



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월06일

(11) 등록번호 10-2574622

(24) 등록일자 2023년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12Q 1/00 (2018.01) B01D 67/00 (2006.01)
B01D 69/12 (2006.01) B01D 71/54 (2006.01)
C12Q 1/26 (2006.01) C12Q 1/34 (2006.01)
G01N 27/327 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C12Q 1/002 (2013.01)
B01D 67/0011 (2022.08)

(21) 출원번호 10-2020-7037324

(22) 출원일자(국제) 2019년06월03일

심사청구일자 2020년12월24일

(85) 번역문제출일자 2020년12월24일

(65) 공개번호 10-2021-0013626

(43) 공개일자 2021년02월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/035155

(87) 국제공개번호 WO 2020/204974

국제공개일자 2020년10월08일

(30) 우선권주장

62/830,191 2019년04월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

J Clin Lab Anal, 26(1):22-34. (2014.05.15.)

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 15 항

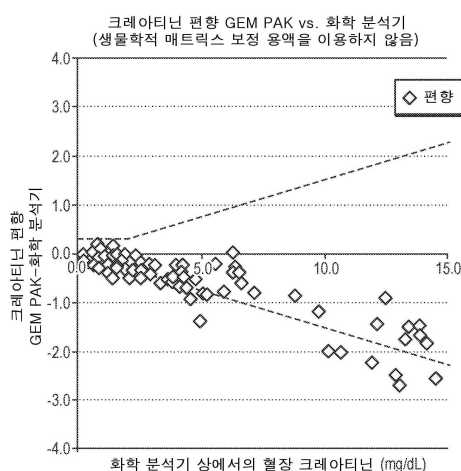
심사관 : 최지다

(54) 발명의 명칭 개선된 크레아티닌 측정 정확도를 위한 조성물과 방법, 및 그것의 사용

(57) 요약

본 개시는 환자의 혈액 중의 크레아티닌 및 크레아틴을 측정하기 위한 전기 화학 센서에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시는 크레아티닌 및 크레아틴을 측정하는데 사용되는 전기 화학 센서의 측정 정확도를 개선하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

B01D 69/12 (2022.08)

B01D 71/54 (2013.01)

C12Q 1/26 (2013.01)

C12Q 1/34 (2013.01)

G01N 27/3271 (2013.01)

(72) 발명자

레이몬드 데이비드

미국 매사추세츠주 01730 베드포드 데이비스 로드
116

말호트라 루치카

미국 매사추세츠주 02476 알링턴 다우 애비뉴 102

컬리 매튜

미국 매사추세츠주 01720 액튼 왓퍼스 애비뉴 10
유닛 24

(56) 선행기술조사문헌

Microelectron Eng,187:43-49 (2017.12.02.)

W02008028011 A2

US20040256227 A1

W02009082699 A1

W02016096725 A1*

W02005052596 A1

US20080173064 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

교정된 크레아틴 센서;

교정된 크레아티닌 센서;

컴퓨터 네트워크에서 통신하기 위한 하나 이상의 네트워크 인터페이스;

상기 네트워크 인터페이스와, 상기 크레아틴 센서 및 상기 크레아티닌 센서에 결합되고 하나 이상의 프로세스를 실행하도록 적합화된 프로세서; 및

상기 프로세서에 의해 실행가능한 프로세스를 저장하도록 구성된 메모리를 포함하는 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치로서,

상기 프로세스는 실행 시,

상기 교정된 크레아틴 센서를 이용하여, 공지된 크레아틴의 농도(CR_BMCS2) 및 공지된 크레아티닌의 농도(CREA_BMCS2)를 갖는 제 1 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS2)의 측정된 크레아틴 센서 전류 신호($M\Delta I_2$)를 측정하고;

BMCS2 중의 측정된 크레아틴의 농도(MCR_BMCS2)를 결정하고;

MCR_BMCS2와 CR_BMCS2를 비교하여 크레아틴 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자(ΔCR)를 결정하고;

상기 교정된 크레아티닌 센서를 이용하여, BMCS2의 측정된 크레아티닌 센서 전류 신호($M\Delta I_2'$)를 측정하고;

BMCS2 중의 측정된 크레아티닌의 농도(MCREA_BMCS2)를 결정하고; 및

MCREA_BMCS2와 CREA_BMCS2를 비교하여 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CREA$)를 결정하도록 동작가능하고,

상기 CR_BMCS2 및 CREA_BMCS2는, BMCS2 중의 크레아티닌에 대한 크레아틴의 농도 간의 안정적인 비율에 기초하거나 BMCS2의 보관 온도에 기초하는 안정적인 값을 갖는, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 프로세스는 실행 시,

상기 교정된 크레아틴 센서를 이용하여, 공지된 크레아틴의 농도(CR_BMCS3) 및 공지된 크레아티닌의 농도(CREA_BMCS3)를 갖는 제 2 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS3)의 제 2 측정된 크레아틴 센서 전류 신호($M_2\Delta I_2$)를 측정하고;

BMCS3 중의 측정된 크레아틴의 농도(M_2CR_BMCS3)를 결정하고;

M_2CR_BMCS3 과 CR_BMCS3을 비교하여 제 2 크레아틴 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CR'$)를 결정하고;

상기 상기 교정된 크레아티닌 센서를 이용하여, BMCS3의 측정된 크레아티닌 센서 전류 신호($M_2\Delta I_2'$)를 측정하고;

BMCS3 중의 측정된 크레아티닌의 농도(M_2CREA_BMCS3)를 결정하고; 및

M_2CREA_BMCS3 과 CREA_BMCS3을 비교하여 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CREA'$)를 결정하도록 추가로 동작가능하고,

상기 CR_BMCS3 및 CREA_BMCS3은, BMCS3 중의 크레아티닌에 대한 크레아틴의 농도 간의 안정적인 비율에 기초하거나 BMCS3의 보관 온도에 기초하는 안정적인 값을 갖는, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 ΔCR , $\Delta CR'$, $\Delta CREA$ 및 $\Delta CREA'$ 는 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아티닌 측정값의 크레아티닌에 대한 크레아티닌 센서의 감도(기울기 1) 및 크레아틴에 대한 크레아티닌 센서의 감도(기울기 2)에 적용되는, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 BMCS2는 Ca^{++} , HCO_3^- , pH, CO_2 분압, O_2 분압, 전해질, 및 대사산물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 매트릭스 인자를 포함하는, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 ΔCR 은 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아틴 측정값에 적용되는, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 $\Delta CREA$ 는 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아티닌 측정값에 적용되는, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 7

제 2 항에 있어서,

상기 안정한 값은 BMCS3 중의 크레아티닌에 대한 크레아틴의 농도 간의 안정한 비율에 기초하는, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 8

제 2 항에 있어서,

상기 BMCS3은 Ca^{++} , HCO_3^- , pH, CO_2 분압, O_2 분압, 전해질, 및 대사산물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 매트릭스 인자를 포함하는, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 9

제 2 항에 있어서,

상기 $\Delta CR'$ 은 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아틴 측정값의 크레아틴 센서 감도(기울기)에 적용되는, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 크레아티닌에 대한 크레아틴의 농도 간의 안정한 비율은 1.5~2인, 크레아티닌 및 크레아틴 측정 장치.

청구항 11

교정된 크레아틴 센서 및 교정된 크레아티닌 센서를 갖는 크레아티닌 및 크레아틴 측정 시스템의 정확도를 개선하는 방법으로서,

상기 교정된 크레아틴 센서를 이용하여, 공지된 크레아틴의 농도(CR_BMCS2) 및 공지된 크레아티닌의 농도

(CREA_BMCS2)를 갖는 제 1 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS2)의 측정된 크레아틴 센서 전류 신호($M\Delta I_2$)를 측정하는 단계;

BMCS2 중의 측정된 크레아틴의 농도(MCR_BMCS2)를 결정하는 단계;

MCR_BMCS2와 CR_BMCS2를 비교하여 크레아틴 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자(ΔCR)를 결정하는 단계;

상기 교정된 크레아티닌 센서를 이용하여, BMCS2의 측정된 크레아티닌 센서 전류 신호($M\Delta I_2'$)를 측정하는 단계;

BMCS2 중의 측정된 크레아티닌의 농도(MCREA_BMCS2)를 결정하는 단계; 및

MCREA_BMCS2와 CREA_BMCS2를 비교하여 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CREA$)를 결정하는 단계를 포함하고,

상기 CR_BMCS2 및 CREA_BMCS2는, BMCS2 중의 크레아티닌에 대한 크레아틴의 농도 간의 안정적인 비율에 기초하거나 BMCS2의 보관 온도에 기초하는 안정한 값을 갖는, 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 교정된 크레아틴 센서를 이용하여, 공지된 크레아틴의 농도(CR_BMCS3) 및 공지된 크레아티닌의 농도(CREA_BMCS3)를 갖는 제 2 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS3)의 제 2 측정된 크레아틴 센서 전류 신호($M_2\Delta I_2$)를 측정하는 단계;

BMCS3 중의 측정된 크레아틴의 농도(M_2CR_BMCS3)를 결정하는 단계;

M_2CR_BMCS3 과 CR_BMCS3을 비교하여 제 2 크레아틴 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CR'$)를 결정하는 단계;

상기 교정된 크레아티닌 센서를 이용하여, BMCS3의 측정된 크레아티닌 센서 전류 신호($M_2\Delta I_2'$)를 측정하는 단계;

BMCS3 중의 측정된 크레아티닌의 농도(M_2CREA_BMCS3)를 결정하는 단계; 및

M_2CREA_BMCS3 과 CREA_BMCS3을 비교하여 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CREA'$)를 결정하는 단계를 추가로 포함하고,

상기 CR_BMCS3 및 CREA_BMCS3은, BMCS3 중의 크레아티닌에 대한 크레아틴의 농도 간의 안정적인 비율에 기초하거나 BMCS3의 보관 온도에 기초하는 안정한 값을 갖는, 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 ΔCR , $\Delta CR'$, $\Delta CREA$ 및 $\Delta CREA'$ 는 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아티닌 측정값의 크레아티닌에 대한 크레아티닌 센서의 감도(기울기 1) 및 크레아틴에 대한 크레아티닌 센서의 감도(기울기 2)에 적용되는, 방법.

청구항 14

제 11 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 BMCS2는 Ca^{++} , HCO_3^- , pH, CO_2 분압, O_2 분압, 전해질, 및 대사산물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 매트릭스 인자를 포함하는, 방법.

청구항 15

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

상기 BMCS3은 Ca^{++} , HCO_3^- , pH, CO_2 분압, O_2 분압, 전해질, 및 대사산물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 매트릭스 인자를 포함하는, 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] (관련 출원에 대한 상호 참조)

[0002] 본 출원은 2019년 4월 5일자로 출원된 미국 가출원 제62/830,191호의 우선권의 이익을 주장하며, 그것의 전체 내용은 그 전체가 참조에 의해 본원에 포함된다.

[0003] 본 개시는 환자의 혈액 중의 크레아티닌 및 크레아틴을 측정하기 위한 전기 화학 센서에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시는 크레아티닌 및 크레아틴을 측정하는데 사용된 전기 화학 센서의 측정 정확도를 개선하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 환자의 혈액 중의 크레아티닌 및 크레아틴 레벨을 정확하게 측정하는 능력은 중요하다. 특히, 혈청 크레아티닌은 신장에 의해 변성되지 않고 배출되어 쉽게 측정될 수 있기 때문에, 신장 건강의 중요한 지표이다. 예를 들면, 상승된 레벨의 혈액 혈청 크레아티닌은 만성 신장 질환의 말기 마커이며, 일반적으로 상당한 신장 손상이 이미 발생되었을 경우에만 관찰된다. 만성 신장 질환은 신장 기능의 점진적인 손실을 의미한다. 신장은 혈액으로부터 노폐물 및 과잉의 유체를 여과하는 기능을 하며, 이들 여과된 노폐물 및 과잉의 유체는 소변으로 배출된다. 만성 신장 질환이 진행된 단계(예를 들면, 말기 단계 신장 질환)에 도달하면, 위험한 레벨의 유체, 대사산물, 전해질, 노폐물 등이 신체 내에 축적될 수 있다. 만성 신장 질환의 초기 단계에서, 징후 또는 증상이 거의 없을 수 있어 신장 기능이 상당히 손상되었을 때까지 질환의 진행이 뚜렷하게 보이지 않을 수 있다.

[0005] 샘플(예를 들면, 환자의 혈액) 중의 크레아티닌/크레아틴은 전기 화학 센서를 통해 측정될 수 있다. 예를 들면, 전류 크레아티닌 센서는 크레아티닌 및 물로부터의 글리신, 포름알데히드 및 과산화수소의 생성을 촉진하는 3개의 효소, 즉 크레아티나아제, 크레아티나아제 및 사르코신 옥시다아제를 함유하는 효소 바이오센서를 포함할 수 있다. 이들 3개의 효소는 백금 전극의 표면 상에 고정화될 수 있고, 그 후 과산화수소(H_2O_2)의 최종 반응 생성물이 일정 분극 전위 하에 백금 전극 상에서 전기 화학적으로 산화되어, 환자의 혈액 중의 크레아티닌 및/또는 크레아틴 레벨을 측정하는데 사용될 수 있다. 그러나, 생물학적 샘플 중의 크레아티닌 및/또는 크레아틴 농도를 결정하기 위해서, 크레아티닌 및 크레아틴 센서는 그들의 감도를 결정하기 위해 교정될 필요가 있다. 이것

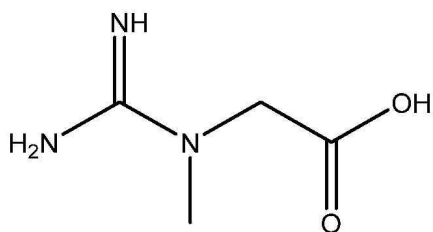
은 크레아티닌 및 크레아틴의 미리 결정된 농도를 갖는 교정 용액 중의 크레아티닌 및 크레아틴 센서의 전류 응답을 측정함으로써 행해질 수 있다. 크레아티닌 및 크레아틴 센서의 감도가 결정되면, 그 샘플의 전류 신호를 측정하고, 교정 프로세스로부터 결정된 크레아티닌 및 크레아틴 센서의 측정된 감도를 비교함으로써, 임의의 생물학적 샘플 중의 크레아티닌 및 크레아틴의 농도가 추정될 수 있다. 불행하게도, 다양한 이유로 생물학적 샘플 중의 크레아티닌 레벨을 정확하게 측정하는 것은 간단하지 않다. 예를 들면, 바이오센서 제작/제조 동안에 발생하는 센서간 제조 변동(sensor to sensor manufacturing variation)은 센서별로 또는 센서 장치별로 크레아티닌 측정 정확도에 변동성이 발생할 수 있다. 추가적으로, 생물학적 샘플 매트릭스 변동은 크레아티닌 레벨을 정확하게 측정하는 것과 관련하여 중요한 과제를 생성할 수 있다. 따라서, 크레아티닌 및/또는 크레아틴 측정에 대해 바이오센서 교정 정확도를 개선하기 위한 새로운 방법을 식별하고 개발해야 하는 시급하고 충족되지 않은 요구가 있다.

발명의 내용

- [0006] 본 개시는 바이오센서에서 크레아티닌 및 크레아틴의 정확도를 개선하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0007] 일양태에 있어서, 본 개시는 교정된 크레아틴 센서 및 교정된 크레아티닌 센서를 갖는 크레아티닌/크레아틴 측정 시스템의 정확도를 개선하는 방법으로서, 교정된 크레아틴 센서를 이용하여, 공지된 크레아틴의 농도(CR_BMCS2) 및 공지된 크레아티닌의 농도(CREA_BMCS2)를 갖는 제 1 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS2)의 측정된 크레아틴 센서 전류 신호($M\Delta I_2$)를 측정하는 단계; BMCS2 중의 측정된 크레아틴의 농도(MCR_BMCS2)를 결정하는 단계; 크레아틴 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자(ΔCR)를 결정하기 위해 MCR_BMCS2와 CR_BMCS2를 비교하는 단계; 교정된 크레아티닌 센서를 이용하여, BMCS2의 측정된 크레아티닌 센서 전류 신호($M\Delta I_2'$)를 측정하는 단계; BMCS2 중의 측정된 크레아티닌의 농도(MCREA_BMCS2)를 결정하는 단계; 및 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CREA$)를 결정하기 위해 MCREA_BMCS2와 CREA_BMCS2를 비교하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0008] 일실시형태에 있어서, CR_BMCS2 및 CREA_BMCS2는 안정한 값을 갖는다.
- [0009] 일실시형태에 있어서, 안정한 값은 BMCS2 중의 크레아티닌에 대한 크레아틴의 안정한 비율에 기초한다.
- [0010] 일실시형태에 있어서, 안정한 값은 BMCS2의 보관 온도에 기초한다.
- [0011] 일실시형태에 있어서, BMCS2는 Ca^{++} , HCO_3^- , pH, pCO_2 , pO_2 , 전해질, 및 대사산물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 매트릭스 인자를 포함한다.
- [0012] 일실시형태에 있어서, ΔCR 은 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아틴 측정값에 적용된다.
- [0013] 일실시형태에 있어서, $\Delta CREA$ 는 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아티닌 측정값에 적용된다.
- [0014] 일실시형태에 있어서, 상기 방법은, 교정된 크레아틴 센서를 이용하여, 공지된 크레아틴의 농도(CR_BMCS3) 및 공지된 크레아티닌의 농도(CREA_BMCS3)를 갖는 제 2 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS3)의 제 2 측정된 크레아틴 센서 전류 신호($M_2\Delta I_2$)를 측정하는 단계; BMCS3 중의 측정된 크레아틴의 농도(M_2CR_BMCS3)를 결정하는 단계; 제 2 크레아틴 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CR'$)를 결정하기 위해 M_2CR_BMCS3 과 CR_BMCS3을 비교하는 단계; 교정된 크레아티닌 센서를 이용하여, BMCS3의 측정된 크레아티닌 센서 전류 신호($M_2\Delta I_2'$)를 측정하는 단계; BMCS3 중의 측정된 크레아티닌의 농도(M_2CREA_BMCS3)를 결정하는 단계; 및 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CREA'$)를 결정하기 위해 M_2CREA_BMCS3 과 CREA_BMCS3을 비교하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0015] 일실시형태에 있어서, CR_BMCS3 및 CREA_BMCS3은 안정한 값을 갖는다.
- [0016] 일실시형태에 있어서, 안정한 값은 BMCS3 중의 크레아티닌에 대한 크레아틴의 안정한 비율에 기초한다.
- [0017] 일실시형태에 있어서, 안정한 값은 BMCS3의 보관 온도에 기초한다.
- [0018] 일실시형태에 있어서, BMCS3은 Ca^{++} , HCO_3^- , pH, pCO_2 , pO_2 , 전해질, 및 대사산물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 매트릭스 인자를 포함한다.
- [0019] 일실시형태에 있어서, $\Delta CR'$ 은 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아틴 측정값의 기울기에 적용된다.
- [0020] 일실시형태에 있어서, ΔCR , $\Delta CR'$, $\Delta CREA$, and $\Delta CREA'$ 는 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아티닌

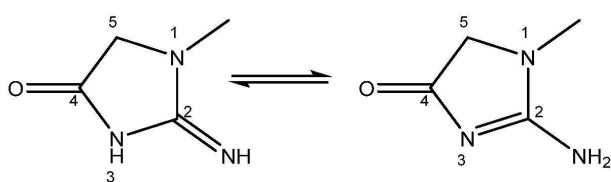
측정값의 기울기 1 및 기울기 2에 적용된다.

- [0021] 일 실시형태에 있어서, 크레아티닌에 대한 크레아틴의 안정한 비율은 약 1.5~약 2이다.
- [0022] 일 실시형태에 있어서, 크레아티닌에 대한 크레아틴의 안정한 비율은 1.5~2이다.
- [0023] 일 실시형태에 있어서, BMCS2 또는 BMCS3은 각각 약 2~5mg/dL의 크레아틴 및 약 1~3mg/dL의 크레아티닌을 포함한다.
- [0024] 일 실시형태에 있어서, 안정한 값은 최소 8개월간 안정하다.
- [0025] 일 실시형태에 있어서, Ca^{++} 의 농도는 약 0.4~약 1.6mg/dL이고, HCO_3^- 의 농도는 약 10~약 30mg/dL이다.
- [0026] 일양태에 있어서, 본 개시는 교정된 크레아틴 센서; 교정된 크레아티닌 센서; 컴퓨터 네트워크에서 통신하기 위한 하나 이상의 네트워크 인터페이스; 네트워크 인터페이스와, 크레아틴 센서 및 크레아티닌 센서에 결합되고 하나 이상의 프로세스를 실행하도록 적합화된 프로세서; 및 프로세서에 의해 실행가능한 프로세스를 저장하도록 구성된 메모리를 포함하는 크레아티닌/크레아틴 측정 시스템을 제공하고, 상기 프로세스는 실행 시, 교정된 크레아틴 센서를 이용하여, 공지된 크레아틴의 농도(CR_BMCS2) 및 공지된 크레아티닌의 농도(CREA_BMCS2)를 갖는 제 1 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS2)의 측정된 크레아틴 센서 전류 신호($M\Delta I_2$)를 측정하고; BMCS2 중의 측정된 크레아틴의 농도(MCR_BMCS2)를 결정하고; 크레아틴 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자(ΔCR)를 결정하기 위해 MCR_BMCS2와 CR_BMCS2를 비교하고; 교정된 크레아티닌 센서를 이용하여, BMCS2의 측정된 크레아티닌 센서 전류 신호($M\Delta I_2'$)를 측정하고; BMCS2 중의 측정된 크레아티닌의 농도(MCREA_BMCS2)를 결정하고; 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CREA$)를 결정하기 위해 MCREA_BMCS2와 CREA_BMCS2를 비교하도록 동작가능하다.
- [0027] "대조" 또는 "기준"은 비교의 표준을 의미한다. 일양태에 있어서, 본원에 사용된 바와 같이 "대조군과 비교했을 때 변화된" 샘플 또는 피험체는 정상, 미처리 또는 대조 샘플로부터의 샘플과는 통계적으로 다른 레벨을 갖는 것으로 이해된다. 대조 샘플은 예를 들면 크레아틴 용액, 크레아티닌 용액 등을 포함한다. 대조 샘플을 선택하고 시험하는 방법은 당업자의 능력 내에 있다. 통계적 유의성의 결정은 당업자의 능력 내이고, 예를 들면 양의 결과(positive result)를 구성하는 평균값으로부터의 표준편차의 수이다.
- [0028] 본원에 사용된 바와 같이, "크레아틴(별명; 2-[카르바미미도일(메틸)아미노]아세트산, N-카르바미미도일-N-메틸글리신, 또는 메틸구아니도아세트산)"은 포스포이티기를 공여함으로써 아데노신 디포스페이트(ADP)를 다시 아데노신 트리포스페이트(ATP)로 전환시킴으로써 아데노신 트리포스페이트(ATP)의 재순환을 통해 세포에 대해 에너지를 생성하는 유기 화합물을 나타낸다. 크레아틴은 하기 화학적 구조를 갖는다.



2-[카르바미미도일(메틸)아미노]아세트산

- [0029]
- [0030] 본원에 사용된 바와 같이, "크레아티닌"은 크레아틴의 효소적 분해 부산물을 지칭하고, 일반적으로 이하에 나타내어진 2개의 주요 호변이성체 형태로 발견된다.



- [0031]
- [0032] 범위는 본원에 "약" 하나의 특정값으로부터 및/또는 "약" 다른 특정값까지로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표

현될 때, 다른 양태는 하나의 특정값으로부터 및/또는 다른 특정값까지를 포함한다. 마찬가지로, 선행사 "약"을 사용함으로써 값이 근사값으로서 표현되는 경우, 특정값은 또 다른 양태를 형성한다는 것이 이해된다. 또한, 각각의 범위의 종점은 다른 종점과 관련하여 그리고 다른 종점과 독립적으로 모두 중요하다는 것도 이해된다. 또한, 본원에 다수의 값이 개시되어 있고, 또한, 각각의 값은 값 자체에 추가하여 그 특정값에 "약"으로 개시되어 있다는 것이 이해된다. 또한, 본 출원 전반에 걸쳐, 데이터는 다수의 다른 포맷으로 제공되고, 이 데이터는 데이터 포인트의 임의의 조합에 대한 종점 및 시작점 및 범위를 나타낸다는 것이 이해된다. 예를 들면, 특정 데이터 포인트 "10" 및 특정 데이터 포인트 "15"가 개시되어 있으면, 10 및 15를 초과하거나, 그 이상이거나, 그 미만이거나, 그 이하이거나, 동일하다는 것은 10~15와 마찬가지로 개시되는 것으로 간주한다고 이해된다. 또한, 2개의 특정 유닛 사이의 각각의 유닛도 개시된다는 것이 이해된다. 예를 들면, 10 및 15가 개시되어 있으면, 11, 12, 13 및 14도 개시된다. 본원에 제공된 범위는 상기 범위 내의 모든 값에 대한 약기인 것으로 이해된다. 예를 들면, 1~50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50으로 이루어지는 군으로부터의 임의의 수, 수의 조합 또는 부분 범위(sub-range)뿐만 아니라, 예를 들면 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 및 1.9와 같은 상술의 정수들 사이에 존재하는 모든 소수값을 포함한다는 것으로 이해된다. 부분 범위에 대해서는, 상기 범위의 어느 한 종점으로부터 확장되는 "중첩된 부분 범위(nested sub-range)"가 특히 고려된다. 예를 들면, 1~50의 예시적인 범위의 중첩된 부분 범위는 한 방향으로 1~10, 1~20, 1~30, 및 1~40, 또는 다른 방향으로 50~40, 50~30, 50~20, 및 50~10을 포함할 수 있다.

[0033] 본 개시의 다른 특징 및 이점은 이하의 그것의 바람직한 실시형태의 하기 설명, 및 청구범위로부터 명백해질 것이다. 달리 정의되어 있지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료에 대해서는 이하에 설명한다. 본원에 인용된 모든 공개된 외국 특허 및 특허 출원은 본원에 참조로 인용된다. 본원에 인용된 모든 다른 공개된 참조 문헌, 문헌, 사본 및 과학 문헌은 본원에 참조로 포함된다. 또한, 재료, 방법 및 실시에는 단지 예시적인 것이며, 한정하는 것으로 의도된 것은 아니다.

[0034] 적용가능하거나 또는 구체적으로 부인되지 않는 경우는 실시형태가 본 개시의 다른 양태에 따라 설명되더라도, 본원에 기재된 실시형태 중 임의의 하나가 임의의 다른 하나 이상의 실시형태와 조합할 수 있는 것으로 고려된다.

[0035] 이들 및 다른 실시형태는 하기 상세한 설명에 의해 개시 및/또는 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0036] 이하의 상세한 설명은 예로서 제공되지만, 본 개시를 설명된 특정 실시형태에만 한정하는 것으로 의도되지는 않으며, 첨부도면과 함께 잘 이해될 수 있다.

도 1a~1b는 화학 분석기 상에서 전혈 크레아티닌 바이오센서 vs. 혈장 크레아티닌에 의해 측정된 크레아티닌의 편향을 나타내는 2개의 그래프를 도시한다. 도 1a는 보정이 없는 크레아티닌 측정값을 나타낸다. 도 1b는 도 1a와 동일한 샘플로부터의 크레아티닌 측정값을 나타내지만, 2개의 보정 용액을 이용한 크레아티닌 및 크레아티닌 감도 보정이 있다.

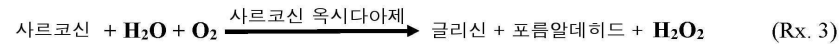
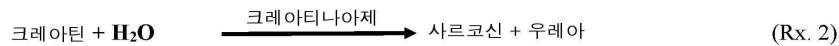
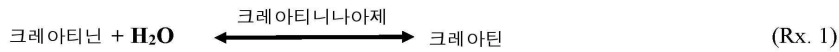
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본 개시는 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자 및 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자를 생성하는데 하나 이상의 생물학적 매트릭스 보정 용액이 사용될 수 있다는 발견에 적어도 부분적으로 기초한다. 본 개시는 이러한 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자 및 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자가 생물학적 매트릭스 샘플의 측정된 크레아티닌 및/또는 크레아티닌값에 적용되어, 예를 들면 센서간 제조 변동, 및 예를 들면 HCO_3^- , Ca^{++} , pH 등과 같은 생물학적 매트릭스 샘플에 존재하는 억제 인자의 활성으로 인한 측정 부정확성을 보정할 수 있다.

[0038] **개요**

[0039] 크레아티닌/크레아티닌 시스템 내의 전류 크레아티닌 센서(예를 들면, GEM PAK 카트리지는)는 3개의 효소를 함유하는 효소 바이오센서를 포함한다. 이들 효소는 백금 전극의 표면 상에 고정화된다. 크레아티닌 검출 시스템은 하

기 3개의 효소 캐스케이드 반응(Rx)에 기초한다.



[0040]

[0041]

이어서, 생성물 과산화수소(H_2O_2)가 일정 분극 전위 하에 백금 전극 상에서 전기 화학적으로 산화되고, 전류 신호는 분석물 농도에 비례한다.

[0042]

임상 샘플 중의 크레아틴의 존재는 크레아티닌 센서의 크레아틴 응답에 대해 보정하기 위해 크레아틴 측정용의 추가 센서를 필요로 한다. 크레아틴 센서는 상기 효소 캐스케이드 반응의 반응(2) 및 (3)만을 포함한다.

[0043]

크레아틴 및 크레아티닌 센서 양방은 효소층의 상부에 확산 제어막(외부막이라고도 함)을 갖는다. 확산 제어막은 효소층으로 들어가는 크레아티닌 및 크레아틴 기질의 흐름을 제한하여, 과산화수소에 의해 발생된 신호가 샘플의 기질 농도에 비례하도록 한다.

[0044]

생물학적 샘플(들) 중의 크레아티닌 및 크레아틴의 각각의 농도를 결정하기 위해서, 크레아티닌 및 크레아틴 센서는 그들 각각의 감도를 결정하기 위해 교정될 필요가 있다. 이것은 미리 결정된(예를 들면, 공지된) 농도의 크레아티닌 및 크레아틴을 함유하는 교정 용액 중의 크레아티닌 및 크레아틴 센서의 전류 신호를 비교함으로써 달성될 수 있다. 크레아티닌 및 크레아틴 센서의 감도가 결정되면, 임의의 생물학적 샘플 중의 크레아틴 및 크레아티닌의 농도는 교정 프로세스로부터 결정된 결과를 이용하여 측정된 판독값을 조정함으로써 추정될 수 있다.

[0045]

예를 들면, 크레아틴 센서 또는 바이오센서용의 교정 시스템은 하기 등식에 기초한 2-포인트 교정을 포함할 수 있다.

[0046]

$$\Delta I_2 = [\text{CR_CS2}] * \text{기울기} \quad (\text{등식 1})$$

[0047]

ΔI_2 는 제 1 교정 용액(CS2)에서 크레아틴 센서 상에서 측정된 전류 신호이다. $[\text{CR_CS2}]$ 는 제 1 교정 용액(CS2) 중의 크레아틴의 농도이다. 이하에 상세히 논의되는 바와 같이, CS2는 공지의 크레아틴의 농도(CR_CS2), 공지된 크레아티닌의 농도(CREA_CS2), 및 크레아티닌에 대한 크레아틴의 안정한 비율을 가질 수 있어, 크레아틴 센서에 대한 크레아틴 센서 감도(기울기)를 확립하는 것을 가능하게 한다.

[0048]

크레아티닌 센서 또는 바이오센서용의 교정 시스템은 3-포인트 교정 방법을 구현할 수 있다. 크레아티닌 센서가 두 분석물을 함유하는 교정 용액 또는 생물학적 샘플 중의 크레아티닌 및 크레아틴 양방의 판독값을 제공하기 때문에, 크레아티닌(기울기 1) 또는 크레아틴(기울기 2)에 대한 크레아티닌 센서의 감도는 이하에 정의된 바와 같이 하기 등식 2-5로부터 본 개시에 따라 결정될 수 있다. 본 개시는 상이한 비율의 크레아틴/크레아티닌을 갖는 2개의 교정 용액이 3-포인트 교정 방법에 사용될 수 있다는 것을 제공한다.

[0049]

3-포인트 크레아티닌 센서 교정 등식:

[0050]

$$\Delta I_2' = [\text{CREA_CS2}] * \text{기울기 1} + [\text{CR_CS2}] * \text{기울기 2} \quad (\text{등식 2})$$

[0051]

$$\Delta I_3' = [\text{CREA_CS3}] * \text{기울기 1} + [\text{CR_CS3}] * \text{기울기 2} \quad (\text{등식 3})$$

[0052]

$\Delta I_2'$ 및 $\Delta I_3'$ 은 각각 제 1 교정 용액(CS2) 및 제 2 교정 용액(CS3)에서의 크레아티닌 센서 상에서 측정된 전류 신호이다. CS3은 초기 공지된 크레아틴 농도(CR_CS3), 초기 공지된 크레아티닌 농도(CREA_CS3) 및 크레아티닌에 대한 크레아틴의 불안정한 비율을 가질 수 있다.

[0053]

$[\text{CREA_CS2}]$, $[\text{CREA_CS3}]$, $[\text{CR_CS2}]$ 및 $[\text{CR_CS3}]$ 은 각각 교정 용액(CS2 및 CS3) 중의 초기 공지된 크레아티닌 및 크레아틴의 농도를 나타낸다. 크레아티닌 및 크레아틴에 대한 크레아티닌 센서의 감도, 기울기 1(크레아티닌에 대한 센서 감도) 및 기울기 2(크레아틴에 대한 센서 감도)는 등식 2 및 3으로부터 도출될 수 있다.

[0054]

$$\text{기울기 1} = ([\text{CR_CS3}] * \Delta I_2' - [\text{CR_CS2}] * \Delta I_3') / ([\text{Creat_CS2}] * [\text{CR_CS3}] -$$

[0055]

$$[\text{Creat_CS3}] * [\text{CR_CS2}]) \text{ pA/mg/dL} \quad (\text{등식 4})$$

- [0056] 기율기 $2 = ([CREA_CS2] * \Delta I3' - [CREA_CS3] * \Delta I2') / ([Creat_CS2] * [CR_CS3] - [Creat_CS3] * [CR_CS2])$ (등식 5)
- [0057] (pA/mg/dL)
- [0058] CS2는 약 1.5~2의 최적의 안정한 비율의 크레아틴/크레아티닌으로 포물레이팅될 수 있는 반면, CS3은 보관 동안의 농도 변화로 인해 제조 시의 원래 비율로부터 경시에 따라 변하는, 상이하고 불안정한 비율(약 10~70)의 크레아틴/크레아티닌으로 포물레이팅될 수 있다.
- [0059] 일단 적절하게 교정되면, 상술한 바와 같은 크레아티닌 측정 시스템은 생물학적 샘플 중의 크레아티닌의 농도를 정량적으로 측정할 수 있다. 그러나, 크레아티닌을 정확하게 측정하는 것에 관하여 중요한 과제를 제시하는 전형적인 제조 프로세스, 교정 및 다른 분석기 동작 특정 변동, 및 생물학적 샘플 매트릭스 변동에 기인하는 센서 변동과 관련된 몇 가지 실제적인 문제가 있다.
- [0060] 예를 들면, 많은 효소의 활성은 특정 화합물질(예를 들면, 이온 또는 가스)에 의해 억제되거나 영향을 받을 수 있다. 예를 들면, 크레아티닌을 H_2O_2 로 전환하기 위한 상술의 3-효소 시스템은 예를 들면, HCO_3^- 및 Ca^{++} 와 같은 임상 화학 분석에서 존재할 수 있는 많은 통상의 분석물에 민감(예를 들면, 억제 또는 간섭으로 인해)할 수 있다. 추가적으로, 크레아티닌을 H_2O_2 로 전환하기 위한 3-효소 시스템은 샘플 pH에도 민감하다. 다른 환자 샘플 또는 집단에 걸쳐 생물학적 샘플 중의 그러한 분석물의 농도 차이로 인해, 생물학적 샘플 중의 크레아티닌 및/또는 크레아틴 농도를 측정할 때 오류가 발생할 수 있다. 이들 문제를 다루기 위한 선행 기술 솔루션에는 이러한 효과를 설명하기 위한 센서 측정 알고리즘의 적용이 포함되어 있다. 복잡성이 가중됨에 따라, 센서 측정 시스템은 제조 프로세스 동안에 센서간 변동성을 발생시킬 수 있는 제조 편차를 일으키기 쉽다. 예를 들면, 센서 외부막 조성이나 효소막 두께에 있어서의 정상적인 변동은 분석물(들) 대 억제성 화합물질(들)의 상대적 확산으로 인한 효소 억제 효과로부터 생기는 상당한 오류를 발생시킬 수 있다. 불행하게도, 생물학적 샘플 내에서 발견될 수 있고 측정 오류를 발생시킬 수 있는 효소 억제 효과는 전형적인 센서간 제조 변동과 조합되어 존재할 때 그들의 효과에 부가될 수 있고; 결과적으로 생물학적 샘플 매트릭스 내의 가변 효소 억제 효과와 센서간 제조 변동성의 조합은 협력 작용하여(상승 작용하여) 더 큰 측정 오류 편차를 발생시킬 수 있다.
- [0061] **교정 매트릭스**
- [0062] 임상 화학 분석기 중에서는 단일 샘플 측정에 대하여 다수의 분석물 분석을 제공하는 것이 일반적이다. 단일 측정에서 다수의 분석물에 대한 결과를 제공하기 위해서, 다양한 레벨의 분석물을 가진 최대 3개의 생물학적 매트릭스 보정 용액이 센서 감도의 교정 및 추정에 사용될 수 있다. 예를 들면, pH 및 pCO_2 , pO_2 , 전해질 또는 대사 산물의 레벨을 교정하기 위해서는 현저히 다른 레벨의 각각의 분석물을 가진 2개의 교정 시약 용액이 사용될 수 있다. 그러나, 크레아티닌 센서를 교정하기 위해서는 현저히 다른 레벨의 분석물을 가진 3개의 교정 시약 용액이 사용될 수 있다. 본 개시에 따른 크레아티닌 센서를 교정하기 위해 사용된 교정 시약 용액은 크레아티닌에 추가하여 하나 이상의 분석물을 포함하고, 다른 타입의 센서를 교정하기 위해 사용될 수 있다. 이들 교정 시약 용액에 존재하는 하나 이상의 분석물 중 일부는 크레아티닌을 측정하기 위한 크레아티닌 센서의 능력에 대해 억제 효과를 가질 수 있다. 예를 들면, 이들 시약 중의 pH, HCO_3^- , 및 Ca^{++} 레벨은 크레아티닌 또는 크레아틴 센서 교정에 영향을 미칠 것이며, 교정에서 센서 특정 오류를 발생시킬 가능성이 있을 수 있다. 오류는 센서간의 미세한 변동 및 상술의 특정 분석물로부터 발생하는 억제 효과에 기인할 수 있다.
- [0063] **생물학적 샘플 매트릭스**
- [0064] 생물학적 샘플 중의 크레아티닌 농도는 전형적으로 글루코오스 농도(예를 들면, 약 65~약 95mg/dL) 또는 센서에 대해 억제 효과를 갖는 분석물의 농도(예를 들면, Ca^{++} : 약 4~약 6mg/dL 또는 HCO_3^- : 약 19~약 26mmol/L)에 비해 매우 낮을 수 있다(예를 들면, 약 0.04~약 1.10mg/dL). 생물학적 샘플 중의 낮은 농도의 크레아티닌, 확산 제어된 외부막의 존재로 인한 크레아티닌의 손실, 센서의 3-효소 전환 프로세스 모두가 조합되어 작용하여 매우 낮은 전기 신호를 발생시킨다. 반대로, 크레아티닌 측정에 대해 억제 효과를 발생시킬 수 있는 비교적 높은 농도의 분석물의 존재는 이러한 낮은 전기 신호에 상당한 영향을 미칠 수 있다.
- [0065] 이 문제에 대한 하나의 선행 기술 솔루션은 교정 용액을 사용하는 것이다. 예를 들면, 이 접근에 있어서 제 1 단계는 교정 용액에 존재하는 가변 레벨의 크레아티닌, 크레아틴, 및 억제제 또는 간섭 화합물을 사용하여 각각의 개별 분석물에 대한 보정 인자를 생성하는 것이다. 불리하게도, 이 접근은 간단한 보정 인자를 도출하기 전

에 많은 가정이 필요하다. 추가적으로, 다수의 억제제 또는 간접 화합물의 동시 상호작용이 효소 활성에 미치는 영향도 고려하지 않는다. 결과적으로, 이 선행 기술 접근의 효과는 필요로 되는 가정으로 인해 의문의 여지가 있다. 불행하게도, 생물학적 매트릭스 변동을 샘플링하기 위해 유의한 샘플을 표시할 수 있는 생물학적 샘플 중의 크레아티닌 레벨을 측정하는 실제적인 문제를 다루는데 이용가능한 적절한 선행 기술 솔루션이 현재로서 없다.

[0066] 본 개시는 센서 교정으로부터 생물학적 샘플 매트릭스 측정에 이르기까지 진단 주기 전반에 걸쳐 발생할 수 있는 오류를 보정하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 중요한 것은, 본원의 기술은 크레아티닌/크레아틴 3-효소 시스템의 활성에 영향을 미치는 것으로 알려진 억제 분석물을 함유하는 통상의 생물학적 샘플과 매칭(또는 페어링)되도록 설계된 생물학적 매트릭스 보정 용액을 제공한다. 이들 용액은 크레아티닌 센서에 사용된 효소(예를 들면, 크레아티나아제, 크레아티나아제, 사르코신 옥시다아제 등)에 대해 억제 또는 간접 효과를 갖는 분석물의 임상 기준 범위와 조합되어 안정한 크레아틴/크레아티닌 비율 또는 최적화된 보관 조건으로 인해 안정화된, 미리 결정된 크레아티닌 및 크레아틴 농도를 가질 수 있다. 크레아티닌 및/또는 크레아틴 센서가 설치되고 교정되면, 본원에 개시된 보정 용액은 크레아티닌 및/또는 크레아틴 센서 상에서 측정될 수 있고, 크레아티닌 및 크레아틴 양방에 대한 교정 시약 및 보정 용액에 대해 측정된 응답을 획득하고 분석하여 센서 특정 보정 인자를 식별한다. 이들 보정 인자는 센서 교정의 각 인스턴스에서 이 프로세스를 반복하는 일 없이 센서의 사용 수명 전반에 걸쳐 모든 후속하는 생물학적 샘플에 대해 결정될 수 있다.

[0067] 본원의 기술은 이하에 상세히 설명되는 3개의 주요 단계: 센서 교정, 보정 인자 확립, 및 샘플 측정을 포함할 수 있는 크레아티닌 측정 시스템을 제공한다.

[0068] 센서 교정

[0069] 크레아티닌 측정 시스템에는 크레아티닌 및 크레아틴 센서 양방이 포함되어 있다. 센서는 센서 사용 수명 전반에 걸쳐 주기적으로, 미리 결정된 크레아티닌 및 크레아틴 농도를 가진 교정 용액에 제공된다. 일단 결정되면, 이들 감도는 후속하는 샘플 측정에 사용될 수 있다. 다수의 분석물 임상 화학 분석기(예를 들면, GEM PAK 카트리지)에 있어서, 교정 시약 용액은 크레아티닌 또는 크레아틴 효소 센서에 영향을 미치는 것으로 알려진 HCO_3^- , Ca^{++} , 및 pH도 함유할 수 있다. 이들 용액 모두는 예를 들면, HCO_3^- , Ca^{++} 및 pH와 같은 다수의 분석물의 공유된 교정 용액의 역할을 하기 때문에, 생물학적 샘플 매트릭스와 정확히 매칭되도록 모두 포물레이팅될 수는 없다. 따라서, 교정 프로세스로부터 얻어진 센서 감도는 생물학적 샘플 매트릭스에서 측정된 감도와 동일하지 않다. 추가적으로, 이러한 편차는 다층 센서 구조의 제조 프로세스 동안에 발생할 수 있는 미세한 변동으로 인해 센서 간에 일관성이 없다.

[0070] 크레아티닌/크레아틴 보정 용액

[0071] 본원의 기술은 크레아티닌 또는 크레아틴 효소 센서를 억제하거나 간섭하는 것으로 알려진 분석물을 이용하여 생물학적 샘플 매트릭스를 시뮬레이션하기 위해 하나 이상의 측정 크레아티닌/크레아틴 용액을 제공한다.

[0072] 제 1 보정 용액은 예를 들면, HCO_3^- (예를 들면, 약 20mM), Ca^{++} (예를 들면, 약 0.8mM), pH(예를 들면, 약 7.4) 및 pCO_2 (예를 들면, 약 30mmHg), 또는 HCO_3^- (예를 들면, 약 10~약 30mM), Ca^{++} (예를 들면, 약 0.4~약 1.6mM), pH(예를 들면, 약 7.0~8.0), 및 pCO_2 (예를 들면, 약 15~약 45mmHg)의 범위 내와 같은 억제/간섭 인자와 함께 매트릭스 중의 미리 결정된 크레아티닌 및 크레아틴 농도를 가질 수 있고, 이는 모두 정상 임상 샘플 매트릭에 가까운 농도이다.

[0073] 또한, 생물학적 매트릭스와 유사하지만 다른 레벨의 크레아티닌 및 크레아틴을 가진 제 2 보정 용액이 제공될 수도 있다.

[0074] 이들 보정 용액은 일정 pCO_2 및 pH 레벨을 유지하기 위해, 밀봉된 시약 백이나 앰플에 보관될 수 있다. 이들 용액은 완충되고, 살생물제로 보충되며, 최적의 보관 온도에서 유지되어 시약 안정성을 보장할 수 있다. 이들 보정 용액은 센서 설치 및 초기 교정 프로세스의 종료 시에 샘플로서 측정될 수 있다.

[0075] 크레아티닌 및 크레아틴에 대한 개별 센서 보정 인자 확립

[0076] 크레아티닌/크레아틴 보정 용액은 센서 설치 시 및 센서 감도를 확립하기 위한 초기 교정 후에 각각의 크레아티

닌 또는 크레아틴 측정 시스템 상에서 측정될 수 있다. 센서로부터의 측정된 크레아티닌 및 크레아틴 농도는 보정 용액의 미리 결정된 크레아티닌 및 크레아틴 레벨과 비교하여 크레아티닌 및 크레아틴 센서 양방에 대한 보정 인자를 각각 확립한다.

- [0077] 대안적으로, 2개의 보정 용액은 센서 설치 후에 연속적으로 측정될 수 있으며, 이는 2개의 다른 레벨의 크레아티닌 및 크레아틴을 측정한 결과로서 보다 정확한 보정 인자를 제공할 수 있다.
- [0078] 이들 보정 인자는 특정 크레아티닌 및 크레아틴 센서용의 교정 용액에서 얻어진 감도에 대한 생물학적 매트릭스의 감도 편차를 제공한다.
- [0079] 본원의 기술에 따르면, 교정된 크레아틴 센서 및 교정된 크레아티닌 센서를 갖는 크레아티닌/크레아틴 측정 시스템의 정확도는 교정된 크레아틴 센서를 이용하여, 공지된 크레아틴의 농도(CR_BMCS2) 및 공지된 크레아티닌의 농도(CREA_BMCS2)를 갖는 제 1 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS2)의 측정된 크레아틴 센서 전류 신호($M\Delta I_2$)를 측정하고; BMCS2 중의 측정된 크레아틴의 농도(MCR_BMCS2)를 결정하고; 크레아틴 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자(ΔCR)를 결정하기 위해 MCR_BMCS2와 CR_BMCS2를 비교하고; 교정된 크레아티닌 센서를 이용하여, BMCS2의 측정된 크레아티닌 센서 전류 신호($M\Delta I_2'$)를 측정하고; BMCS2 중의 측정된 크레아티닌의 농도(MCREA_BMCS2)를 결정하고; 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CREA$)를 결정하기 위해 MCREA_BMCS2와 CREA_BMCS2를 비교함으로써 개선될 수 있다.
- [0080] 생물학적 매트릭스 보정값/인자를 제공하기 위해서, CR_BMCS2 및 CREA_BMCS2는 안정한 값을 가질 수 있다. 예를 들면, 이러한 안정한 값은 BMCS2 중의 크레아티닌에 대한 크레아틴의 안정한 비율 또는 BMCS2의 보관 온도에 기초할 수 있다.
- [0081] 본원의 기술에 따르면, 본원에 개시된 생물학적 매트릭스 보정 용액은 Ca^{++} , HCO_3^- , pH, pCO_2 , pO_2 , 다른 전해질, 및 대사산물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 생물학적 매트릭스 인자를 포함할 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0082] 일단 얻어지면, ΔCR 은 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아틴 측정값에 적용될 수 있지만, $\Delta CREA$ 는 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아티닌 측정값에 적용될 수 있다.
- [0083] 본원의 기술에 따르면, 교정된 크레아틴 센서 및 교정된 크레아티닌 센서를 갖는 크레아티닌/크레아틴 측정 시스템의 정확도는, 교정된 크레아틴 센서를 이용하여, 공지된 크레아틴의 농도(CR_BMCS3) 및 공지된 크레아티닌의 농도(CREA_BMCS3)를 갖는 제 2 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS3)의 제 2 측정된 크레아틴 센서 전류 신호($M2\Delta I_2$)를 측정하는 단계; BMCS3 중의 측정된 크레아틴의 농도($M2CR_BMCS3$)를 결정하는 단계; 제 2 크레아틴 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CR'$)를 결정하기 위해 $M2CR_BMCS3$ 과 CR_BMCS3을 비교하는 단계; 교정된 크레아티닌 센서를 이용하여, BMCS3의 측정된 크레아티닌 센서 전류 신호($M2\Delta I_2'$)를 측정하는 단계; BMCS3 중의 측정된 크레아티닌의 농도($M2CREA_BMCS3$)를 결정하는 단계; 및 크레아티닌 센서 생물학적 매트릭스 보정 인자($\Delta CREA'$)를 결정하기 위해 $M2CREA_BMCS3$ 과 CREA_BMCS3을 비교하는 단계를 추가로 포함함으로써 더욱 개선될 수 있다.
- [0084] 제 1 생물학적 매트릭스 보정 용액에 대해 상기 논의된 바와 같이, CR_BMCS3 및 CREA_BMCS3은 BMCS3 중의 크레아티닌에 대한 크레아틴의 안정한 비율 또는 BMCS3의 보관 온도(예를 들면, 4°C)에 기초할 수 있는 안정한 값을 가질 수 있다.
- [0085] 일단 얻어지면, $\Delta CR'$ 은 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아틴 측정값의 기울기에 적용될 수 있는 반면, ΔCR , $\Delta CR'$, $\Delta CREA$ 및 $\Delta CREA'$ 는 생물학적 매트릭스 샘플로부터 얻어진 크레아티닌 측정값의 기울기 1 및 기울기 2에 적용될 수 있다.
- [0086] 본 개시의 실시형태에 있어서, 크레아티닌에 대한 크레아틴의 안정한 비율은 약 1.5~약 2이거나, 또는 1.5~2이다.
- [0087] 본 개시의 실시형태에 있어서, BMCS2 또는 BMCS3은 각각 약 2~5mg/dL의 크레아틴 및 약 1~3mg/dL의 크레아티닌을 포함할 수 있다.
- [0088] 본원의 기술에 따르면, 상술의 생물학적 매트릭스 보정 용액의 안정한 값은 최소 8개월간 안정할 수 있다.
- [0089] 본 개시의 실시형태에 있어서, Ca^{++} 의 농도는 약 0.4~약 1.6mmol/L이고, HCO_3^- 의 농도는 약 10~약 30mmol/L이다.

[0090] **생물학적 샘플 중의 크레아티닌/크레아틴 측정**

[0091] 각각의 환자 샘플에 대해서, 전류 신호는 크레아티닌 및 크레아틴 센서 상에서 측정되고, 그 후, 가장 최근의 교정으로부터의 감도를 사용하여, 환자 샘플 중의 크레아티닌 및 크레아틴 농도를 추정한다. 그 후, 보정 인자는 측정된 농도에 적용되어 최종 크레아티닌 및 크레아틴 측정 결과를 초래할 수 있다.

[0092] 대안적으로, 보정은 교정 프로세스로부터 얻어진 원래 감도에 적용될 수 있다. 이 접근에 있어서, 보정 용액으로부터 얻어진 보정 인자는 가장 최근의 센서 교정으로부터의 감도에 직접 적용된다. 그 후, 샘플 전류 신호 및 교정된 감도로부터 샘플 크레아티닌 및 크레아틴 농도를 추정한다.

[0093] **키트**

[0094] 또한, 본 개시는 본 개시의 방법에 사용하기 위한 본 개시의 제제를 함유하는 키트를 제공한다. 본 개시의 키트는 본 개시의 제제(예를 들면, 크레아틴, 크레아티닌 등)를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있고, 및/또는 예를 들면, HCO_3^- , 및 Ca^{++} 와 같은 분석물을 함유하는 하나 이상의 용액에 제제를 함유할 수 있다. 추가적으로, 본 개시의 키트는 다양한 다른 pH 레벨로 조정되는 보정 용액도 포함할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 키트는 본 개시의 방법에 따라 사용하기 위한 사용설명서를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 이들 사용설명서는 센서(예를 들면, 크레아틴 센서, 크레아티닌 센서 등)에 제제/용액을 어떻게 적용할지 및 본 개시의 임의의 방법에 따라 관심 변수(예를 들면, Ca^{++} 보정 인자, HCO_3^- 보정 인자, pH 보정 인자, pCO_2 보정 인자, pO_2 보정 인자, 전해질(들) 보정 인자, 대사산물(들) 보정 인자 등)을 어떻게 계산하는지에 대한 설명을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 사용설명서는 본원에 개시된 바와 같은 측정 시스템을 어떻게 설치 및 교정하는지에 대한 설명을 포함한다.

[0095] 상기 사용설명서는 일반적으로 시약/용액 농도, 시약/용액 비율(예를 들면, 크레아틴/크레아티닌 비율), 저장 수명 등과 같은 정보를 포함한다. 본 개시의 키트에 제공된 사용설명서는 전형적으로 라벨 또는 패키지 삽입물(예를 들면, 키트에 포함된 종이 시트) 상에 사용설명을 기록하지만, 기계-판독가능한 사용설명서(예를 들면, 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 포함된 사용설명서)도 허용가능하다.

[0096] 상기 라벨 또는 패키지 삽입물은 본원에 기재된 바와 같은 측정 시스템에서 사용되는 임의의 다양한 크레아틴 및/또는 크레아티닌 센서(들)를 교정하는데 사용될 수 있음을 나타낸다. 사용설명서는 본원에 기재된 임의의 방법을 실시하기 위해, 예를 들면 측정 시스템을 설치 및 교정하기 위해 제공될 수 있다.

[0097] 본 개시의 키트는 적합한 패키징 내에 있다. 적합한 패키징으로는 바이알, 앰플, 보틀, 병, 플렉시블 패키징(예를 들면, 밀봉된 마일라 또는 비닐 봉지) 등을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 또한, GEM 프리미어 전혈 분석기 패밀리(Instrumentation Laboratory, Bedford, MA)와 같은 특정 장치와 조합하여 사용되는 패키지가 고려된다. 소정 실시형태에 있어서, 시약 또는 용액 중의 적어도 하나의 활성제는 크레아틴 및/또는 크레아티닌이다.

[0098] 키트는 선택적으로 완충제 및 해석 정보와 같은 추가의 성분을 제공할 수 있다. 통상적으로, 키트는 용기, 및 용기 상의 또는 용기와 관련된 라벨 또는 패키지 삽입물(들)을 포함한다.

[0099] 본 개시의 실시는 달리 언급되지 않는 한, 당업계 범위 내인 종래 기술의 화학, 분자 생물학, 미생물학, 재조합 DNA, 유전학, 면역학, 세포 생물학, 세포 배양 및 트랜스제닉 생물학을 채용한다. 예를 들면, Maniatis et al., 1982, Molecular Cloning(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.); Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning, 2nd Ed.(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.); Sambrook and Russell, 2001, Molecular Cloning, 3rd Ed.(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.); Ausubel et al., 1992), Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley & Sons, including periodic updates); Glover, 1985, DNA Cloning(IRL Press, Oxford); Anand, 1992; Guthrie and Fink, 1991; Harlow and Lane, 1988, Antibodies, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.); Jakoby and Pastan, 1979; Nucleic Acid Hybridization(B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Transcription And Translation(B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Culture Of Animal Cells(R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); Immobilized Cells And Enzymes(IRL Press, 1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning(1984); the treatise, Methods In Enzymology(Academic Press, Inc., N.Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells(J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987,

Cold Spring Harbor Laboratory); Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155(Wu et al. eds.), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology(Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV(D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986); Riott, Essential Immunology, 6th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988; Hogan et al., Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986); Westerfield, M., The zebrafish book. A guide for the laboratory use of zebrafish(Danio rerio), (4th Ed., Univ. of Oregon Press, Eugene, 2000)을 참조한다.

[0100] 달리 정의되어 있지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야에서의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료는 이하에 기재되어 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허출원, 특허 및 다른 참고문헌은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 통제할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 예는 단지 예시적인 것이며 한정하는 것으로 의도되는 것은 아니다.

[0101] 또한, 본 개시는 계산 및 시퀀싱 양방에 관련한 본 개시의 방법을 수행하는데 수반되는 컴퓨터 시스템에 관한 것이다.

[0102] 컴퓨터 시스템(또는 디지털 디바이스)은 결과를 수신, 송신, 표시 및/또는 저장하고, 결과를 분석하고, 및/또는 결과 및 분석의 리포트를 생성하는데 사용될 수 있다. 컴퓨터 시스템은 매체(예를 들면, 소프트웨어) 및/또는 네트워크 포트(예를 들면, 인터넷으로부터)로부터의 명령을 관독할 수 있는 논리 장치로서 이해될 수 있고, 이는 고정 매체를 갖는 서버에 선택적으로 연결될 수 있다. 컴퓨터 시스템은 하나 이상의 CPU, 디스크 드라이브, 키보드 및/또는 마우스와 같은 입력 장치, 및 디스플레이(예를 들면, 모니터)를 포함할 수 있다. 명령 또는 리포트의 송신과 같은 데이터 통신은 로컬 또는 원격 위치에서 서버로 통신 매체를 통해 달성될 수 있다. 통신 매체는 데이터를 송신 및/또는 수신하는 임의의 수단을 포함할 수 있다. 예를 들면, 통신 매체는 네트워크 접속, 무선 접속, 또는 인터넷 접속일 수 있다. 이러한 접속은 월드 와이드 웹을 통한 통신을 제공할 수 있다. 본 개시에 관한 데이터는 수신기에 의한 수신 및/또는 리뷰를 위해, 이러한 네트워크 또는 접속(또는 인쇄 출력과 같은 물리적 리포트를 발송하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 정보를 송신하기 위한 임의의 다른 적합한 수단)을 통해 송신될 수 있다는 것이 고려된다. 수신기는 개별 또는 전자 시스템(예를 들면, 하나 이상의 컴퓨터, 및/또는 하나 이상의 서버)일 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 컴퓨터 시스템은 크래티닌/크래아틴 바이오센서 시스템/장치에 통합되거나, 또는 크래티닌/크래아틴 바이오센서 시스템/장치로부터 분리될 수 있다.

[0103] 일부 실시형태에 있어서, 컴퓨터 시스템은 하나 이상의 프로세서를 포함할 수 있다. 프로세서는 하나 이상의 제어기, 계산 유닛, 및/또는 컴퓨터 시스템의 다른 유닛과 관련될 수 있거나, 또는 소망대로 펌웨어에 주입될 수 있다. 소프트웨어로 구현되는 경우, 루틴은 RAM, ROM, 플래시 메모리, 자기 디스크, 레이저 디스크, 또는 다른 적절한 저장 매체와 같은 임의의 컴퓨터 관독가능한 메모리에 저장될 수 있다. 마찬가지로, 이 소프트웨어는 예를 들면 전화선, 인터넷, 무선 접속 등과 같은 통신 채널을 통하거나 또는 컴퓨터 관독가능한 디스크, 플래시 드라이브 등과 같은 이동식 매체를 통하는 것을 포함하는 임의의 공지된 전달 방법을 통해 컴퓨팅 장치에 전달될 수 있다. 다양한 단계가 다양한 블록, 동작, 틀, 모듈 및 기술로서 구현될 수 있고, 결과적으로 하드웨어, 펌웨어, 소프트웨어, 또는 하드웨어, 펌웨어 및/또는 소프트웨어의 임의의 조합으로 구현될 수 있다. 하드웨어로 구현되는 경우, 블록, 동작, 기술 등의 일부 또는 전부가 예를 들면 주문형 집적 회로(IC), 특정 용도용 집적 회로(ASIC), 필드 프로그래머블 로직 어레이(FPGA), 프로그래머블 로직 어레이(PLA) 등으로 구현될 수 있다.

[0104] 클라이언트 서버, 관계형 데이터베이스 아키텍처가 본 개시의 실시형태에서 사용될 수 있다. 클라이언트 서버 아키텍처는 네트워크 상의 각각의 컴퓨터 또는 프로세스가 클라이언트 또는 서버인 네트워크 아키텍처이다. 서버 컴퓨터는 전형적으로 디스크 드라이브(파일 서버), 프린터(프린트 서버), 또는 네트워크 트래픽(네트워크 서버)을 관리하는데 전용되는 강력한 컴퓨터이다. 클라이언트 컴퓨터는 사용자가 애플리케이션을 실행하는 PC(퍼스널 컴퓨터) 또는 워크스테이션뿐만 아니라, 본원에 개시된 바와 같은 예시 출력 장치를 포함한다. 클라이언트 컴퓨터는 파일, 장치, 및 심지어 처리 전력과 같은 리소스가 서버 컴퓨터에 의존한다. 본 개시의 일부 실시형태에 있어서, 서버 컴퓨터는 모든 데이터베이스 기능을 처리한다. 클라이언트 컴퓨터는 모든 프론트-엔드 데이터 관리를 처리하는 소프트웨어를 가질 수 있고, 또한 유저로부터 입력된 데이터 수신할 수 있다.

[0105] 컴퓨터 실행가능한 코드를 포함할 수 있는 머신 관독가능한 매체는 유형의 저장 매체(tangible storage

medium), 캐리어 웨이브 매체(carrier wave medium) 또는 물리적 송신 매체를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다수의 형태를 취할 수 있다. 휘발성 저장 매체는 예를 들면, 도면에 도시된 데이터베이스 등을 구현하는데 사용될 수 있는 임의의 컴퓨터(들) 등에 있어서의 임의의 저장 장치와 같은 광학 또는 자기 디스크를 포함한다. 휘발성 저장 매체는 이러한 컴퓨터 플랫폼의 메인 메모리와 같은 동적 메모리를 포함한다. 유형의 송신 매체는 컴퓨터 시스템 내의 버스를 포함하는 와이어를 비롯하여 동축 케이블; 구리 와이어 및 광섬유를 포함한다. 캐리어 웨이브 송신 매체는 전기 또는 전자기 신호, 또는 무선 주파수(RF) 및 적외선(IR) 데이터 통신 시에 발생된 것과 같은 음향 또는 광파의 형태를 취할 수 있다. 따라서, 컴퓨터 관독가능한 매체의 통상적인 형태는 예를 들면, 플로피 디스크, 플렉시블 디스크, 하드 디스크, 자기 테이프, 임의의 다른 자기 매체, CD-ROM, DVD 또는 DVD-ROM, 임의의 다른 광학 매체, 펀치 카드 페이퍼 테이프, 홀의 패턴을 갖는 임의의 다른 물리적 저장 매체, RAM, ROM, PROM 및 EPROM, FLASH-EPROM, 임의의 다른 메모리 칩 또는 카트리지, 캐리어 웨이브 전송 데이터 또는 명령, 이러한 캐리어 웨이브를 전송하는 케이블 또는 링크, 또는 컴퓨터가 프로그래밍 코드 및/또는 데이터를 관독할 수 있는 임의의 다른 매체를 포함한다. 다수의 이들 형태의 컴퓨터 관독가능한 매체는 실행을 위한 프로세서에 하나 이상의 명령의 하나 이상의 시퀀스를 전달하는데 관여될 수 있다.

[0106] 본원의 컴퓨터 실행가능한 코드는 서버, PC, 또는 스마트폰 또는 태블릿과 같은 모바일 디바이스를 비롯하여 프로세서를 포함할 수 있는 임의의 적절한 장치에서 실행될 수 있다. 임의의 제어기 또는 컴퓨터는 선택적으로 음극선관("CRT") 디스플레이, 평판 디스플레이(예를 들면, 액티브 매트릭스 액정 디스플레이, 액정 디스플레이 등) 등일 수 있는 모니터를 포함한다. 컴퓨터 회로는 마이크로프로세서, 메모리, 인터페이스 회로 등과 같은 다수의 집적 회로칩을 포함하는 박스 내에 배치되는 경우가 있다. 또한, 박스는 선택적으로 하드 디스크 드라이브, 플로피 디스크 드라이브, 기록가능한 CD-ROM과 같은 고용량 리무버블 드라이브, 및 다른 통상의 주변 소자를 포함한다. 키보드, 마우스, 또는 터치 감지형 스크린과 같은 입력 장치가 선택적으로 사용자로부터의 입력을 위해 제공된다. 컴퓨터는 한 세트의 파라미터 필드에의 유저 입력의 형태, 예를 들면 GUI, 또는 사전 프로그래밍된 명령어, 예를 들면 다양한 다른 특정 동작을 위해 사전 프로그래밍된 명령의 형태로 유저 명령을 수신하기 위한 적절한 소프트웨어를 포함할 수 있다.

[0107] 이하, 본 개시의 예시적인 실시형태를 상세하게 참조할 것이다. 본 개시는 예시적인 실시형태와 관련하여 설명될 것이지만, 본 개시를 이들 실시형태에 한정하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해될 것이다. 반대로, 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 개시의 사상 및 범위 내에 포함될 수 있는 대안, 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0108] 실시예

[0109] 본 개시는 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 한정적인 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참조 문헌 및 공개된 특허 및 특허출원의 내용이 본원에 참조로 포함된다. 당업자는 개시된 구조, 재료, 조성물 및 방법에 대한 변형으로 실시될 수 있고, 이러한 변형은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것을 인식할 것이다.

[0110] **실시예 1: 생물학적 매트릭스 보정 기술을 이용한 경우 및 이용하지 않은 경우의 GEM PAK 카트리지에 의해 측정된 전혈 크레아티닌 샘플 vs. 화학 분석기에 의한 혈장 크레아티닌의 편향 차트**

[0111] 2개의 용액 매트릭스 보정을 이용하여 전혈 임상 샘플의 편향(GEM PAK과 기준 화학 분석기 간에 측정된 크레아티닌의 차이)는 임상 요구사항을 충족하도록 최소화된다.

[0112] 본 연구에서, 각각의 시험 카트리지에는 크레아티닌 측정 시스템과 2개의 외부 보정 용액이 포함되었다. 크레아티닌 측정 시스템은 크레아티닌 센서, 크레아틴 센서, 3개의 교정 용액(CS1, CS2, 및 CS3), 및 2개의 외부 생물학적 매트릭스 보정 용액(BMCS2 및 BMCS3)으로 구성되었다. 전혈 샘플의 크레아틴 및 크레아티닌 농도를 확립하기 위한 2가지 접근은: GEM PAK에 의해 측정된 샘플에 대해 임의의 크레아틴 및 크레아티닌 생물학적 매트릭스 보정을 적용하지 않은 옵션(a); 및 각각의 PAK의 사용 수명 초기에 BMCS2 및 BMCS3을 측정함으로써 확립된 보정 인자에 기초하여 전혈 임상 샘플 중의 크레아틴 및 크레아티닌이 보정된 다음, 사용 수명 전반에 걸쳐 크레아틴 및 크레아티닌 기울기에 보정 인자를 적용한 옵션(b)가 조사되었다. 도 1a는, 크레아티닌에 옵션(a)를 적용함으로써 모든 전혈 임상 샘플의 보고된 크레아티닌의 편향이 허용가능한 임상 사양에 대해 현저하게 음(negative)으로 되었고 다소 흩어져 있음을 나타낸다(청색 다이아몬드의 데이터 포인트 vs. 점선을 참조). 도 1b는, 크레아티닌 알고리즘에 옵션(b)를 적용함으로써 전혈 임상 샘플 중의 보고된 크레아티닌의 음의 편향과 흩어짐 양상이 샘플 범위 전체에 걸쳐 현저하게 감소되어 소망의 임상 사양을 충족한 것을 보여주었다(청색 다이아몬드의 데이터 포인트 vs. 점선을 다시 참조).

[0113] **참조에 의한 포함**

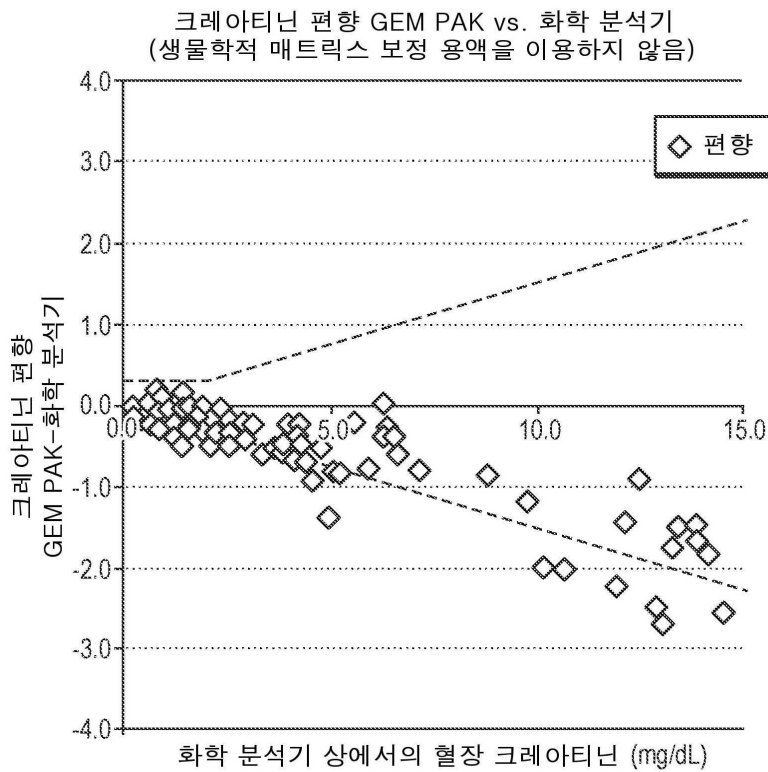
[0114] 본원에 인용 및 참조된 모든 문헌, 및 본원에 인용된 문헌에 있어서 인용 또는 참조된 모든 문헌은 본원에 참조로 포함된 임의의 문헌에 또는 본원에 언급된 임의의 제품에 대한 제조자의 지침, 설명, 제품 사양, 및 제품 시트와 함께, 본원에 참조로 포함되고, 본 발명의 실시예에 채용될 수 있다.

[0115] **등가물**

[0116] 본원에 기재된 상세한 실시예 및 실시형태는 단지 예시적인 목적으로 예로서 제공된 것이며, 본 개시를 한정하는 것으로 간주되어서는 안된다는 것이 이해된다. 이것을 고려하여 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제안될 것이며, 본 출원의 사상 및 범위 내에 포함되며, 또한 첨부된 청구범위의 범위 내에서 고려된다. 본 개시의 시스템, 방법 및 프로세스와 관련된 추가의 유리한 특징 및 기능은 첨부된 청구범위로부터 명백해질 것이다. 또한, 당업자는 본원에 기재된 본 개시의 특정 실시형태에 대한 다수의 등가물을 일상적 실험만을 사용하여 인식하거나, 또는 확인할 수 있다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1a



도면1b

