **실시예 5: 과산화수소 농도에 따른 전기화학적 특성 비교**

[87]

[88] 상기 실시예 4를 통해, 상기 실시예 1의 단계 1에 따라 제조한 산화환원 중간체로 프러시안 블루와 이를 덮도록 형성한 단일층 그래핀을 포함하는 전극 중간체 구조물이 그래핀의 전자 투명성에 의해 내부에 있는 산화환원 중간체의 특성을 유지하면서 전자를 이동시키는 전극으로서의 역할을 병행할 수 있음을

확인하였다. 이에, 상기 전극 구조물이 글루코스 센서에 적합한지 확인하기 위하여, 글루코스 센서의 주된 반응인 글루코스과 글루코스 산화효소의 반응 생성물인 과산화수소에 대한 검출 민감성을 측정하였다. 구체적으로, -0.1V 의 구동 전압을 인가한 상태에서 상이한 농도의 과산화수소를 전극 구조물과 접촉시키면서 과산화수소 농도에 따른 전류 변화를 확인하고, 그 결과를 도 12에 나타내었다. 도 12에 나타난 바와 같이, 측정된 전류는 전해질에 의해 변화하지 않고, 과산화수소의 농도 의존적으로 일정한 변화를 나타내었으며, $50\text{ }\mu\text{mol}$ 의 낮은 농도에서도 전류 변화를 나타내었다. 이는 상기 전극 중간체 구조물이 글루코스 센서의 작동 전극에 사용 가능함을 나타내는 것이다.

[89]

[90] 실시예 6: 단일층 그래핀으로 격리된 산화환원 중간체 및 글루코스 산화효소를 포함하는 글루코스 센서용 전극을 이용한 글루코스 센싱

[91]

[92] 상기 제조예 1에 따라 제조한 전극이 실제 글루코스과 글루코스 산화효소의 반응에 의해 발생하는 과산화수소를 효율적으로 감지할 수 있는지 확인하기 위하여, 상기 제조예 1에 따라 준비한 산화환원 중간체, 단일층 그래핀 및 글루코스 산화효소를 포함하는 하이드로겔 층을 포함하는 글루코스 센서용 전극 구조물을 작업전극으로, 은/염화은 전극을 기준전극으로 구비하되 서로 물리적으로 이격하여 위치시킨 글루코스 센서를 구성하고, 그 원리와 형태를 도 13a에 나타내었다. 이에 -0.1V 의 전압을 인가하고 시간 간격을 두고 간헐적으로 $100\text{ }\mu\text{M}$ 농도의 글루코스 용액을 0.5 내지 $0.8\text{ }\mu\text{l}$ 씩 가하면서 전류를 측정하고, 그 변화를 확인하여 도 13b에 나타내었다.

[93]

[94] [부호의 설명]

[95] 1: 구리 박막

[96] 2: 그래핀

[97] 3: 산화환원 중간체

[98] 4: 정전기력을 갖는 투명 기판

[99] 5: 글루코스 산화효소를 포함하는 하이드로겔

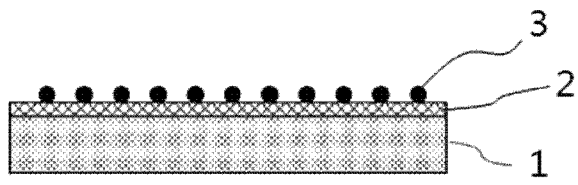
[100]

청구범위

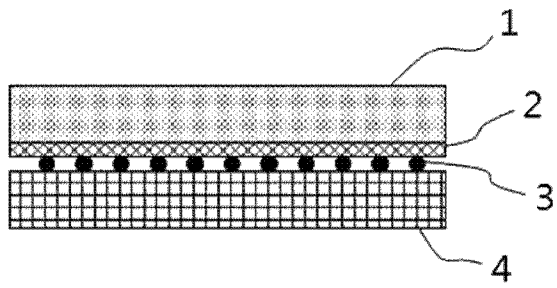
- [청구항 1] 산화환원 중간체(redox-mediator), 단일층 그래핀 및 글루코스 산화효소를 포함하는 글루코스 센서용 전극에 있어서,
상기 단일층 그래핀의 제1측면에 산화환원 중간체가 존재하고, 단일층 그래핀의 제2측면에 글루코스 산화효소가 존재하도록 형성된 것인 전극.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 산화환원 중간체 측에 부착된 고형 지지체를 추가로 포함하는 것인 전극.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 글루코스 산화효소는 하이드로겔에 함유된 것인 전극.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 산화환원 중간체는 그래핀 표면에 물리적 또는 화학적으로 결합된 것인 전극.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 산화환원 중간체는 페로신(ferrocene), 오스모신(osmocene), 페리시아나이드(ferricyanide), 코발티시아나이드(cobalticyanide), 루테노시아나이드(ruthenocyanide), 퀴논(quinone), 퀴닌(quinine), TTF(tetrathiafulvalene), 테트라시아노퀴노디메탄(tetracyanoquinodimethane; TCNQ), 티오닌(thionine), 메틸렌블루(methylene blue), 프러시안 블루(Prussian blue), 비올로젠(viologen) 및 이들의 유도체로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 전극.
- [청구항 6] 금속 박막 상에 단일층 그래핀을 형성하는 제1단계;
상기 단일층 그래핀 상에 산화환원 중간체를 흡착시키는 제2단계;
상기 산화환원 중간체 상에 고형 지지체를 부착하는 제3단계;
상기 금속 박막을 제거하는 제4단계; 및
상기 금속 박막이 제거된 면에 노출된 단일층 그래핀 상에 글루코스 산화효소를 포함하는 전해질층을 도입하는 제5단계를 포함하는, 글루코스 센서용 전극의 제조방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 제2단계는 금속 박막으로부터의 전자를 이용한 산화환원 중간체의 자발적인 환원에 의해, 또는 단일층 그래핀의 sp³ 결합을 이용한 산화환원 중간체의 화학적 결합에 의해 달성되는 것인 제조방법.
- [청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 전해질층은 하이드로겔 형태로 제공되는 것인 제조방법.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 전극은 제6항의 방법에 의해 제조된 것이 특징인 전극.
- [청구항 10] 산화환원 중간체, 단일층 그래핀 및 글루코스 산화효소를 차례로 포함하고, 상기 단일층 그래핀의 제1측면에 산화환원 중간체가 존재하고, 단일층 그래핀의 제2측면에 글루코스 산화효소가 존재하도록 형성된

- 것인, 전극을 작업전극으로 구비한 글루코스 센서.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 산화환원 중간체 측에 부착된 고품 지지체를 추가로 포함하는 것인 글루코스 센서.
- [청구항 12] 제10항에 있어서, 상기 글루코스 산화효소는 하이드로겔에 함유된 것인 글루코스 센서.
- [청구항 13] 제10항에 있어서, 글루코스 산화효소를 함유하는 하이드로겔을 교환하여 재사용 가능한 것인 글루코스 센서.
- [청구항 14] 제10항에 있어서, 상기 글루코스 센서는 피부에 부착하거나 체내에 삽입하는 것인 글루코스 센서.

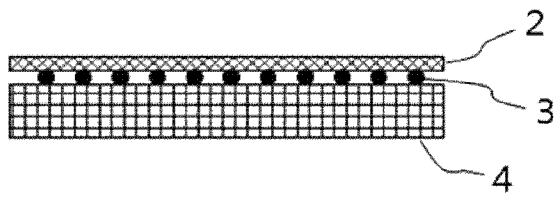
[도1]



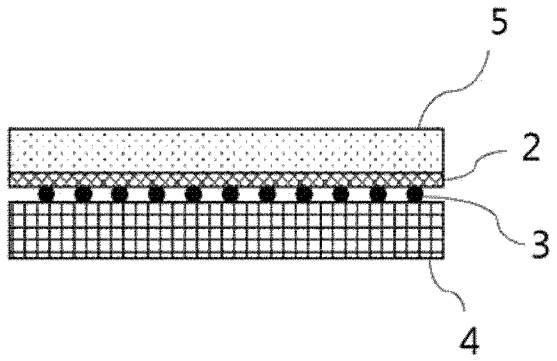
[도2]



[도3]

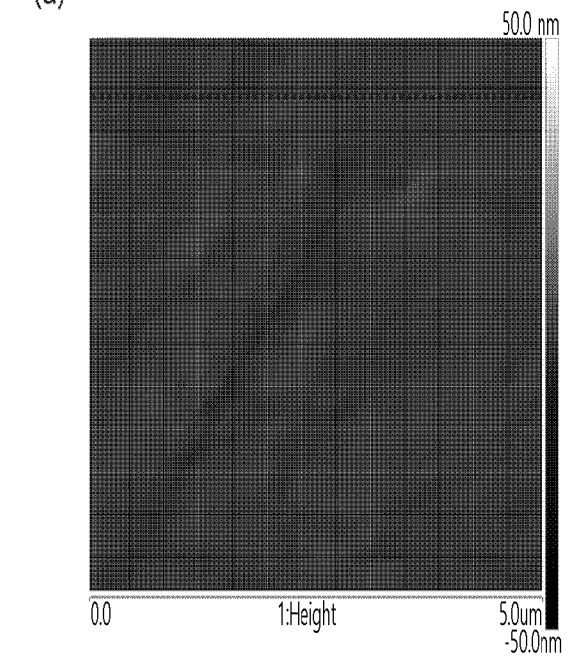


[도4]

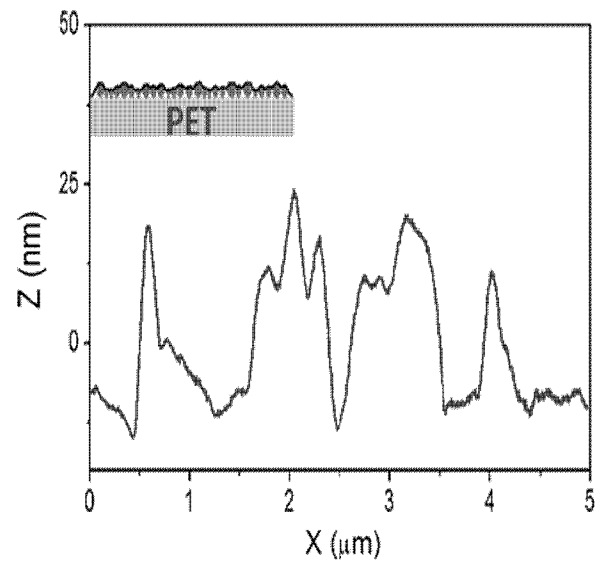
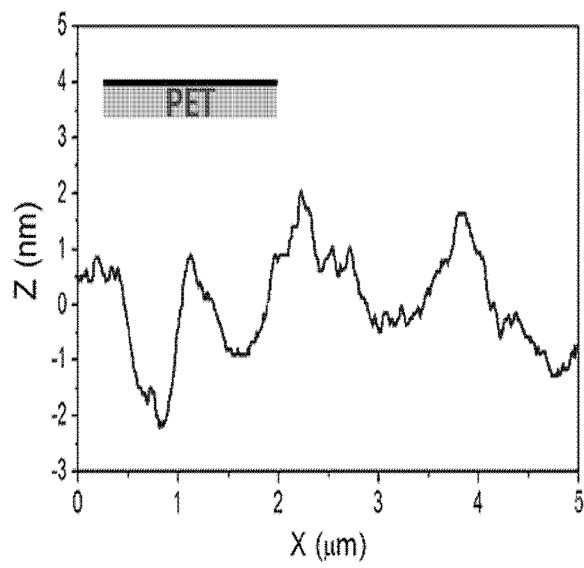
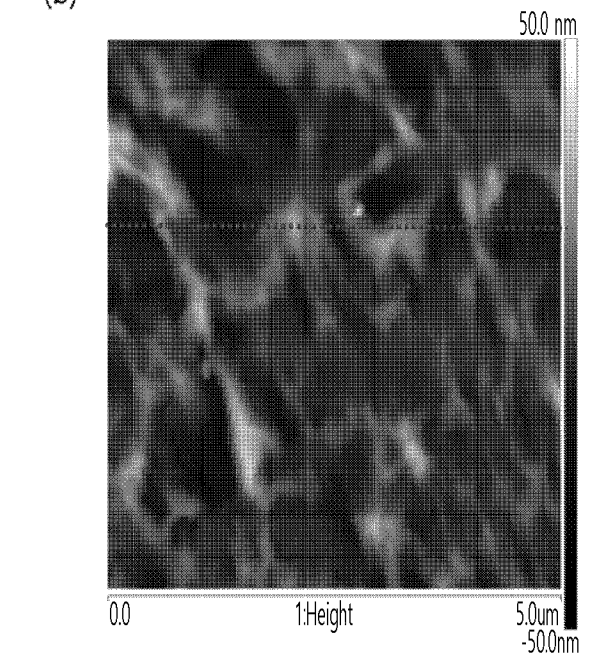


[도5]

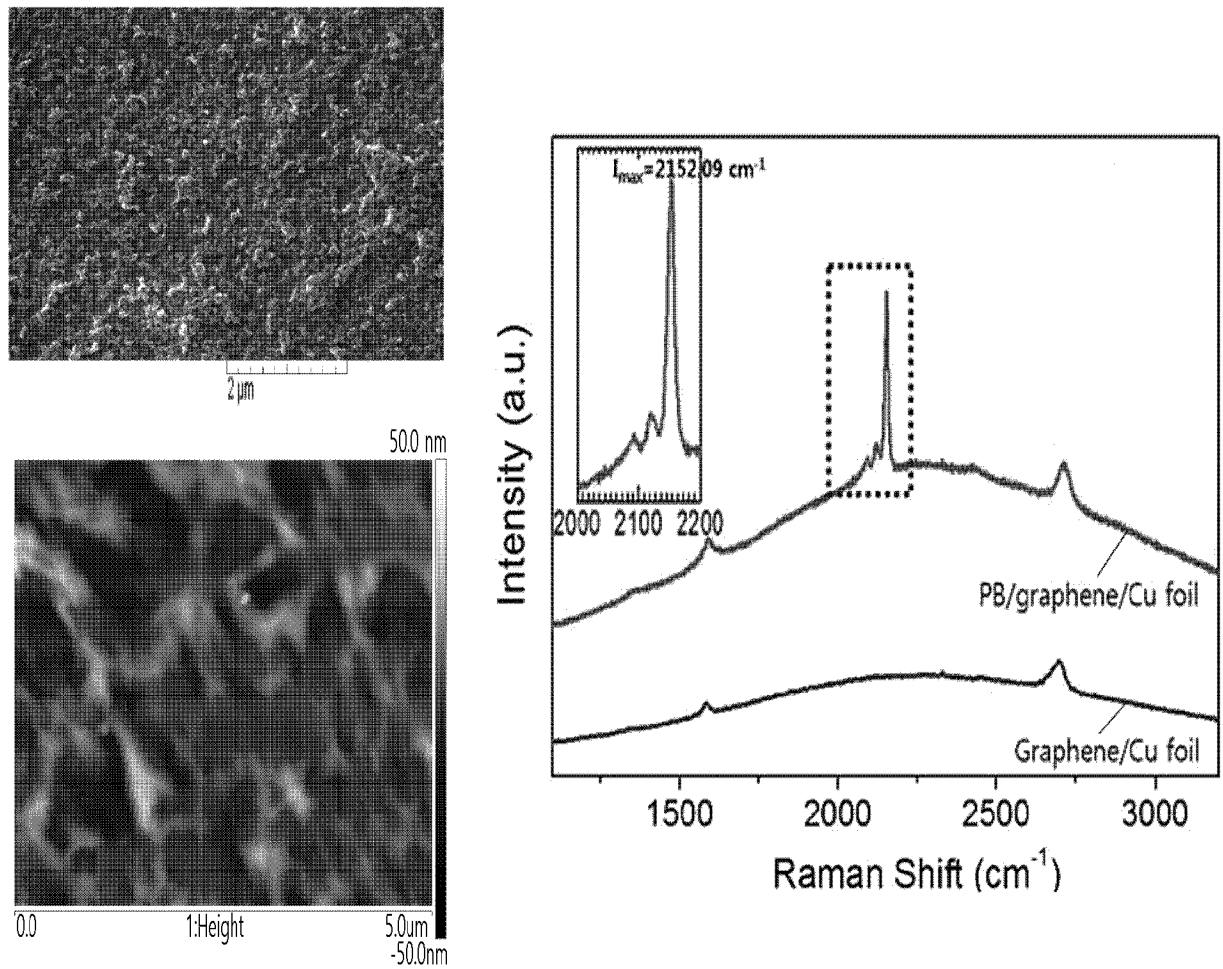
(a)



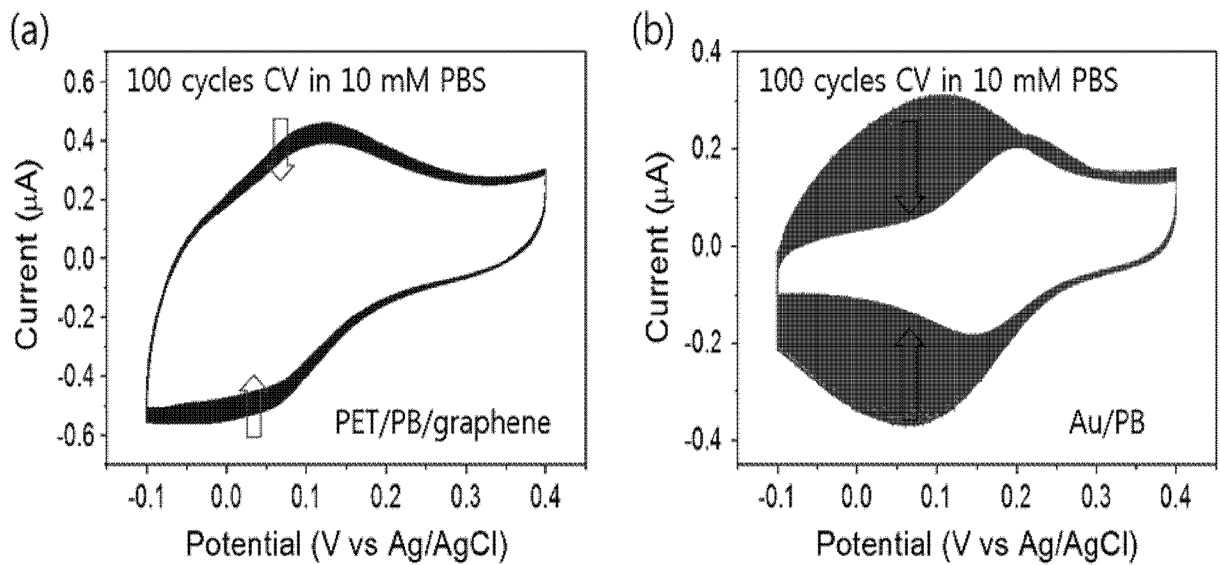
(b)



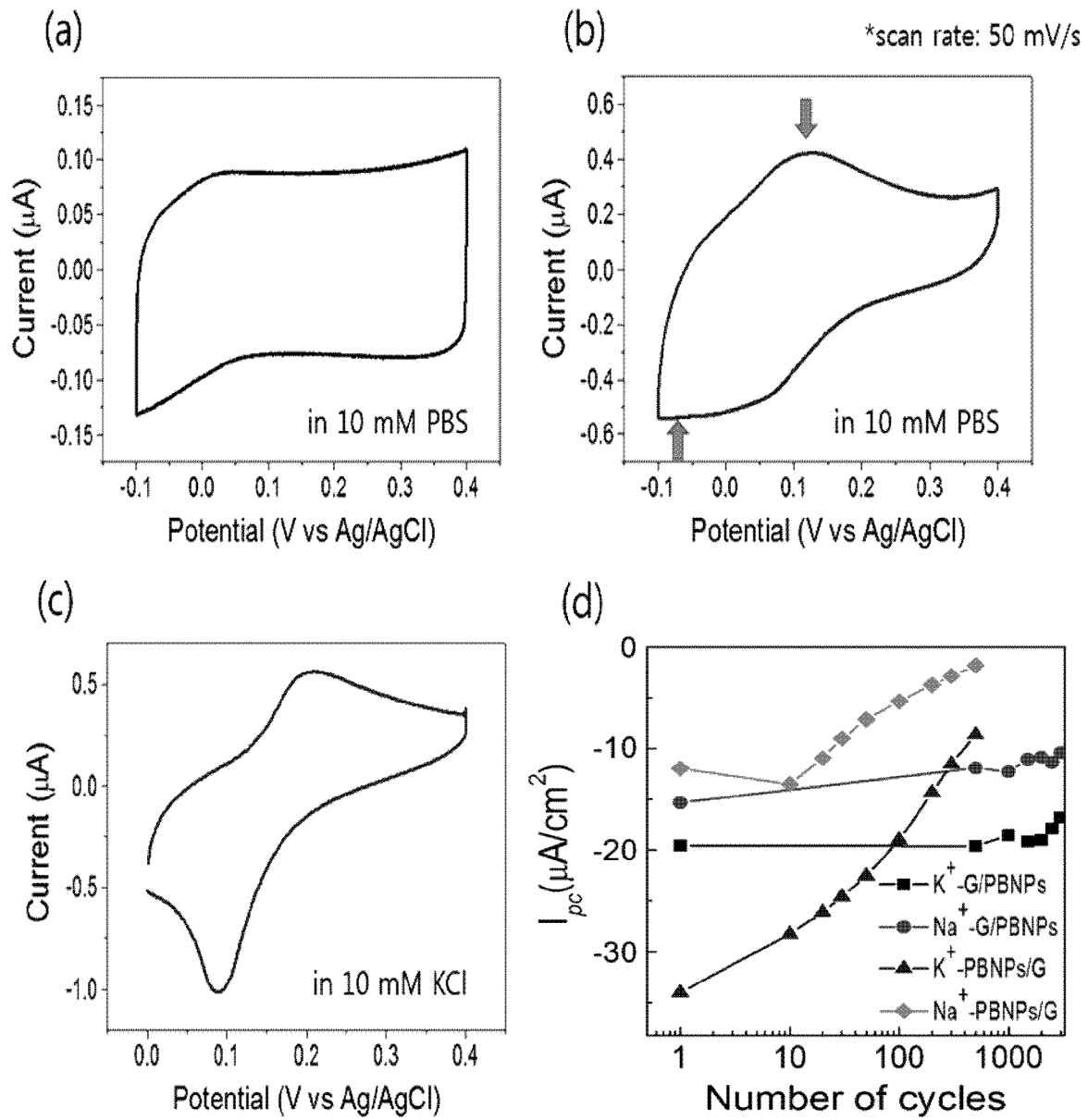
[도6]



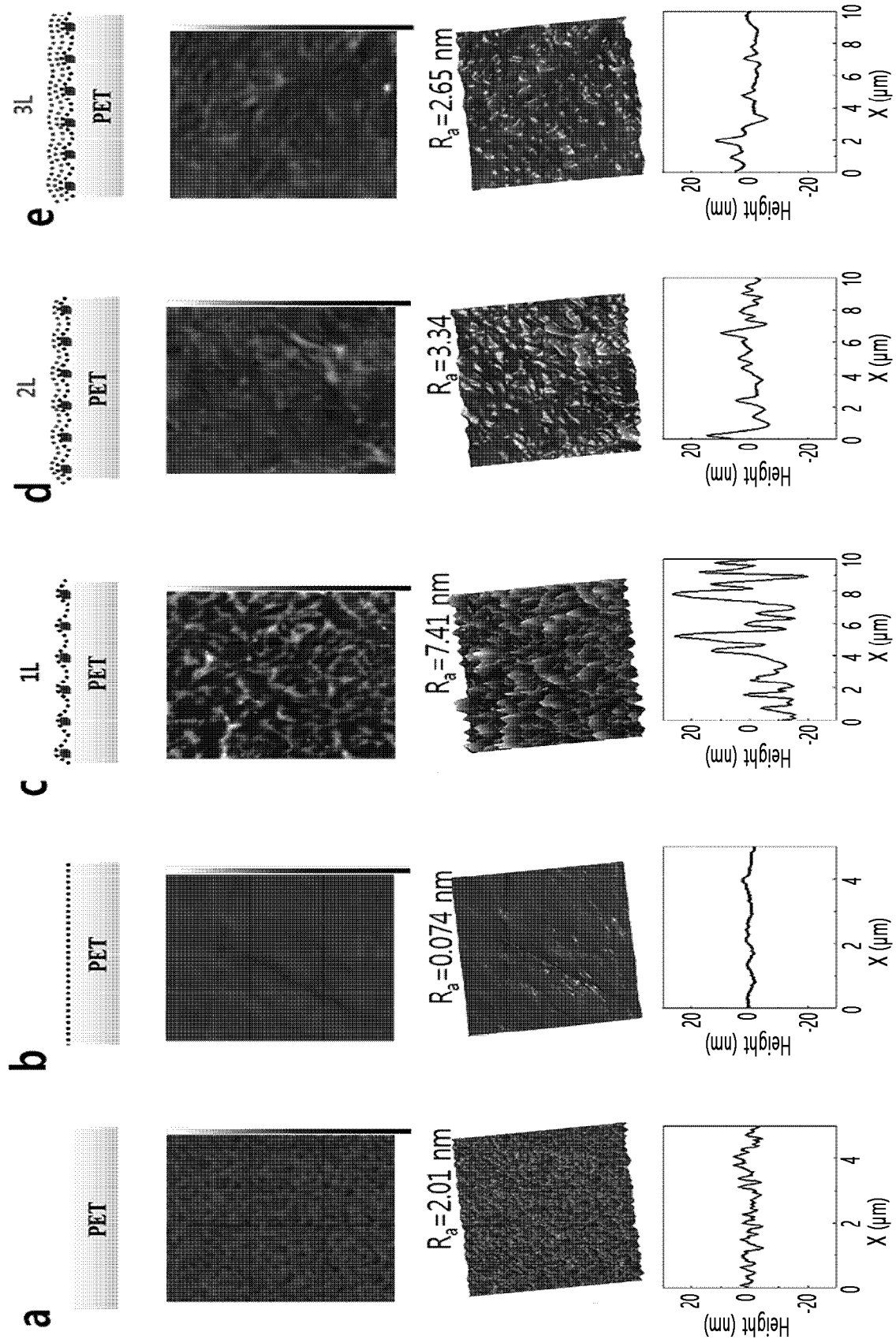
[도7]



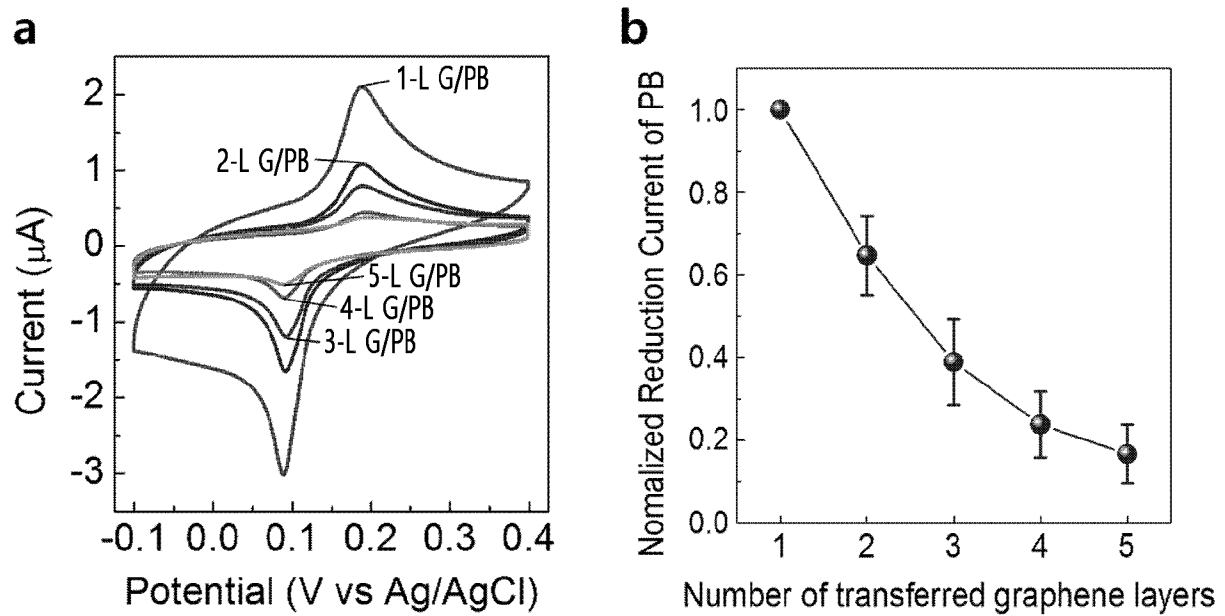
[도8]



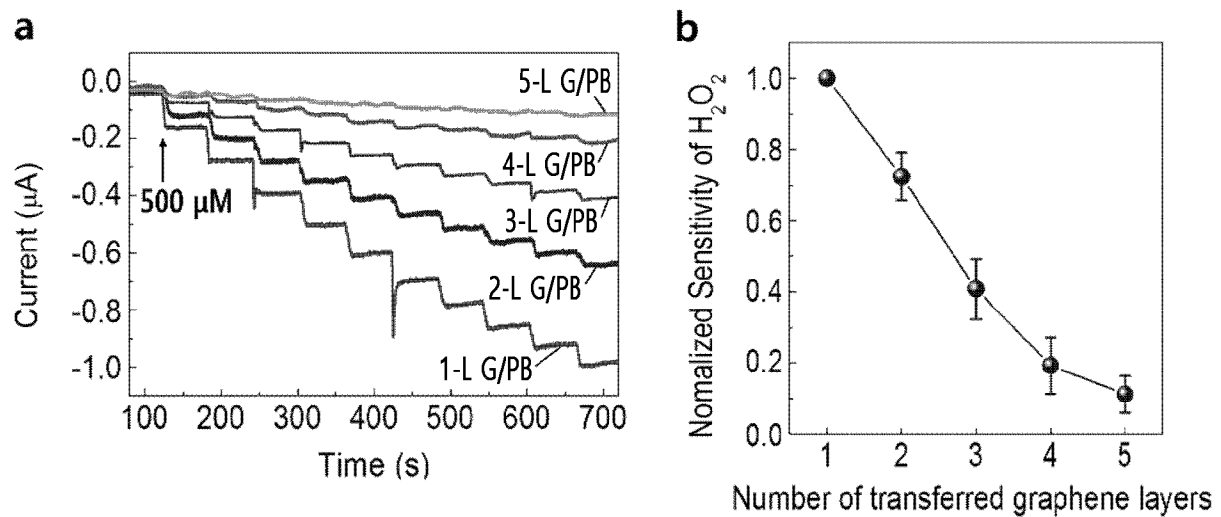
[도9]



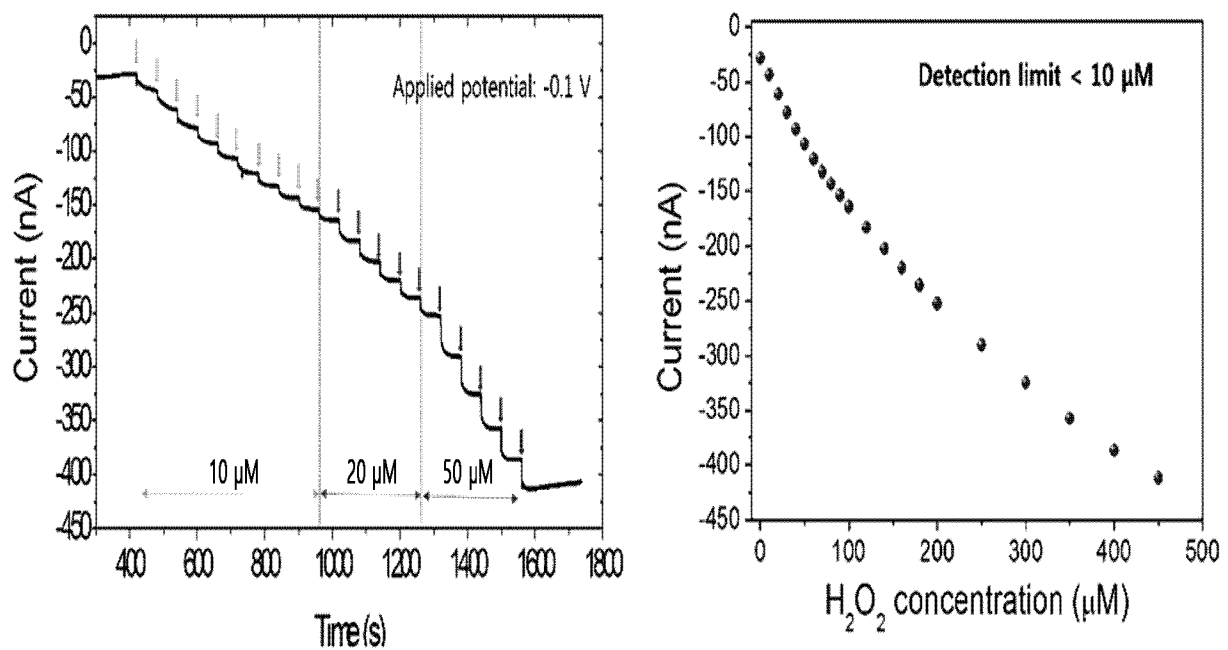
[도10]



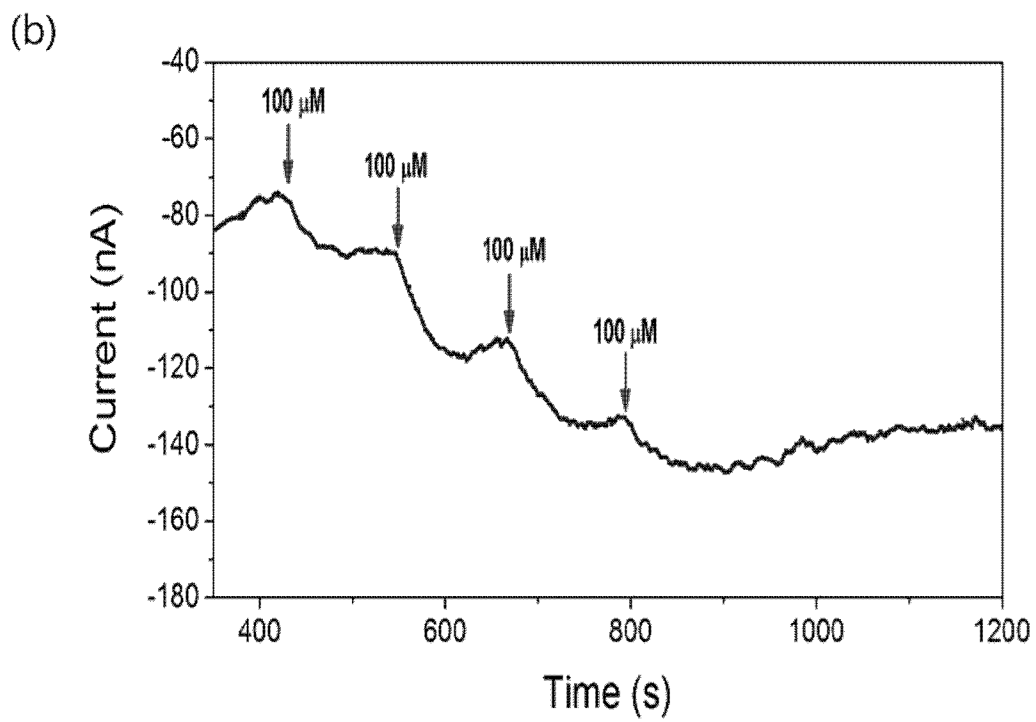
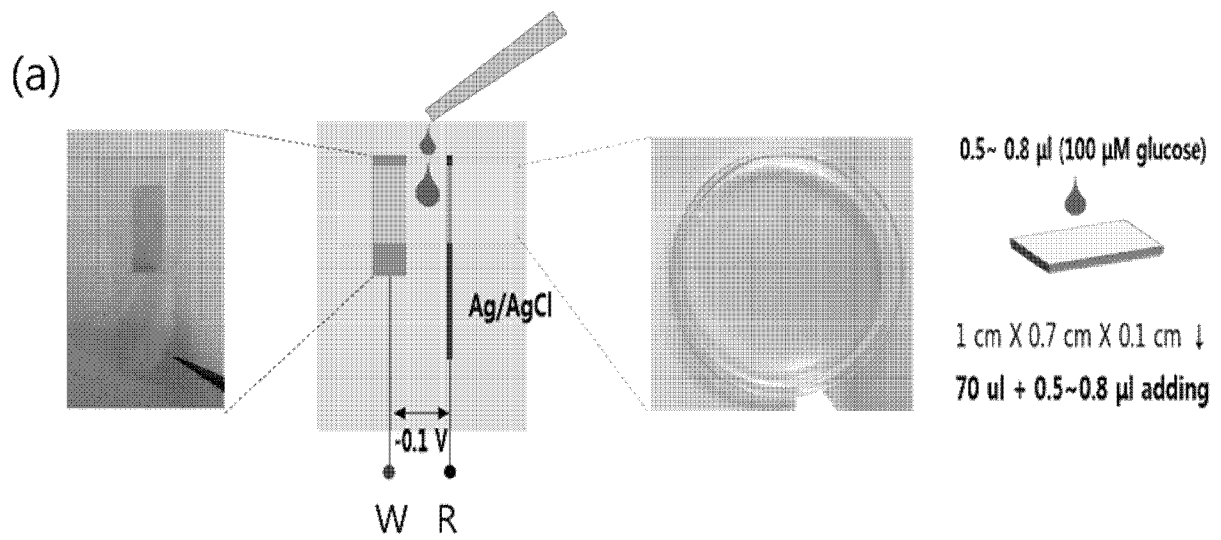
[도11]



[도12]



[도13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/009033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B 5/145(2006.01)i, G01N 33/49(2006.01)i, G01N 27/327(2006.01)i, C12Q 1/00(2006.01)i, C12Q 1/26(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B 5/145; A61M 5/172; C12Q 1/00; C12Q 1/54; G01N 27/26; G01N 27/30; G01N 27/327; G01N 33/49; C12Q 1/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: glucose, electrode, graphene, redox-mediator, oxidative enzyme

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010-0072062 A1 (CURRY) 25 March 2010 See paragraph [36], claims 1-14 and figures 1, 2.	1-14
A	JP 2006-512571 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 13 April 2006 See claims 1-6 and figure 1.	1-14
A	US 2016-0354542 A1 (WARD et al.) 08 December 2016 See the entire document.	1-14
A	JP 2015-175616 A (TORAY IND., INC.) 05 October 2015 See the entire document.	1-14
A	KR 10-2016-0146513 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION et al.) 21 December 2016 See the entire document.	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 NOVEMBER 2018 (29.11.2018)

Date of mailing of the international search report

30 NOVEMBER 2018 (30.11.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009033

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2010-0072062 A1	25/03/2010	WO 2009-137519 A1	12/11/2009
JP 2006-512571 A	13/04/2006	AU 2002-368512 A1	22/07/2004
		CA 2512279 A1	15/07/2004
		CA 2512279 C	29/06/2010
		CN 100372940 C	05/03/2008
		CN 1742092 A	01/03/2006
		EP 1578984 A1	28/09/2005
		WO 2004-058992 A1	15/07/2004
US 2016-0354542 A1	08/12/2016	WO 2016-196516 A1	08/12/2016
JP 2015-175616 A	05/10/2015	NONE	
KR 10-2016-0146513 A	21/12/2016	CN 107750335 A	02/03/2018
		EP 3308706 A1	18/04/2018
		JP 2018-524058 A	30/08/2018
		KR 10-1789687 B1	25/10/2017
		KR 10-1789703 B1	25/10/2017
		KR 10-2016-0146514 A	21/12/2016
		WO 2016-200104 A1	15/12/2016

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61B 5/145(2006.01)i, G01N 33/49(2006.01)i, G01N 27/327(2006.01)i, C12Q 1/00(2006.01)i, C12Q 1/26(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61B 5/145; A61M 5/172; C12Q 1/00; C12Q 1/54; G01N 27/26; G01N 27/30; G01N 27/327; G01N 33/49; C12Q 1/26

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 글루코스, 전극, 그래핀, 산화환원 중간체, 산화효소

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	US 2010-0072062 A1 (CURRY) 2010.03.25 문단번호 [36], 청구항 1-14 및 도면 1,2 참조.	1-14
A	JP 2006-512571 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 2006.04.13 청구항 1-6 및 도면 1 참조.	1-14
A	US 2016-0354542 A1 (WARD 등) 2016.12.08 전체 문헌 참조.	1-14
A	JP 2015-175616 A (TORAY IND., INC.) 2015.10.05 전체 문헌 참조.	1-14
A	KR 10-2016-0146513 A (서울대학교산학협력단 등) 2016.12.21 전체 문헌 참조.	1-14

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 11월 29일 (29.11.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 11월 30일 (30.11.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김연정

전화번호 +82-42-481-3325



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2010-0072062 A1	2010/03/25	WO 2009-137519 A1	2009/11/12
JP 2006-512571 A	2006/04/13	AU 2002-368512 A1	2004/07/22
		CA 2512279 A1	2004/07/15
		CA 2512279 C	2010/06/29
		CN 100372940 C	2008/03/05
		CN 1742092 A	2006/03/01
		EP 1578984 A1	2005/09/28
		WO 2004-058992 A1	2004/07/15
US 2016-0354542 A1	2016/12/08	WO 2016-196516 A1	2016/12/08
JP 2015-175616 A	2015/10/05	없음	
KR 10-2016-0146513 A	2016/12/21	CN 107750335 A	2018/03/02
		EP 3308706 A1	2018/04/18
		JP 2018-524058 A	2018/08/30
		KR 10-1789687 B1	2017/10/25
		KR 10-1789703 B1	2017/10/25
		KR 10-2016-0146514 A	2016/12/21
		WO 2016-200104 A1	2016/12/15