(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0027013
(43) 공개일자 2023년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/145 (2006.01) *A61B 5/1486* (2006.01)
G01N 27/327 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/14532 (2013.01)
A61B 5/14865 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7043052
(22) 출원일자(국제) 2021년06월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월07일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/066854
(87) 국제공개번호 WO 2021/259865
국제공개일자 2021년12월30일
(30) 우선권주장
20181542.0 2020년06월23일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
호흐무트 게르노트
독일 68305 만하임 잔트호퍼 슈트라쎄 116 로셰 다이어비티즈 케어 게엠베하 씨/오
슈텍 알렉산더
독일 68305 만하임 잔트호퍼 슈트라쎄 116 로셰 다이어비티즈 케어 게엠베하 씨/오
슬리오츠베르크 키릴로
독일 68305 만하임 잔트호퍼 슈트라쎄 116 로셰 다이어비티즈 케어 게엠베하 씨/오
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **분석물 센서 및 분석물 센서를 생성하기 위한 방법**

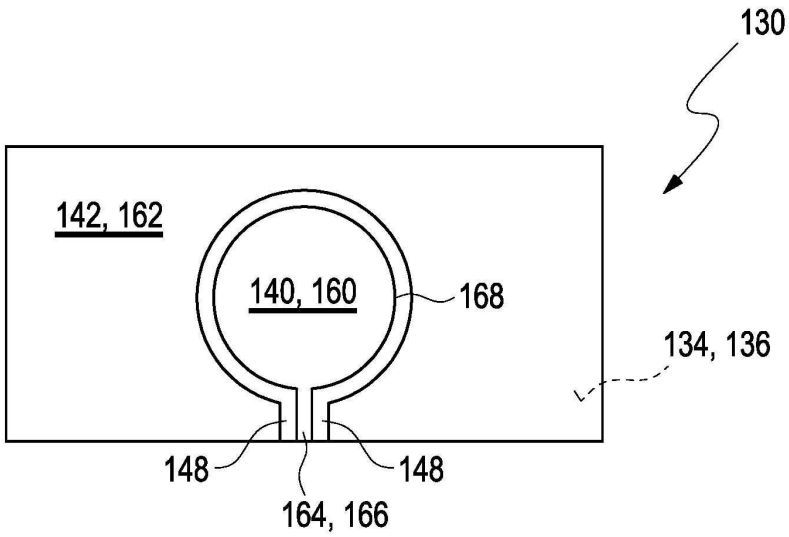
(57) 요 약

체액(132) 내 분석물 농도를 결정하기 위한 분석물 센서(130) 및 상기 분석물 센서(130)를 생성하기 위한 방법이 개시된다. 상기 분석물 센서(130)는

제1 표면(136)을 갖는 기판(134) - 상기 제1 표면(136)은 분석물을 포함하는 체액(132)을 향하도록 구성됨 - ,

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도2b



작업 전극(140),

간섭 전극(142), 및

상대 전극(146), 기준 전극 및 상대/기준 전극으로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가 전극(144)을 포함하고,

상기 작업 전극(140) 및 상기 간섭 전극(142) 각각은 전도성 물질(212)의 층(210)을 포함하고, 상기 작업 전극(140)은 적어도 하나의 효소를 더 포함하는 반면에, 간섭 전극(142)에는 효소가 없으며, 상기 간섭 전극(142) 및 상기 작업 전극(140)은 기판(134)의 제1 표면(136) 상에 인접하게 위치하는 전기적으로 분리된 층들이다.

분석물 센서(130)는 간섭물질이 체액(132)에 포함될 수 있더라도 분석물 농도의 정밀한 결정을 가능하게 한다.

(52) CPC특허분류
G01N 27/3277 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

체액(132) 내 분석물 농도를 결정하기 위한 분석물 센서(130)로서, 상기 분석물 센서는 분석물을 연속으로 모니터링하기 위한 완전 또는 부분 이식형 분석물 센서이며,

- 제1 표면(136)을 갖는 기판(134) — 상기 제1 표면(136)은 분석물을 포함하는 체액(132)을 향하도록 구성됨 — ,

- 작업 전극(140),

- 간섭 전극(142), 및

- 상대 전극(146), 기준 전극 및 상대/기준 전극으로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가 전극(144)을 포함하고,

작업 전극(140) 및 간섭 전극(142) 각각은 전도성 물질(212)의 층(210)을 포함하고, 상기 작업 전극(140)은 적어도 하나의 효소를 더 포함하는 반면에, 간섭 전극(142)에는 효소가 없으며, 상기 간섭 전극(142) 및 상기 작업 전극(140)은 기판(134)의 제1 표면(136) 상에 인접하게 위치하는 전기적으로 분리된 층들인, 분석물 센서(130).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 작업 전극(140)은 제1 표면(136)의 제1 부분(160)을 차지하고 상기 간섭 전극(142)은 제1 표면(136)의 제2 부분(162)을 차지하며, 제2 부분(162)은 제1 부분(160)을 적어도 부분적으로 감싸는, 분석물 센서(130).

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 기판(134)은 제2 표면(138)을 더 가지며, 상기 제2 표면(138)은 기판(134)의 제1 표면(136)과 반대 방향을 향하고, 적어도 하나의 추가 전극(144)은 기판(134)의 제2 표면(138) 상에 위치하는, 분석물 센서(130).

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

- 상기 작업 전극(140)을 적어도 덮는 확산 제한 막(170)을 더 포함하는, 분석물 센서(130).

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 확산 제한 막(170)은 상기 작업 전극(140) 및 상기 간섭 전극(142) 모두를 덮는, 분석물 센서(130).

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 확산 제한 막(170)의 두께(172)는 작업 전극(140)의 지름(174)을 초과하는, 분석물 센서(130).

청구항 7

제6항에 있어서, 확산 제한 막(140)의 두께(172)는 20㎛ 내지 50㎛인, 분석물 센서(130).

청구항 8

제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작업 전극(140) 및 상기 간섭 전극(142)의 전기적으로 분리된 층들은 거리(148)만큼 서로 분리되어 있고, 상기 거리(148)는 확산 제한 막(170)의 두께의 0.5 내지 2.0인, 분

석물 센서(130).

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간섭 전극(142)은 작업 전극(140)에 인가되는 것과 동일한 전위로 동작 가능한, 분석물 센서(130).

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 분석물은 포도당을 포함하고, 상기 효소는 포도당 산화효소 또는 포도당 탈수소효소 중 적어도 하나인, 분석물 센서(130).

청구항 11

분석물 센서(130), 특히, 청구항 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따르는 분석물 센서(130)를 생성하기 위한 방법으로서, 상기 분석물 센서(130)는 체액(132) 내 분석물 농도를 결정하도록 구성되며, 상기 분석물 센서는 분석물을 연속으로 모니터링하기 위한 완전 또는 부분 이식형 분석물 센서이며, 상기 방법은

a) 두 개의 전기적으로 분리된 층이 제1 표면(136)의 제1 부분(160) 및 상기 제1 표면(136)의 제2 부분(162)에서 획득되도록 하는 방식으로, 전도성 물질(21)의 층(210)을 기판(134)의 제1 표면(136)에 도포하는 단계 – 상기 제1 표면(136)은 분석물을 포함하는 체액(132)을 향하도록 구성됨 – ,

b) 작업 전극(140)이 효소를 포함하는 조성물(222)에 의해 덮이는 제1 부분(160) 상에 형성되고 간섭 전극(142)이 효소를 포함하는 조성물(222)이 없는 제2 부분(162) 상에 형성되도록 하는 방식으로, 효소를 포함하는 조성물(222)의 층(220)을 전도성 물질(212) 상으로 더 도포하는 단계,

c) 상대 전극(146), 기준 전극 및 상대/기준 전극으로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가 전극(144)을 기판(134) 상에 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 단계 a)는

상기 제1 부분(160) 및 상기 제2 부분(162)이 서로 전기적으로 분리되도록 하는 방식으로, 전도성 물질(212)의 제1 개별 층(214)을 제1 부분(160) 상으로 그리고 전도성 물질(212)의 제2 개별 층(216)을 제2 부분(162) 상으로 도포하는 단계, 또는

상기 전도성 물질(212)의 층(210)을 제1 표면(136) 상으로 도포하고 상기 제1 부분(160)과 제2 부분(162) 사이의 전도성 물질(212)을 제거하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 단계 b)는

제2 부분(162) 상의 전도성 물질(212)에 효소를 포함하는 조성물(222)이 없게 유지되도록 하는 방식으로, 효소를 포함하는 조성물(222)의 층(220)을 제1 부분(160) 상의 전도성 물질(212) 상으로 더 도포하는 단계, 또는

효소를 포함하는 조성물(222)의 층(220)을 전도성 물질(212) 상으로 더 도포한 후 상기 제2 부분(162)으로부터 효소를 포함하는 조성물(222)을 제거하고 효소를 포함하는 조성물(222)을 제1 부분(160) 상에 유지하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 c)는 전도성 물질(212)의 제2 층(224)을 기판(134)의 제2 표면(138)으로 도포하는 단계를 포함하며, 상기 제2 표면(138)은 상기 기판(134)의 제1 표면(136)의 반대 방향을 향하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 체액 내 분석물 농도를 결정하기 위한 분석물 센서 및 분석물 센서를 생성하기 위한 방법과 관련된다. 분석물 센서는, 주로, 체액 내 분석물 농도, 특히, 체액 내 포도당 레벨 또는 하나 이상의 다른 분석물의 농도의 장기 모니터링을 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 가정 간호 및 병원과 같은 전문 간호 분야 모두에 적용될 수 있다. 그러나, 그 밖의 다른 분야에도 적용 가능하다.

배 경 기 술

[0002] 특정 신체 기능을 모니터링하는 것, 더 구체적으로, 특정 분석물의 하나 이상의 농도를 모니터링하는 것이 다양한 질병의 예방 및 치료에서 중요한 역할을 한다. 추가 가능한 적용예를 제한하지 않고, 본 발명은 간질액에서의 포도당 모니터링을 참조하여 이하에서 기재된다. 그러나, 본 발명은 다른 유형의 분석물에도 적용될 수 있다. 포도당 모니터링은, 특히, 광학 측정외에 전기화학적 분석물 센서를 이용함으로써 수행될 수 있다. 체액 내 포도당을 측정하기 위한 전기화학적 분석물 센서의 예가 US 5,413,690 A, US 5,762,770 A, US 5,798,031 A, US 6,129,823 A 또는 US 2005/0013731 A1에 공지되어 있다.

[0003] 사용자, 즉, 사람이나 동물로부터 체액 샘플을 표적 방식으로 채취하여 분석물 농도와 관련하여 검사하는 "스팟 측정" 외에도 연속 측정이 점점 더 많이 확립되고 있다. 따라서 최근에는 간질 조직 내 포도당을 연속 측정하는 것, 즉, "연속 포도당 모니터링(continuous glucose monitoring)", 약칭하여 "CGM"이 당뇨병 상태의 관리, 모니터링 및 통제를 위한 또 다른 중요한 방법으로 확립되었다. 여기서, 액티브 센서 영역은 일반적으로 간질 조직에 배열된 측정 부위에 직접 적용되며, 예를 들어 효소, 특히 포도당 산화효소(GOD: glucose oxidase) 및/또는 포도당 탈수소효소(GDH: glucose dehydrogenase)를 이용함으로써, 포도당을 전기적으로 대전된 개체로 변화할 수 있다. 결과적으로, 검출 가능한 전하는 포도당 농도와 관련될 수 있고, 따라서 측정 변수로 사용될 수 있다. US 6,360,888 B1 또는 US 2008/ 0242962 A1에 예시가 기재되어 있다.

[0004] 일반적으로 현재의 연속 모니터링 시스템은 경피 시스템 또는 피하 시스템이다. 따라서, 분석물 센서 또는 분석물 센서의 적어도 측정 부분이 사용자의 피부 아래에 배열될 수 있다. 그러나 "패치(patch)"라고도 지칭될 수 있는 시스템의 평가 및 제어 부분은 일반적으로 사용자의 신체 외부에 위치할 수 있다. 여기서, 분석물 센서는 일반적으로 US 6,360,888 B1에 기재된 예시적인 방식으로 삽입 기구를 사용하여 적용된다. 그러나 그 밖의 다른 유형의 삽입 기구도 알려져 있다. 또한, 일반적으로 신체 조직 외부에 위치할 수 있고 분석물 센서와 통신해야 하는 제어 부품이 필요할 수 있다. 일반적으로, 통신은 분석물 센서와 제어 부품 사이에 적어도 하나의 전기적 컨택트를 제공함으로써 확립되되, 컨택트는 영구적인 전기적 컨택트 또는 해제 가능한 전기적 컨택트일 수 있다. 적절한 스프링 컨택트에 의한 것과 같은 전기적 컨택트를 제공하기 위한 다른 기술이 일반적으로 알려져 있으며 적용될 수도 있다.

[0005] 연속 포도당 측정 시스템에서, 적어도 작업 전극 및 상대 전극을 갖는 전기화학적 셀을 포함하는 분석물 센서를 채용함으로써 분석 포도당의 농도가 결정될 수 있다. 적어도 하나의 추가 전극, 특히 적어도 하나의 기준 전극이 또한 실현가능할 수 있다. 분석물 센서가 단 두 개의 전극만 갖는 경우, 일반적으로 적어도 하나의 작업 전극 및 결합된 상대/기준 전극을 포함한다. 작업 전극은 생체 인식 성분, 구체적으로 체액 내 분석물의 산화를 지원하도록 구성된 산화환원 활성 효소 보조 인자를 갖는 효소를 포함하는 시약 층을 가질 수 있다. 포도당 산화를 촉매하는 동안, 효소의 전기화학적 환원이 발생한다. 일부 분석물 센서에서, 산소는 효소에 의해 화학양론적 양으로 효소의 활성 중심에서 멀리 확산되는 과산화수소로 환원되는 전자 수용체 역할을 하며, 과산화수소 산화에 충분한 전위에서 분극되는 작업 전극의 표면에서 산화된다. 포도당 농도만이 전류를 제한하는 분석물 센서에서, 흐르는 양극 전류가 과산화수소의 양에 대응하고, 이는 차례로 산화된 포도당의 양에 비례한다. 작업 전극에 적용되는 일반적인 작업 전위는 분석물 센서가 전극 물질에 따라 상당히 넓은 범위에 걸쳐 변할 수 있는 방식으로 선택된다. 예를 들어, 작업 전극의 표면 상의 백금을 사용하는 것이 대략 600 mV 대 Ag/AgCl 100mM Cl^- 기준 전극을 필요로 한다. MnO_2를 사용하면 동일한 유형의 기준 전극에 비해 작업 전위를 최대 350 mV까지 낮출 수 있다.

[0006] 그러나, 체액은 유사한 방식으로, 특히 그러한 높은 작업 전위에 의해 산화될 수 있는 추가 산화환원 활성 물질을 더 포함할 수 있으며, 따라서 추가 전류로 검출될 수 있는 추가 전자를 생성할 수 있으며, "배경 전류" 또는 "제로 전류"라는 용어로 표시된다. 일반적으로, 체액에 존재할 수 있고 따라서 이러한 유형의 측정에 영향을 미칠 수 있는 추가 산화환원 활성 물질은 일반적으로 "간섭물질"로 표시된다. 첫 번째 관점에서, 제1 유형의 간섭

물질은 산화환원 매개체와 동일한 방식으로 거동할 수 있으며, 따라서 작업 전극에서 직접 산화될 수 있고, 이에 따라 추가 전류를 제공하여 과대평가된 분석물 농도를 초래할 수 있다. 두 번째 관점에서, 제1 유형의 간섭물질 또는 제2 유형의 간섭물질이 포도당 반응의 경우에 존재하는 중간 생성물, 가령, 과산화수소(H_2O_2)와 반응할 수 있으며, 이에 의해, 체액 내 중간 생성물의 농도가 감소할 수 있으며, 이에 따라 분석물 센서의 감도가 감소하여, 분석물 농도가 과소 평가될 수 있다.

[0007] 체액 내 하나 이상의 간섭물질이 존재하면, 포도당 센서의 추가 전류로 인해 알 수 없는 크기의 측정 에러가 발생할 수 있다. 예를 들어, 일부 종류의 분석물 센서에서, 특히 측정 시퀀스의 시작부분에서 큰 측정 에러가 발생할 수 있다. 공장-교정된 분석물 센서의 전체 작동 중에 유사한 결과가 발생할 수 있으며, 여기서 고정된 값은 일반적으로 배경 전류에 대해 제공된다. 따라서, 배경 전류의 변경이 측정 에러를 쉽게 발생시킬 수 있다.

[0008] 지금까지, 체액에 포함된 간섭물질이 분석물 센서에 미치는 영향을 감소시킬 수 있는 많은 기술 솔루션이 제공되었다.

[0009] 우선, 확산 제한 막, 즉, 분석물에 선택적이고 동시에 간섭물질에 대한 장벽 효과를 제공하는 막을 채용하는 것이 제안되었다. 따라서, 간섭물질 막은 분석물만이 분석물 센서 또는 적어도 이의 분석물 검출 유닛에 도달할 수 있는 방식으로 분석물과 간섭물질을 구별할 수 있다. 대부분의 알려진 간섭물질 막은 음이온성 간섭물질의 정전기적 반발을 얻도록 의도된 음이온 기를 포함하기 때문에 일반적으로 모든 간섭물질의 효과를 완전히 억제하는 것은 불가능하다.

[0010] 특히, 과산화수소와 같은 작은 분자는 투과할 수 있지만 대부분의 간섭물질과 포도당을 포함한 큰 분자는 투과할 수 없는 전극의 표면 상에 반투과성 층을 도포하는 것이 제안되었다. 이 층의 상부 상에 보통의 효소 층 및 포도당 확산 제한 막이 배치된다. 그 결과, 간섭물질은 효소 층에 도달할 수 있지만 반투과성 층은 투과하지 못하여 전극 표면에 도달할 수 없다. 결과적으로 전극 표면에서 간섭물질의 직접적인 산화는 비활성화되지만 간섭물질과 중간 생성물의 반응은 여전히 발생할 수 있다.

[0011] 유사하게, 특히 용존 산소에 의해 간섭을 받을 수 있는 분석물 센서의 경우 간섭물질을 제거하기 위해 분석물 센서의 상부에 간섭물질 제거 층을 도포하는 것이 제안되었다. 따라서, 포도당 산화효소 또는 피라노스 산화효소의 층이 분석물 층의 상부 상에 고정된다. 포도당 또는 피라노스가 아닌 분석물의 검출 동안, 포도당 산화효소 및/또는 피라노스 산화효소가 산소를 소비하게 하기 위해 포도당 및/또는 피라노스의 일부가 추가된다.

[0012] 또한, 낮은 작업 전위를 포함하는 산화환원 매개체를 제공하는 것이 제안되었다. 따라서, 산화환원 매개체가 산화될 수 있는 전위의 값은 체액 내 알려진 간섭물질의 산화 과정이 일어나는 전위의 값보다 낮다. 그러나 이러한 유형의 수정은 일반적으로 분석물 센서의 작동에 대한 적응된 개념을 필요로 하므로 일반적으로 기존 분석물 센서에는 적용할 수 없다. 또한, 한편으로는 장기간 안정하고, 무독성이며, 불용성인 특성을 포함하고 다른 한편으로는 원하는 낮은 작업 전위를 보이는 산화환원 매개체는 소수만이 이용 가능하다.

[0013] 또한, 분석물 센서에 미치는 체액에 포함된 간섭물질의 영향을 결정하는 것이 제안되었다. 이와 관련하여, 간섭물질의 존재 및/또는 양을 공제할 수 있도록 인가된 전위에 대한 분석물 센서의 전류 의존성을 관찰하는 방법과 관련된 아이디어가 제안되었다. 그러나 알려진 방법은 모호한 결과를 제공하는 경향이 있으며 일반적으로 두 종류 이상의 간섭물질이 존재할 수 있는 경우에는 적용할 수 없다.

[0014] 특히, 분석물 전극과 상대/보조 전극 사이의 전압을 역 극성으로 인가하여 보정용 전류 신호를 생성함으로써 간섭 신호를 제거하는 것이 가능할 수 있다. 특히, WO 2017/157894 A1는 바이오센서에서의 간섭물질 기여도를 검출하기 위한 방법을 개시하며, 바이오센서는 제1 전극, 제2 전극, 및 제3 전극을 가지며, 제1 전극 및 제2 전극은 막으로 덮이며, 제1 전극은 효소를 더 포함하거나 제1 전극은 효소 층으로 덮이며, 제1 전극, 제2 전극, 및 제3 전극은 전위차계를 통해 연결되고, 정상 작동 모드에서, 제1 전극이 산화 프로세스를 허용하고 제3 전극이 환원 프로세스를 허용하는 방식으로, 전위차계를 통해 전위차가 제1 전극과 제2 전극 사이에 인가되며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0015] - 정상 작동 모드에서 간섭물질 검출 모드로 스위칭하는 단계 – 간섭물질 검출 모드에서, 제1 전극과 제2 전극 간 전위차가 제3 전극이 산화 프로세스를 허용하는 방식으로 제한된 시간 동안 변경됨 – ,

[0016] - 제3 전극의 전류-전압 특성을 측정하는 단계, 및

[0017] - 제3 전극의 전류-전압 특성을 평가함으로써 바이오센서에서의 간섭물질 기여도를 결정하는 단계.

[0018] 그러나 이러한 유형의 보상은 작업 전극이 역전압에 의해 가역적 또는 비가역적으로 손상될 수 있는 분석물 센서에는 적용될 수 없다. 예를 들어, 과산화수소 산화를 위한 촉매로서 사용될 수 있는 MnO_2 양극은 역분극되는 동안 다른 망간 종으로 환원될 수 있다. 결과적인 망간 종이 가용성인 경우 작업 전극이 열화될 수 있다. 환원된 망간 종이 작업 전극에 남아 있고 정상 작업 모드로 극성을 다시 전환할 때 다시 산화되는 경우, 새로운 종류의 산화된 망간은 이전과 상이할 수 있으므로 다른 전기 촉매 특성을 갖게 되고 따라서 분석물 센서의 센서 기능이 부적절하다. 마지막으로, 이러한 종류의 분석물 센서는 적절한 신호를 전달하기 위해 다시 정상 상태에 도달하는 데 오랜 시간이 필요할 수 있다. 또한, 작업 전극 위의 확산 제한 막이 이 방법의 적용을 방해할 수 있다.

[0019] 또 다른 대안으로서, 간섭 전극, 특히, 효소가 없는 추가 작업 전극을 제공하는 것이 유망할 수 있다. 결과적으로, 간섭물질, 즉, 체액 내의 다른 산화 환원 활성 물질만이 추가 작업 전극과 반응할 수 있다. 이를 위해, 추가 작업 전극은 동일한 설정을 포함할 수 있고 제1 작업 전극과 동일한 작업 전위에서 작동될 수 있다. 작업 전극과 간섭 전극의 기하학적 구조가 동일하면 간섭 전극이 제공하는 신호의 단순한 삭제가 가능함으로써, 분석물에 대응하는 보정된 신호가 획득될 수 있다. 따라서, 간섭 전극을 사용함으로써, 작업 전극에서 간섭물질의 영향을 결정할 수 있지만, 앞서 설명한 바와 같이 중간 생성물과 간섭물질의 반응은 이러한 방식으로 결정될 수 없다.

[0020] WO 2000/078992 A2는 간섭물질을 제거하기 위한 간섭 전극 및 분석물 농도를 측정하기 위한 작업 전극을 포함하는 생체내(*in vivo*) 전기화학 센서를 개시하고 있다. 두 개의 전극이 간섭 전극이 작업 전극으로의 체액의 확산 경로 내에 위치하는 방식으로 서로 앞뒤로 배열된다. 따라서 체액은 먼저 간섭 전극과 접촉하여 간섭물질을 제거할 수 있다. 그 후, 체액은 본질적으로 간섭물질 없이 분석물 농도를 측정하기 위해 두 번째 전극과 접촉한다. 그러나, 이러한 종류의 분석물 센서의 구성은 확산 경로의 정밀한 설계가 요구되기 때문에 비용이 많이 든다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0021] 따라서 본 발명의 목적은, 공지된 분석물 센서 및 관련 방법의 단점을 적어도 부분적으로 피하고 앞서 언급된 과제를 적어도 부분적으로 해결하는, 체액 내 분석물 농도를 결정하기 위한 분석물 센서 및 상기 분석물 센서를 생성하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

[0022] 간섭물질이 체액에 포함될 수 있더라도, 분석물 센서가 포도당 농도의 정밀한 결정을 가능하게 할 수 있고, 정확한 포도당 농도를 얻기 위해 추가 계산 단계가 필요하지 않을 수 있는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 분석물 센서가 간단한 설정을 포함할 수 있고, 더 비용 효율적인 것이 바람직할 수 있다.

[0023] 분석물 센서는, 첫째로, 산화환원 매개체로서 동일한 방식으로 행동하고 따라서 작업 전극에서 직접 산화되어 추가 전류를 제공함으로써 과다 평가된 분석물 농도를 초래하는 간섭물질의 농도를 감소시킬 수 있고, 둘째로, 중간 생성물과 반응할 수 있어서 중간 생성물의 농도를 감소시키고, 따라서 분석물 센서의 감도를 완화시킴으로써 과소 평가된 분석물 농도를 초래하는 간섭물질의 농도를 감소시킬 수 있는 것이 바람직하다.

과제의 해결 수단

[0024] 이 문제는 체액 내 분석물 농도를 결정하기 위한 분석물 센서 및 독립항의 특징을 갖는 분석물 센서를 생성하기 위한 방법에 의해 해결된다. 독립적인 방식으로 또는 임의의 무작위 조합으로 구현될 수 있는 본 발명의 실시예는 종속항 및 명세서 전체에 걸쳐 개시되어 있다.

[0025] 본 발명의 제1 양태에서, 체액 내 분석물 농도를 결정하기 위한 분석물 센서가 개시되며, 분석물 센서는:

[0026] - 제1 표면을 갖는 기판 – 상기 제1 표면은 분석물을 포함하는 체액을 향하도록 구성됨 – ,

[0027] - 작업 전극,

[0028] - 간섭 전극, 및

[0029] - 상대 전극, 기준 전극 및 상대/기준 전극으로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가 전극을 포함하고,

[0030] 작업 전극 및 간섭 전극 각각은 전도성 물질의 층을 포함하고, 상기 작업 전극은 적어도 하나의 효소를 더 포함

하는 반면에, 간섭 전극에는 효소가 없으며, 상기 간섭 전극 및 상기 작업 전극은 기판의 제1 표면 상에 인접하게 위치하는 전기적으로 분리된 층들이다.

[0031] 따라서, 본 명세서에 사용된 분석물 센서는 간섭 전극을 사용하여 간섭물질의 존재에 의해 크게 방해 받지 않는 분석물 신호를 얻기 위해 작업 전극에 의해 제공되는 신호로부터 빼지기 위한 간섭 신호를 전달할 뿐만 아니라 작업 전극에서의 간섭물질의 농도를 상당히 감소시키거나 능동적으로 제거할 수 있다. 따라서 아래에 더 자세히 설명된 바와 같이, 분석물 센서는, 첫째로, 다른 경우라면 작업 전극에서 직접 산화될 수 있는 간섭물질의 농도를 감소시키거나 제거하고, 둘째로, 다른 경우라면 중간 생성물과 반응할 수 있는 간섭물질의 농도를 줄이거나 제거할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 것처럼 분석물 센서를 적용함으로써, 분석물 농도가 정확하게 결정될 수 있다.

[0032] 본 명세서서 사용될 때, "분석물 센서"라는 용어는 적어도 하나의 의학적 분석을 실시하도록 구성된 임의의 장치를 지칭한다. 이를 위해, 분석물 센서는 적어도 하나의 진단 목적을 수행하도록 구성된 임의의 장치일 수 있으며, 구체적으로 적어도 하나의 의학적 분석을 수행하기 위한 적어도 하나의 분석물 센서를 포함한다. 분석물 센서는, 구체적으로, 예를 들어 의학적 분석을 수행하기 위한 것과 같이 하나 이상의 진단 목적을 수행하기 위해 서로 상호작용할 수 있는 둘 이상의 구성요소의 조립체를 포함할 수 있다. 구체적으로, 둘 이상의 구성요소는 체액 내 적어도 하나의 분석물의 적어도 하나의 검출을 수행할 수 있거나 및/또는 체액 내 적어도 하나의 분석물의 적어도 하나의 검출에 기여할 수 있다. 일반적으로, 분석물 센서는 또한 센서 조립체, 센서 시스템, 센서 키트 또는 센서 장치 중 적어도 하나의 일부일 수 있다. 또한, 분석물 센서는 평가 장치, 가령, 전자 유닛에 연결 가능할 수 있다.

[0033] 분석물 센서는 피하 조직 내 체액, 특히 간질액 내 분석물의 검출을 수행하도록 구성될 수 있는 완전히 또는 부분적으로 이식될 수 있는 분석물 센서일 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때 용어 "이식형 분석물 센서" 또는 "경피적 분석물 센서"는 환자 또는 사용자의 신체 조직 내에 완전히 또는 적어도 부분적으로 배열되도록 구성된 임의의 분석물 센서를 지칭한다. 이를 위해, 분석물 센서는 삽입 가능한 부분을 포함할 수 있다. 본 명세서에서, "삽입형 부분"이라는 용어는 일반적으로 임의의 신체 조직에 삽입될 수 있도록 구성된 요소의 일부 또는 구성요소를 지칭한다. 본 명세서에서, 분석물 센서는 생적합성 표면, 즉, 적어도 전형적인 사용 기간 동안 사용자, 환자 또는 신체 조직에 해로운 영향을 가능한 미치지 않을 수 있는 표면을 완전히 또는 부분적으로 포함할 수 있다. 이를 위해, 분석물 센서의 삽입형 부분은 생적합성 표면을 가질 수 있다. 예를 들어, 분석물 센서, 특히, 이의 삽입형 부분은 한편으로는, 체액에 대해 또는 적어도 체액에 포함된 분석물에 대해 침투성일 수 있고, 다른 한편으로는 센서 내에 센서 물질, 가령, 하나 이상의 테스트 화학물질을 보유함으로써 이의 신체 조직으로의 이동을 방지할 수 있는 적어도 하나의 생적합성 막, 가령, 적어도 하나의 폴리머 막으로 완전히 또는 부분적으로 덮일 수 있다. 분석물 센서의 다른 부품 또는 구성요소는 신체 조직 외부에 남아 있을 수 있다.

[0034] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 및 "사용자"는 인간 또는 동물이 각각 건강한 상태에 있을 수 있거나 하나 이상의 질병으로 고통받을 수 있다는 사실과 무관하게 인간 또는 동물을 지칭한다. 예를 들어, 환자 또는 사용자는 당뇨병을 앓고 있는 인간 또는 동물일 수 있다. 그러나, 추가로 또는 대안으로, 본 발명은 다른 유형의 사용자 또는 환자 또는 질병에 적용될 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 또한 사용될 때, 용어 "체액"은 일반적으로 사용자 또는 환자의 신체 또는 신체 조직에 일반적으로 존재하고/존재하거나 사용자 또는 환자의 신체에 의해 생성될 수 있는 유체, 특히 액체를 지칭한다. 본 명세서에서, 체액은 특히 간질액일 수 있다. 그러나, 추가로 또는 대안으로, 하나 이상의 다른 유형의 체액, 가령, 혈액, 타액, 눈물액, 소변 또는 그 밖의 다른 체액이 사용될 수 있다. 적어도 하나의 분석물의 검출 동안, 체액은 신체 또는 신체 조직 내에 존재할 수 있다. 따라서, 분석물 센서는 구체적으로 신체 조직 내의 적어도 하나의 분석물을 검출하도록 구성될 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 추가로 사용될 때 용어 "분석물"은 체액에 존재하는 임의의 요소, 성분 또는 화합물을 지칭하며, 여기서 분석물의 존재 및/또는 농도는 사용자, 환자, 또는 의료진, 가령, 의사에게 흥미있을 수 있다. 특히, 분석물은 사용자 또는 환자의 대사에 참여할 수 있는 적어도 하나의 임의의 화학 물질 또는 화학적 화합물, 가령, 적어도 하나의 대사산물이거나 이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 분석물은 포도당, 콜레스테롤, 트리글리세리드, 및 락테이트로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다. 그러나 추가로 또는 대안으로, 다른 유형의 분석물이 사용되거나 및/또는 분석물의 임의의 조합이 결정될 수 있다. 적어도 하나의 분석물의 검출은 특히, 분석물-특정적 검출일 수 있다. 추가의 가능한 적용을 제한하지 않고 본 발명은 특히 간질액에서의 포도당의 모니터링과 관련하여 다음에서 기재된다.

[0037] 분석물 외에, 체액은 체액에 존재할 수 있는 추가 물질을 포함할 수 있으며, 따라서 체액에서 분석물의 검출에 영향을 미칠 수 있다. 체액 내 이러한 종류의 추가 물질은 일반적으로 "간섭성 물질" 또는 "간섭물질"로 명명된다. 이와 관련하여 "내인성 간섭물질"과 "외인성 간섭물질"을 구분할 수 있다. 내인성 간섭물질은 일반적으로 체내에서 자연적으로 생성되는 것으로 간주되는 추가 물질을 의미하는 반면, 외인성 간섭물질은 일반적으로 체외에서 체액으로 공급된 후에 체내에만 존재하는 추가 물질을 의미한다. 특히, 내인성 간섭물질은 특히 요산 또는 시스테인을 포함할 수 있고, 외인성 간섭물질은 특히 의약품 및 약물, 가령, 아스코르브산, 아세틸살리실산 또는 아세트아미노펜을 포함할 수 있다. 또한, 다음 물질 중 하나 이상은 상황에 따라 간섭물질, 물질, 가령, 전기적 활성 산, 아민 또는 설프히드릴 기, 요소, 과산화물, 아미노산, 아미노산 전구체 또는 파괴 생성물, 산화질소(NO), NO 공여체, NO 전구체, 빌리루빈, 크레아티닌, 도파민, 에페드린, 이부프로펜, L-도파, 메틸 도파, 살리실산, 테트라사이클린, 톨라자미드, 세포 대사 동안 생성된 전기 활성 종, 및/또는 상처 치유 및 신체 pH 변화 동안 발생할 수 있는 전기 활성 종과의 화합물 중 하나로서 간주될 수 있다. 그러나 본 명세서에서 언급되지 않은 다른 종류의 물질도 간섭물질 중 하나로 작용할 수 있다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 분석물 센서는 전기화학적 센서이다. 본 명세서에 사용될 때, 용어 "전기화학적 센서"는 물질의 전기화학적 검출 가능한 속성, 가령, 전기화학적 검출 반응의 검출에 적합한 센서를 지칭한다. 예로서, 전기화학적 검출 반응은 하나 이상의 전극 전위를 적용하고 비교함으로써 검출될 수 있다. 특히, 전기화학적 센서는 전기화학적 검출 반응의 존재 및/또는 범위를 직접 또는 간접적으로 나타낼 수 있는 적어도 하나의 전기 센서 신호, 가령, 적어도 하나의 전류 신호 및/또는 적어도 하나의 전압 신호를 생성하도록 구성될 수 있다. 측정은 정성적 및/또는 정량적 측정일 수 있다. 또한, 그 밖의 다른 실시예가 가능하다.

[0039] 이를 위해, 본 명세서에서 사용되는 전기화학적 센서는 전기화학적 셀 형태로 배열되어 적어도 한 쌍의 전극을 사용한다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "전극"은 직접적으로 또는 적어도 하나의 반투과성 막 또는 층을 통해 체액과 접촉하도록 구성된 테스트 요소의 개체를 지칭한다. 각각의 전극은 전극의 적어도 표면에서 전기화학적 반응이 일어날 수 있는 방식으로 구현될 수 있다. 특히, 전극은 산화 프로세스 및/또는 환원 프로세스가 전극의 선택된 표면에서 일어날 수 있는 방식으로 구현될 수 있다. 일반적으로, 용어 "산화 프로세스"는 제1 물질, 가령, 원자, 이온 또는 분자로부터 전자가 방출되어 산화되는 제1 화학 또는 생화학 반응을 지칭한다. 추가 물질이 방출된 전자를 수용할 수 있도록 하는 추가 화학 또는 생화학 반응은 일반적으로 "환원 프로세스"이라는 용어로 명명된다. 함께, 제1 반응과 추가 반응은 "산화환원 반응"으로 명명될 수도 있다. 그 결과, 이동 전하와 관련된 전류가 이에 의해 생성될 수 있다. 여기서, 산화환원 반응의 상세한 과정은 전위의 인가에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0040] 또한, 전극은 전도성 물질을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "전도성 물질"은 물질을 통해 전류를 전도하도록 지정된 물질을 지칭한다. 이를 위해, 특히 물질 내에서 전류에 의해 운반되는 전기 에너지의 소산을 피하기 위해, 낮은 전기 저항을 갖는 고전도성 물질이 사용될 수 있다. 이때, 전도성 물질은 귀금속, 특히 금 또는 백금, 또는 탄소 물질로부터 선택될 수 있지만, 다른 종류의 전도성 물질도 또한 가능하다.

[0041] 본 명세서에서 또한 사용될 때, "결정함"라는 용어는 특히 적어도 하나의 측정 신호를 평가함으로써 획득될 수 있는 적어도 하나의 대표적 결과, 가령, 복수의 대표적 결과를 생성하는 프로세스와 관련되며, 용어 "평가함"은 적어도 하나의 측정 신호를 디스플레이하고 그로부터 적어도 하나의 대표적 결과를 도출하기 위한 방법의 적용을 지칭할 수 있다. 여기서, "측정 신호"라는 용어는 측정의 결과를 특징짓는 적어도 하나의 신호를 말하며, 여기서 적어도 하나의 신호는 구체적으로 적어도 하나의 전자 신호, 가령, 적어도 하나의 전압 신호 및/또는 적어도 하나의 전류 신호이거나 이를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 신호는 적어도 하나의 아날로그 신호일 수 있거나 이를 포함 및/또는 적어도 하나의 디지털 신호일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 특히, 전기 시스템에서, 원하는 측정 신호를 기록할 수 있도록 특정 장치에 지정된 신호를 적용해야 할 수 있다. 예를 들어, 전류 신호를 측정하려면 장치에 전압 신호를 인가할 필요가 있으며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

[0042] 본 명세서에서 또한 사용될 때, "모니터링"이라는 용어는 사용자 상호작용 없이 데이터를 지속적으로 획득하고 그로부터 원하는 정보를 도출하는 프로세스를 지칭한다. 이를 위해, 복수의 측정 신호가 생성 및 평가되며, 이로부터 원하는 정보가 결정된다. 여기서, 복수의 측정 신호는 고정 또는 가변 시간 간격 내에, 또는 이의 대안으로 또는 추가로 적어도 하나의 사전 특정된 이벤트의 발생 시에 기록될 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때 분석물 센서는 특히, 하나 이상의 분석물, 특히, 포도당의 연속 모니터링, 가령, 당뇨병 상태를 관리, 모니터링 및 제어하기 위한 것을 위해 구성될 수 있다.

[0043] 따라서 전극과 관련하여, 본 명세서에서 사용되는 분석물 센서는 다음을 포함한다:

[0044] - 전도성 물질의 층 및 효소를 포함하는 작업 전극,

[0045] - 전도성 물질의 층을 또한 포함하지만 효소가 없는 간섭 전극, 및

[0046] - 전도성 물질의 층을 또한 포함할 수 있고 효소도 없는 적어도 하나의 추가 전극.

[0047] 따라서, 작업 전극은 생체인식 성분, 특히 효소를 포함하거나 대안으로 생체인식 성분의 층, 특히 효소 층에 의해 덮이거나 코팅되며, 여기서 생체인식 성분, 특히 효소는 여기서 테스트 화학물로서 역할 하고, 간섭 전극 및 적어도 하나의 추가 전극은 테스트 화학물이 없는 상태로 유지된다. 일반적으로, "테스트 화학물"이라는 용어는 적어도 하나의 분석물의 존재 하에 적어도 하나의 검출가능한 특성을 변화시키도록 구성된 임의의 물질 또는 물질의 조성을 지칭하며, 여기서 검출가능한 특성은 전기화학적으로 검출가능한 특성으로부터 선택된다. 구체적으로, 적어도 하나의 테스트 화학물질은 매우 선택적인 테스트 화학물질일 수 있으며, 이는 분석물이 테스트 요소에 적용된 체액의 샘플에서 존재하는 경우에만 특성을 변경하는 반면, 분석물이 존재하지 않을 수 있는 경우에는 변화가 발생하지 않는다. 여기서, 적어도 하나의 특성의 정도 또는 변화는 분석물의 정량적 검출을 허용하기 위해 체액 내의 분석물의 농도에 의존할 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 사용될 때, 테스트 화학물은 생체인식 성분, 특히 하나 이상의 효소, 특히 포도당 산화효소(GOD) 및/또는 포도당 탈수소효소(GDH), 특히 그 자체로 및/또는 검출기 물질의 다른 성분과 조합하여, 검출될 적어도 하나의 분석물, 특히, 포도당과의 산화 프로세스 또는 환원 프로세스를 수행하도록 구성된다. 추가로 또는 대안으로, 테스트 화학물은 하나 이상의 보조 성분, 예를 들어 하나 이상의 조효소를 포함하거나 및/또는 앞서 언급된 바와 같이 하나 이상의 산화환원 매개체를 포함할 수 있다. 추가로, 테스트 화학물은 하나 이상의 염료를 포함할 수 있으며, 이는 특히 하나 이상의 효소와 상호작용하여 검출될 적어도 하나의 분석물의 존재 시 색상을 변경할 수 있다. 본 명세서에서, 작업 전극은 산화 프로세서를 수행하기에 적합할 수 있다. 마찬가지로, 추가 전극, 특히 상대 전극 또는 기준/상대 전극은 환원 프로세스를 수행하도록 구성될 수 있다. 결과적으로, 분석물 수준, 특히 체액 내 포도당의 농도와 같은 포도당 레벨은 따라서 작업 전극에서의 산화 프로세스에 의해 결정될 수 있다.

[0049] 본 명세서에서 사용될 때 분석물 센서는 기판(substrate)을 추가로 포함한다. 본 명세서에서 또한 사용될 때, 용어 "기판"은 일반적으로 그 위에 또는 그 안에 배치된 하나 이상의 다른 요소를 운반하도록 설계된 임의의 요소를 지칭한다. 특히, 기판은 본 명세서의 다른 곳에서 기재된 바와 같은 방식으로 분석물 센서의 전극을 싣기 위해 본 명세서에서 사용된다. 예를 들어, 기판은 평면 기판, 가령, 구체적으로 자신의 두께를 적어도 2배, 적어도 5배, 적어도 10배, 또는 심지어 적어도 20배 또는 그 이상만큼 초과하는 횡방향 확장을 갖는 기판일 수 있다. 기판은 구체적으로 세장형, 가령, 스트립 형상 및/또는 바 형상을 가질 수 있지만, 다른 종류의 형상도 가능하다. 기판은 특히 원하지 않는 전류를 피하기 위해 적어도 부분적으로, 구체적으로 완전히, 전기 절연 물질을 포함할 수 있다.

[0050] 본 명세서에서 사용될 때 분석물 센서에 포함된 기판은 분석물을 포함하는 체액을 향하도록 구성된 제1 표면을 가진다. 그 결과, 제1 표면은 체액에 포함된 분석물과의 직접 접촉을 겪을 수 있다. 따라서 제1 표면은 체액 내 분석물 농도에 대한 원하는 정보를 결정하도록 구성된 작업 전극과 간섭 전극 모두를 싣기 위해 설계된다. 또한, 기판은 기판의 제1 표면과 반대 방향을 향하는 제2 표면을 더 포함할 수 있다. 특히, 제2 표면은 제1 표면과 반대 방향일 수 있다. 여기서, 제2 표면은 분석물을 포함하는 체액의 반대 반향을 향하도록 설계될 수 있지만, 신체 내 분석물 센서의 실제 위치에 따라 제2 표면은 분석물을 포함하는 체액의 추가 부분을 향하도록 설계될 수 있다. 여기서, 적어도 하나의 추가 전극은 기판의 제2 표면 상에 위치될 수 있다.

[0051] 여기서, 간섭 전극 및 작업 전극은 기판의 제1 표면 상에 인접하게 위치하는 전기적으로 분리된 층들이다. 본 명세서에서 사용될 때, "인접하게 위치된"이라는 표현은 두 개의 개별 요소가 서로에 대해 밀접하게 배치되지만 반드시 서로 접촉할 필요는 없는 방식으로 배치되는 것을 의미한다. 여기서, 간섭 전극 및 작업 전극은, 기판의 제1 표면 상에서 서로 밀접하게 위치하지만, 서로 접촉하지 않고 전기적으로 분리되어 있으며, 여기서 "전기적으로 분리된"이라는 표현은, 인접하게 위치한 요소들 간 전류의 흐름을 방해할 만큼 충분히 긴, 인접하게 위치하는 전극들 사이의 거리를 의미한다. 즉, 간섭 전극 및 작업 전극은 체액 내 분석물과 직접 접촉하도록 설계된 기판의 제1 면 상에 배열되며, 간섭 전극과 작업 전극 각각이 전도성 물질의 전기적으로 분리된 층이 되며, 간섭 전극에 포함된 전기 전도성 층은 작업 전극에 포함된 전기 전도성 층에 대해 인접하게 위치된다.

[0052] 간섭 전극과 작업 전극이 서로 거리를 두고 이격된 동안, 간섭 전극과 작업 전극은 모두 기판의 제1 면 상에 배치되어 분석물을 포함하는 체액이 동시에 또는 연속으로 간섭 전극과 작업 전극 모두에 충돌하게 할 수 있다.

간섭 전극과 작업 전극의 가장자리를 제외하고, 체액 내 분석물은 간섭 전극과 작업 전극 모두를 향해 평면 방식으로 확산될 수 있다. 여기서, "평면"이라는 용어는 기판의 제1 표면의 연장부 모두에 수직인 방향을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "수직"이라는 용어는 90° 의 값을 말하지만 수직 배열로부터 ± 15° , ± 5° , ± 1° 의 편차를 포함할 수도 있다. 또한, 간섭 전극 및 작업 전극의 가장자리에서의 확산은 소위 "원형" 형태를 취할 수 있으며, 여기서 가장자리 중 적어도 하나에 위치한 하나 이상의 작은 지점을 향한 소위 "반구형" 확산도 발생한다.

[0053] 따라서 다음과 같이 작업 전극의 표면 위 영역에서 간섭물질의 감소 또는 제거가 일어날 수 있다. 전술한 바와 같이, 작업 전극은 분석물의 특정 산화를 위해 구성된 효소를 포함한다. 따라서 특정 분석물 산화와 비특정적 간섭물질 산화 모두, 작업 전극의 표면에서 동시에 또는 연속으로 발생할 수 있다. 이와 대조적으로, 간섭 전극은 특정 분석물 산화를 위한 효소를 포함하지 않는다. 포도당의 경우, 정상 작업 조건 하에서 간섭 전극에서 분석물이 아닌 간섭물질만 산화될 수 있다. 간섭 전극은 간섭물질을 효율적으로 소모하도록 구성되어 있으므로 간섭 전극 위의 영역에서 간섭물질의 농도가 감소한다. 작업 전극은 간섭 전극에 대해 인접하게 위치하기 때문에, 작업 전극 위의 영역이 간섭물질로부터 고갈된다. 결과적으로 간섭물질로 인해 발생할 수 있는 어떠한 추가 전류도 작업 전극에서 생성될 수 없다. 따라서, 분석물 센서는 다른 경우라면 작업 전극에서 산화될 수 있는 간섭물질의 농도를 감소시킬 수 있다. 또한, 작업 전극의 표면 상의 특정 분석물 산화에 의해 생성될 수 있는 적어도 하나의 중간 생성물이 작업 전극 위의 영역에 존재할 수 있다. 그러나, 작업 전극 위의 영역이 간섭물질로부터 고갈되기 때문에 작업 전극 위의 영역에서 적어도 하나의 중간 생성물과 반응할 수 있는 간섭물질이 전혀 또는 거의 존재하지 않는다. 그 결과, 거의 모든 또는 구체적으로 모든 중간 생성물이 작업 전극에서의 측정 신호 생성에 기여할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 분석물 센서를 사용함으로써 체액에 포함된 간섭물질에도 불구하고 분석물 농도를 정밀하게 결정하기 위해 작업 전극에서의 보다 정확한 측정 신호가 사용될 수 있다.

[0054] 또한, 작업 전극은 제1 표면의 제1 부분을 차지할 수 있는 반면, 간섭 전극은 제1 표면의 제2 부분을 차지할 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "제1" 및 "제2"는 순서를 특정하지 않고 그러한 종류의 다른 요소가 존재할 수 있는 가능성을 배제하지 않고 설명으로 간주된다. 본 명세서에서 또한 사용될 때, 용어 "부분"은 각각의 전극이 배치될 수 있는 제1 표면의 일부를 지칭한다. 여기서, 간섭 전극을 포함하는 제2 부분은 작업 전극을 포함하는 제1 부분을 적어도 부분적으로, 특히 완전히 둘러쌀 수 있다. 본 명세서에 또한 사용될 때, 용어 "둘러싸다" 및 이의 문법적 변형은 제1 경계를 갖는 제1 요소가 제1 경계가 주로, 구체적으로 완전히, 제2 요소에 의해 감싸지는 방식으로 기판 상에 위치하는, 두 요소의 배열을 지칭한다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "주로"는 다른 모든 분획의 양을 초과하는 분획을 지칭한다. 예를 들어, 간섭 전극을 포함하는 제2 부분은 작업 전극의 전기적 연결을 제공하도록 지정된 영역으로부터 이격된 작업 전극을 포함하는 제1 부분을 완전히 둘러쌀 수 있다. 대안 예로서, 간섭 전극을 포함하는 제2 부분은 작업 전극을 포함하는 제1 부분을 완전히 둘러쌀 수 있고, 이 경우 작업 전극의 전기적 연결은 기판을 통해 제공될 수 있다. 이 배열은 특히 간섭 전극이 작업 전극의 경계의 우세한 분획, 특히, 완전한 경계에 대해 인접하게 위치되게 함으로써, 작업 전극으로부터 간섭물질의 농도를 낮추거나 간섭물질을 제거하는 효과를 개선할 수 있다. 즉, 작업 전극을 둘러싸도록 위치하는 간섭 전극은 작업 전극의 경계의 비-우세 분획에만 접하는 간섭 전극에 비해 간섭 감소 또는 제거 측면에서 더 효율적이다.

[0055] 또한, 본 명세서에서 사용되는 분석물 센서는 적어도 작업 전극을 덮는 확산 제한 막을 더 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "확산 제한 막"은 적어도 하나의 작업 전극을 향한 분석물의 확산 속도를 제한하는 얇은 층을 지칭한다. 또한, 확산 제한 막은 분석물 센서에 도달할 수 있는 간섭물질의 양을 감소시킬 수 있다. 이를 위해, 확산 제한 막은 작업 전극을 덮거나 작업 전극과 간섭 전극을 모두 덮을 수 있다. 여기서, 확산 제한 막은 작업 전극의 지름을 초과할 수 있는 두께를 나타낼 수 있다. 특히, 확산 제한 막의 두께는 20㎛ 내지 50㎛, 25㎛ 내지 40㎛, 특히 30㎛ 정도일 수 있다.

[0056] 여기서, 작업 전극과 간섭 전극의 전기적으로 분리된 층은 확산 제한 막의 두께의 0.5 내지 2.0, 0.8 내지 1.2, 특히 약 1.0의 거리만큼 서로 분리될 수 있다. 이러한 종류의 배열은 특히 앞서 언급한 간섭물질로부터 작업 전극 위의 영역을 고갈시키는 데 기여할 수 있으므로, 작업 전극 위의 영역 내 적어도 하나의 중간 생성물과 반응할 수 있는 간섭물질이 거의 또는 전혀 존재하지 않을 수 있음으로써, 중간 생성물의 거의 전부 또는 특히 전부가 작업 전극에서의 측정 신호의 생성에 기여할 수 있다.

[0057] 앞서 언급한 바와 같이, 분석물 센서에서 발생할 수 있는 산화환원 반응의 과정은 전위의 인가에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서, 산화환원 반응의 상세한 과정이 하나 이상의 전극 전위, 특히, 한편으로는 작업 전극 또

는 간섭 전극과 다른 한편으로는 추가 전극, 특히 상대 전극 또는 상대/기준 전극 사이의 전위차를 비교함으로써 검출될 수 있다. 이를 위해, 분석물 센서의 작업 전극, 간섭 전극 및 추가 전극이 전위차계를 통해 연결된다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "전위차계(potentiostat)"는 전기화학적 전지에서 작업 전극 또는 간섭 전극과 추가 전극, 특히 상대 전극 또는 상대/기준 전극 사이의 전위차를 조정 및/또는 측정하도록 구성된 전자 장치를 지칭한다. 대안으로 또는 추가로, 정전류법(galvanostatic method)이 사용될 수 있다. 이를 위해, 정전류계가 사용될 수 있으며, 여기서 "정전류계"라는 용어는 전기화학적 전지를 통한 전류를 일정하게 유지할 수 있는 제어 및 측정 장치를 지칭한다.

[0058] 또한, 간섭 전극은 작업 전극에 인가되는 동일한 전위 또는 대략적으로 동일한 전위에서 작동될 수 있다. 작업 전극에 비해 간섭 전극에 상당히 더 높은 전위를 인가함으로써 작업 전극의 작업 전위를 방해할 수 없는 물질이 제거될 수 있다. 따라서, 작업 전극의 전위보다 50mV 내지 100mV만큼 초과할 수 있는 전위를 간섭 전극에 인가함으로써, 간섭 전극에서의 프로세스의 운동역학이 개선될 수 있는 것이 바람직하다.

[0059] 본 발명의 추가 양태에서, 분석물 센서를 생성하기 위한 방법, 특히, 본 명세서에 기재된 분석물 센서를 생성하기 위한 방법이 개시되며, 여기서, 분석물 센서는 체액 내 분석물 농도를 결정하도록 구성된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0060] a) 두 개의 전기적으로 분리된 층이 기판의 표면의 제1 부분 및 기판의 표면의 제2 부분에서 획득되도록 하는 방식으로, 전도성 물질의 층을 기판의 제1 표면에 도포하는 단계 – 상기 제1 표면은 분석물을 포함하는 체액을 향하도록 구성됨 – ,

[0061] b) 작업 전극이 효소를 포함하는 조성물에 의해 덮이는 제1 부분 상에 형성되고 간섭 전극이 효소를 포함하는 조성물이 없는 제2 부분 상에 형성되도록 하는 방식으로, 효소를 포함하는 조성물의 층을 전도성 물질 상으로 더 도포하는 단계, 및

[0062] c) 상대 전극, 기준 전극 및 상대/기준 전극으로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가 전극을 기판 상에 형성하는 단계.

[0063] 본 명세서에서, 지시된 단계들은 주어진 순서로 수행될 수 있으며, 이에 의해 단계 a)에서 시작하고 단계 b)로 시작한다. 그러나, 특히, 단계 c)는 단계 a) 또는 단계 b) 전 또는 후에와 같이 단계 a) 및 b)와 독립적으로 수행될 수 있다. 또한, 지시된 단계, 특히 단계 c)는 둘 이상의 전극을 형성하기 위해 여러 번 반복될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기술되어 있든 그렇지 않든, 추가 단계도 수행될 수 있다.

[0064] 본 명세서에서, 단계 a)는 상기 제1 부분 및 상기 제2 부분이 서로 전기적으로 분리되도록 하는 방식으로, 전도성 물질의 제1 개별 층을 제1 부분 상으로 그리고 전도성 물질의 제2 개별 층을 제2 부분 상으로 도포하는 단계를 포함할 수 있다. 대안으로서, 단계 a)는 제1 표면 상에 전도성 물질의 층을 도포하고 제1 부분과 제2 부분 사이의 전도성 물질을 제거하는 단계를 포함할 수 있으며, 이로써 작업 전극 및 간섭 전극에 대한 각자의 전도성 층을 제거하는 것이 발생할 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "제거함"은 전도성 물질의 일 부분이 제1 표면으로부터 제거되는 삭제 기술을 지칭한다. 이를 위해, 삭제 기술이 레이저 삭마(laser ablation) 또는 선택적 에칭(selective etching) 중에서 선택될 수 있다.

[0065] 또한, 단계 b)는 제2 부분 상의 전도성 물질이 효소를 포함하는 조성물 없이 유지되는 방식으로 제1 부분 상의 전도성 물질 상으로 효소를 포함하는 조성물의 층을 더 도포하는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용될 때, 용어 "조성물"은 적어도 두 개의 물질을 포함하는 혼합물을 지칭하며, 제1 물질은 캐리어 물질로서 채용된 제2 물질로 도입되는 효소이며, 이러한 목적으로 폴리머가 사용될 수 있다. 그러나 다른 종류의 캐리어 물질도 가능할 수 있다.

[0066] 대안으로서, 단계 b)는 효소를 포함하는 조성물의 층을 전도성 물질 상으로 더 도포한 후 상기 제2 부분으로부터 효소를 포함하는 조성물을 제거하고 효소를 포함하는 조성물을 제1 부분 상에 유지하는 단계를 포함할 수 있다. 다시, 효소를 포함하는 조성물의 일 부분이 제2 부분 내의 전도성 물질의 층으로부터 제거될 수 있도록 하는 삭제 기술이 사용될 수 있으며, 특히 레이저 삭마 또는 선택적 에칭으로부터 선택된 삭제 기술이 사용될 수 있다.

[0067] 또한, 단계 c)는 전도성 물질의 제2 층을 기판의 제2 표면에 인가하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 제2 표면은 기판의 제1 표면과 반대 방향을 향한다. 본 명세서에서, 상대 전극, 기준 전극 및 상대/기준 전극으로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있는 추가 전극이, 따라서, 기판의 제2 표면 상에서 생성될 수 있다.

[0068] 방법에 대한 추가 세부사항은 위 또는 아래의 분석물 센서의 설명을 참조할 수 있습니다.

[0069] 본 명세서에 개시된 바와 같은 분석물 센서 및 관련 방법은 종래 기술과 관련하여 다양한 이점을 나타낸다. 바람직하게는, 간섭물질이 체액에 포함될 수 있지만 분석물 센서는 포도당 농도의 정확한 측정을 가능하게 한다. 제2 작업 전극이 사용되는 방법과 달리, 정밀한 포도당 농도를 획득하기 위해 어떠한 추가 계산 단계도, 가령, 작업 전극의 전류로부터 제2 작업 전극의 전류를 빼는 것이 필요하지 않다. 간섭물질의 확산을 제한할 수 있는 어떠한 추가 막도 필요하지 않으므로 덜 복잡하고 비용 효율적인 분석물 센서가 된다.

[0070] 또한, 본 발명의 방법은 체액 내 분석물 레벨, 특히 포도당 레벨의 결정에 미치는, 내인성 간섭물질, 특히, 요산 또는 시스테인의 영향을 감소시키기 위해 적용될 수 있을 뿐만 아니라, 체액 내 분석물 레벨, 특히, 포도당 레벨에 상당한 영향을 미칠 수 있는 외인성 간섭물질, 특히, 의약품 및 약물, 가령, 아스코르브산, 아세틸살리실산 및/또는 아세트아미노펜의 영향을 감소시키기 위해서도 적용될 수 있다. 따라서 이 추가 기회는 당뇨병 상태, 특히 당뇨병 이외의 추가 질병으로 고통받고 따라서 추가 약물 치료가 필요한 다중-병적 환자의 당뇨병 상태의 개선된 관리, 모니터링 및 제어에 사용될 수 있다.

[0071] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "갖다", "포함하다" 또는 "포함하다" 또는 이들의 임의의 문법적 변형이 비배타적인 방식으로 사용된다. 따라서 이들 용어는 모두, 이들 용어에 의해 도입되는 특징들 외에, 어떠한 추가 특징도 이 맥락에서 개체 내에 존재하지 않는 상황과 하나 이상의 추가 특징이 존재하는 상황을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 표현 "A는 B를 가진다", "A는 B를 포함한다" 및 "A는 B를 포함한다"는 B외에 어떠한 다른 요소도 A에 존재하지 않는 상황(즉, A가 B만으로 독점적으로 구성되는 상황) 및 B외에 하나 이상의 추가 요소, 가령, 요소 C 및 D, 또는 심지어 또 다른 요소까지가 개체 A에 존재하는 상황 모두를 지칭할 수 있다.

[0072] 또한, 용어 "적어도 하나", "하나 이상" 또는 특징 또는 요소가 한 번 이상 존재할 수 있음을 나타내는 유사한 표현은 일반적으로 각자의 특징 또는 요소를 소개할 때 한 번만 사용될 것이다. 본 명세서에서, 대부분의 경우, 각자의 특징 또는 요소를 참조할 때, 각자의 특징 또는 요소가 한 번 이상 존재할 수 있다는 사실에도 불구하고, 표현 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"은 반복되지 않을 것이다.

[0073] 또한, 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "특히", "구체적으로" 또는 유사한 용어는 대안적 가능성을 제한하지 않고 선택적 특징과 함께 사용된다. 따라서, 이들 용어에 의해 소개되는 특징이 선택적 특징이며 청구항의 범위를 어떠한 식으로도 제한하려는 의도가 없다. 본 발명은, 해당 분야의 통상의 기술자라면 알 바와 같이, 대안 특징을 이용함으로써 수행될 수 있다. 마찬가지로, "본 발명의 하나의 실시예에서" 또는 유사한 표현으로 도입되는 특징은, 본 발명의 대안 실시예에 대한 어떠한 제한 없이, 본 발명의 범위에 대한 어떠한 제한 없이, 그리고 이러한 방식으로 도입된 특징을 본 발명의 다른 선택적 또는 비-선택적 특징과 조합할 가능성에 대한 어떠한 제한 없이, 선택적 특징인 것으로 의도된다.

[0074] 요약하면, 다음의 실시예는 본 발명의 잠재적인 실시예이다. 그러나 그 밖의 다른 실시예도 가능하다.

[0075] 실시예 1. 체액 내 분석물 농도를 결정하기 위한 분석물 센서로서,

[0076] - 제1 표면을 갖는 기판 – 상기 제1 표면은 분석물을 포함하는 체액을 향하도록 구성됨 – ,

[0077] - 작업 전극,

[0078] - 간섭 전극, 및

[0079] - 상대 전극, 기준 전극 및 상대/기준 전극으로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가 전극을 포함하고,

[0080] 작업 전극 및 간섭 전극 각각은 전도성 물질의 층을 포함하고,

[0081] 상기 작업 전극은 적어도 하나의 효소를 더 포함하는 반면에, 간섭 전극에는 효소가 없으며,

[0082] 간섭 전극 및 작업 전극은 기판의 제1 표면 상에 인접하게 위치하는 전기적으로 분리된 층들인, 분석물 센서.

[0083] 실시예 2. 전술한 실시예에 있어서, 작업 전극은 제1 표면의 제1 부분을 차지하는, 분석물 센서.

[0084] 실시예 3. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 간섭 전극은 제1 표면의 제2 부분을 차지하는, 분석물 센서.

[0085] 실시예 4. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 제2 부분은 제1 부분을 적어도 부분적으로 둘러싸는, 분석물 센서.

[0086] 실시예 5. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 기판은 제2 표면을 더 가지며, 상기 제2 표면은 기판의 제1 표면과 반대 방향을 향하는, 분석물 센서.

[0087] 실시예 6. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 추가 전극은 기판의 제2 표면 상에 위치하는, 분석물 센서.

[0088] 실시예 7. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 확산 제한 막을 더 포함하는, 분석물 센서.

[0089] 실시예 8. 전술한 실시예에 있어서, 확산 제한 막은 적어도 작업 전극을 덮는, 분석물 센서.

[0090] 실시예 9. 전술한 두 개의 실시예 중 어느 하나에 있어서, 확산 제한 막은 작업 전극 및 간섭 전극 모두를 덮는, 분석물 센서.

[0091] 실시예 10. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 확산 제한 막의 두께는 작업 전극의 지름을 초과하는, 분석물 센서.

[0092] 실시예 11. 전술한 실시예에 있어서, 확산 제한 막의 두께는 20 μm 내지 50 μm, 25 μm 내지 40 μm, 특히 약 30 μm인, 분석물 센서.

[0093] 실시예 12. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 작업 전극 및 상기 간섭 전극의 전기적으로 분리된 층들은 거리만큼 서로 분리되어 있는, 분석물 센서.

[0094] 실시예 13. 전술한 실시예에 있어서, 거리는 확산 제한 막의 두께의 0.5 내지 2.0, 0.8 내지 1.2, 특히 약 1.0인, 분석물 센서.

[0095] 실시예 14. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 간섭 전극은 작업 전극에 인가되는 것과 동일한 전위로 동작 가능한, 분석물 센서.

[0096] 실시예 15. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 분석물 센서는 완전 이식형 분석물 센서 또는 부분 이식형 분석물 센서인, 분석물 센서.

[0097] 실시예 16. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 분석물 센서는 분석물을 연속적으로 모니터링하기 위한 분석물 센서인, 분석물 센서.

[0098] 실시예 17. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 분석물 센서는 피하 조직 내 분석물의 연속 측정을 위한 분석물 센서인, 분석물 센서.

[0099] 실시예 18. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 분석물 센서는 체액 내 분석물의 연속 측정을 위한 분석물 센서인, 분석물 센서.

[0100] 실시예 19. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 분석물 센서는 간질액 내 분석물의 연속 측정을 위한 분석물 센서인, 분석물 센서.

[0101] 실시예 20. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 분석물은 포도당을 포함하는, 분석물 센서.

[0102] 실시예 21. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 효소는 포도당 산화효소 또는 포도당 탈수소효소 중 적어도 하나인, 분석물 센서.

[0103] 실시예 22. 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 간섭물질은 내인성 간섭물질 및 외인성 간섭물질 중 하나이며, 간섭물질은 분석물의 수준에 영향을 미칠 수 있고, 특히 간섭물질은 분석물의 측정된 수준에 영향을 미칠 수 있는, 분석물 센서.

[0104] 실시예 23. 전술한 실시예들에 있어서, 내인성 간섭물질은 요산인, 분석물 센서.

[0105] 실시예 24. 전술한 두 개의 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 외인성 간섭물질은 제약 화합물 및/또는 이의 대사 산물인, 분석물 센서.

[0106] 실시예 25. 전술한 두 개의 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 외인성 간섭물질은 아스코르브산, 아세틸살리실산 및 아세트아미노펜 중 적어도 하나인, 분석물 센서.

[0107] 실시예 26. 분석물 센서를 생성하기 위한 방법으로서, 상기 분석물 센서는 체액 내 분석물 농도를 결정하도록 구성되며, 상기 방법은 다음을 포함함:

[0108] a) 두 개의 전기적으로 분리된 층이 기판의 표면의 제1 부분 및 기판의 표면의 제2 부분에서 획득되도록 하는 방식으로, 전도성 물질의 층을 기판의 제1 표면에 도포하는 단계 - 상기 제1 표면은 분석물을 포함하는 체액을 향하도록 구성됨 - ,

[0109] b) 작업 전극이 효소를 포함하는 조성물에 의해 덮이는 제1 부분 상에 형성되고 간섭 전극이 효소를 포함하는 조성물이 없는 제2 부분 상에 형성되도록 하는 방식으로, 효소를 포함하는 조성물의 층을 전도성 물질 상으로 더 도포하는 단계,

[0110] c) 상대 전극, 기준 전극 및 상대/기준 전극으로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가 전극을 기판 상에 형성하는 단계.

[0111] 실시예 27. 전술한 실시예에 있어서, 상기 방법은 분석물 센서를 지칭하는 전술한 실시예들 중 어느 하나에 따르는 분석물 센서를 생성하기 위한, 방법.

[0112] 실시예 28. 방법을 언급하는 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 단계 a)는 상기 제1 부분 및 상기 제2 부분이 서로 전기적으로 분리되도록 하는 방식으로, 전도성 물질의 제1 개별 층을 제1 부분 상으로 그리고 전도성 물질의 제2 개별 층을 제2 부분 상으로 도포하는 단계를 포함하는, 방법.

[0113] 실시예 29. 방법을 언급하는 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 단계 a)는 전도성 물질의 층을 제1 표면 상으로 도포하는 단계 및 제1 부분과 제2 부분 사이에 전도성 물질을 제거하는 단계를 포함하는, 방법.

[0114] 실시예 30. 방법을 언급하는 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 단계 b)는 제2 부분 상의 전도성 물질이 효소를 포함하는 조성물 없이 유지되는 방식으로 제1 부분 상의 전도성 물질 상으로 효소를 포함하는 조성물의 층을 더 도포하는 단계를 포함하는, 방법.

[0115] 실시예 31. 방법을 언급하는 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 단계 b)는 효소를 포함하는 조성물의 층을 전도성 물질 상으로 더 도포한 후 상기 제2 부분으로부터 효소를 포함하는 조성물을 제거하고 효소를 포함하는 조성물을 제1 부분 상에 유지하는 단계를 포함하는, 방법.

[0116] 실시예 32. 방법을 언급하는 전술한 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 단계 c)는 전도성 물질의 제2 층을 기판의 제2 표면으로 도포하는 단계를 포함하며, 상기 제2 표면은 상기 기판의 제1 표면의 반대 방향을 향하는, 방법.

도면의 간단한 설명

[0117] 본 발명의 추가 세부사항은 실시예의 다음 개시로부터 도출될 수 있다. 실시예의 특징은 분리된 방식으로 또는 임의의 조합으로 구현될 수 있다. 본 발명은 실시예에 제한되지 않는다. 실시예는 도면에 개략적으로 도시되어 있다. 도면 내 동일한 참조번호가 동일한 구성요소 또는 기능적으로 동일한 구성요소 또는 그 기능과 관련하여 서로 대응하는 구성요소를 지칭한다.

도면에서:

도 1은 막 두께가 전극 폭을 초과하거나(도 1a) 전극 폭에 필적하는(도 1b) 종래 기술의 분석물 센서의 횡단면도를 개략적으로 도시한다.

도 2는 본 명세서에 개시된 바와 같은 분석물 센서의 횡단면도(도 2a) 및 확대된 평면도(도 2b)를 개략적으로 도시한다.

도 3은 일련의 횡단면도(도 3a 내지 3g)로 본 명세서에 개시된 바와 같은 분석물 센서를 제조하기 위한 방법을 개략적으로 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0118] 도 1a는 종래 기술의 분석물 센서(110)를 코팅하는 막(116)의 두께(114)가 기판(122) 상에 위치하는 작업 전극(120)의 폭(118)을 초과하는 체액(112) 내 분석물 농도를 결정하기 위한 종래 기술의 분석물 센서(110)의 횡단면도를 개략적으로 도시한다. 추가로 도시된 바와 같이, 분석물의 농도는 점의 밀도로 표시된다. 막(116) 외부에서 포도당 농도가 고정되어 있고 체액(112) 내 포도당 농도 값에 대응한다. 포도당이 막(116)으로 더 깊이 침투함에 따라, 특히 작업 전극(120)이 포도당을 소모하는 동안 막(116)이 포도당의 확산을 제한하기 때문에, 그 농도는 점점 더 감소한다. 작업 전극(120)의 폭(118)이 막(116)의 두께(114)를 초과하는 도 1a에 도시된 바와

같은 경우에, 포도당의 확산 프로필이 가장자리 효과(edge effect)를 무시함으로써 평면으로 간주될 수 있다. 그러나, 도 1b에 도시된 바와 같이, 작업 전극(120)의 폭(118)이 막(116)의 두께(114)에 필적하게 되는 경우에 확산 프로파일은 반구형이 된다. 막(116)이 이의 확산을 제한하고 작업 전극(120)이 이들을 소비할 수 있는 한, 도 1a 및 1b에 도시된 것과 동일한 관찰이 임의의 다른 화합물, 가령, 하나 이상의 간섭물질에 적용 가능하다.

[0119] 분석물을 연속적으로 모니터링하기 위한 완전 또는 부분적 이식형 분석물 센서로서 사용될 수 있는 본 명세서에 개시된 바와 같은 체액(132) 내 분석물 농도를 결정하기 위한 분석물 센서(130)는 도 2a에 횡단면도로 그리고 도 2b에 확대 평면도로 개략적으로 도시되어 있다. 앞서 지적한 바와 같이, 본 발명은 본 명세서에서 추가 가능한 적용을 제한하지 않으면서, 포도당을 언급하면서 기재되었다. 분석물이 포도당을 포함하는 이 예에서, 포도당 산화효소(GOD) 또는 포도당 탈수소효소(GDH) 중 적어도 하나로부터 선택된 효소가 분석물 농도를 결정하기 위한 생체인식 성분으로 사용될 수 있다.

[0120] 도 2a에 도시된 바와 같이, 분석물 센서(130)는 제1 표면(136)을 갖는 기판(134)을 포함하고, 상기 제1 표면(136)은 분석물을 포함하는 체액(132)을 향하도록 구성된다. 그 결과, 기판(134)의 제1 표면(136)은 체액(132)에 포함된 분석물과 직접 접촉할 수 있다. 도 2a에 추가 도시된 바와 같이, 기판(134)은, 추가로, 기판(134)의 제1 표면(136)과 반대 방향을 향하는 제2 표면(138)을 포함할 수 있다. 기판(134)은 이하에서 더 상세히 기재된 특정 방식으로 분석물 센서(130)의 전극을 지니도록 지정된다. 특히, 원하지 않는 전류를 피하기 위해, 기판(136)은 적어도 부분적으로, 특히 완전히, 적어도 하나의 전기 절연 물질을 포함할 수 있다.

[0121] 도 2에 추가로 예시된 바와 같이, 체액(132)에 포함된 분석물과의 직접 접촉을 경험할 수 있는 기판(134)의 제1 표면(136)은 체액(132) 내 분석물 농도에 대한 원하는 정보를 결정하도록 구성된 작업 전극(140) 및 간섭 전극(142) 모두를 싣는다. 도 2에 추가로 예시된 바와 같이, 제2 표면(138)은 적어도 하나의 추가 전극(144), 특히, 상대 전극(146)을 싣지만, 상대/기준 전극 또는 기준 전극이 또한 가능하다(여기에 도시되지 않음).

[0122] 따라서, 작업 전극(140) 및 간섭 전극(142)은 기판(134)의 제1 표면(136) 상에 인접하게 위치하는 전기적으로 분리된 층들이다. 그 결과, 이들은 서로 가까이 위치하지만, 서로 접촉하지 않는다. 오히려, 간섭 전극(142)은 도 2b에 도시된 바와 같이 작업 전극(140)을 둘러싸고, 여기서 작업 전극(140) 및 간섭 전극(142) 각각은 기판(134)의 제1 표면(136) 상에 배치되지만 작업 전극(140)과 간섭 전극(142) 간 거리(148)만큼 전기적으로 분리된 전도성 물질의 개별 층을 구성한다. 작업 전극(140)과 간섭 전극(142)이 거리(148)만큼 서로 이격되어 있는 동안, 분석물을 포함하는 체액(132)이 작업 전극(140) 및 간섭 전극(142) 모두에 동시에 또는 연속 방식으로 영향을 줄 수 있는 방식으로, 작업 전극(140)과 간섭 전극(142) 모두는 기판(134)의 제1 면(136) 상에 배치된다. 따라서, 체액(132)에 포함된 분석물은 작업 전극(140) 및 간섭 전극(142) 모두를 향해 화살표(150)로 도 2a에 표시된 바와 같이 직접 수직 확산을 가할 수 있다.

[0123] 그 결과, 작업 전극(140)의 표면(154) 위의 영역(152)에서 다음과 같이 간섭물질의 감소 또는 제거가 발생할 수 있다. 작업 전극(140)은 분석물의 특정 산화에 대해 구성된 효소(여기서 도시되지 않음)를 포함하기 때문에, 분석물의 산화와 간섭물질의 비특정 산화가, 작업 전극(140)의 표면(154)에서, 동시에 또는 연속적으로 발생할 수 있다. 대조적으로, 간섭 전극(142)은 분석물의 특정 산화를 위한 효소를 포함하지 않는다. 따라서, 정상 작동 조건 하에서 간섭 전극(142)의 표면(156)에서 간섭물질만 산화될 수 있지만 분석 물질은 산화되지 않을 수 있다. 간섭 전극(142)이 간섭물질을 효율적으로 소비하도록 구성되기 때문에, 간섭 전극 위의 영역(158)에서 간섭물질의 농도가 감소한다. 작업 전극(140)이 간섭 전극(142)에 대해 인접한 방식으로 위치되기 때문에, 작업 전극(140) 위의 영역(152)은 간섭물질로부터 고갈된다. 결과적으로, 간섭물질에 의해 야기될 수 있는 추가 전류가 작업 전극(140)에서 생성될 수 없다. 따라서 본 명세서에 개시된 분석물 센서(130)는 다른 경우라면 작업 전극(140)에서 산화될 수 있는 간섭물질의 농도를 감소시킬 수 있다.

[0124] 또한, 작업 전극(140)의 표면(154) 상의 분석물의 특정 산화에 의해 생성될 수 있는 적어도 하나의 중간 생성물이 작업 전극 위의 영역(152)에 존재할 수 있다. 그러나, 작업 전극(140) 위의 영역(152)이 간섭물질로부터 고갈되기 때문에 작업 전극(140) 위의 영역(152)에서 적어도 하나의 중간 생성물과 반응할 수 있는 간섭물질이 전혀 또는 거의 존재하지 않는다. 결과적으로, 거의 모든 또는 특히 모든 중간 생성물이 작업 전극(140)에서 측정 신호의 생성에 기여할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 분석물 센서(130)는 체액(132)이 간섭물질을 더 포함하더라도 체액(132) 내 분석물 농도를 정밀하게 결정하기 위해 사용될 수 있는 작업 전극(140)에서 더 정확한 측정 신호를 획득하는 것을 가능하게 한다.

[0125] 도 2b에 도시된 배열에서, 작업 전극(140)은 제1 표면(136)의 제1 부분(160)을 차지하고 간섭 전극(142)은 제1 표면(136)의 제2 부분(162)을 차지하며, 간섭 전극(142)을 포함하는 제2 부분(162)이 작업 전극(140)의 전기적

연결(166)을 제공하도록 지정된 영역(164)외에 작업 전극(140)을 포함하는 제1 부분(160)을 완전히 둘러싼다. 이 배열은 특히 간섭 전극(142)이 작업 전극(140)의 경계(168)의 우세한 분획에 대해 인접하게 위치되게 함으로써, 작업 전극(140)으로부터 간섭물질의 농도를 낮추거나 간섭물질을 제거하는 효과를 개선할 수 있다.

[0126] 도 2에 도시된 바와 같이, 간섭 전극(142)은 간섭물질 제거 전극으로서만 작용할 수 있으므로 간섭 전극(142)으로부터의 산화 전류가 분석물 농도를 결정할 때 고려되지 않을 수 있다. 간섭 전극(142)에 의해 제공되는 산화 전류를 측정하는 것은 일반적으로 특히 간섭물질 제거가 충분히 효율적일 때 요구되지 않는다. 그러나, 간섭물질 제거가 동역학적으로 제한될 수 있는 경우, 간섭물질 전극(142)의 작업 전위가 증가될 수 있고, 이로 인해 개선이 이뤄질 수 있다. 간섭물질 제거 효율이 충분하지 않으면, 간섭물질 농도를 결정하고, 따라서 작업 전극(140)에 의해 제공되는 측정 신호의 보정을 위해 표면적 및 간섭 전류가 고려될 수 있다.

[0127] 본 명세서에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 분석물 센서(130)는, 도 2a에 도시된 바와 같이 작업 전극(140) 및 간섭 전극(142) 모두를 코팅할 수 있는 확산 제한 막(170)을 더 포함할 수 있다. 본 명세서에서, 확산 제한 막(168)의 두께(172)는 특히 20 μm 내지 50 μm, 25 μm 내지 40 μm, 특히 약 30 μm일 수 있고, 따라서 작업 전극(140)의 지름(174)을 초과할 수 있다. 또한, 도 2에 도시된 바와 같이 작업 전극(140)과 간섭 전극(142)의 전기적으로 분리된 층들 사이의 거리(148)는 확산 제한 막(170)의 두께의 0.5 내지 2.0, 0.8 내지 1.2, 특히 약 1.0일 수 있다.

[0128] 도 3은 도 3a 내지 3g에서의 일련의 횡단면도로 분석물 센서(130)를 생성하기 위한 방법을 개략적으로 도시한다.

[0129] 단계 a)에 따르면, 전도성 물질(212)의 층(210)이 기판(134)의 제1 표면(136)에 도포되고, 여기서 두 개의 전기적으로 분리된 층들이 기판(134)의 제1 표면(136)의 제1 부분(160) 및 제2 부분(162)에서 얻어지도록 하는 방식으로 제1 표면(136)은 분석물을 포함하는 체액(132)을 향하도록 구성된다.

[0130] 도 3a에 도시된 바와 같이, 단계 a)는 상기 제1 부분(160) 및 상기 제2 부분(162)이 거리(148)만큼 서로 전기적으로 분리되도록 하는 방식으로, 전도성 물질(212)의 제1 개별 층(214)을 제1 부분(160) 상으로 그리고 전도성 물질(212)의 제2 개별 층(216)을 제2 부분(162) 상으로 도포하는 단계를 포함할 수 있다.

[0131] 도 3b 및 3c에 도시된 바와 같이, 단계 a)는 대안으로, 상기 전도성 물질(212)의 층(210)을 제1 표면(136) 상으로 도포하고, 특히 레이저 삭마(218)에 의해, 거리(148) 내 상기 제1 부분(160)과 제2 부분(162) 사이의 전도성 물질(212)을 제거하는 단계를 포함할 수 있다.

[0132] 단계 b)에 따라, 작업 전극(140)이 효소를 포함하는 조성물(222)에 의해 덮이는 제1 부분(160) 상에 형성되고 간섭 전극(142)이 효소를 포함하는 조성물(222)이 없는 제2 부분(162) 상에 형성되도록 하는 방식으로, 조성물(222)의 층(220)이 전도성 물질(212) 상으로의 효소를 포함함.

[0133] 도 3d에 도시된 바와 같이, 단계 b)는 제2 부분(162) 상의 전도성 물질(212)에 효소를 포함하는 조성물(222)이 없게 유지되도록 하는 방식으로, 효소를 포함하는 조성물(222)의 층(220)을 제1 부분(160) 상의 전도성 물질(212) 상으로 도포하는 단계를 포함할 수 있다.

[0134] 도 3e 및 3f에 도시된 바와 같이, 단계 b)는 대안으로, 효소를 포함하는 조성물(222)의 층(220)을 전도성 물질(212) 상에 도포하는 단계를 포함할 수 있고, 이에 의해 후속적으로, 특히, 레이저 삭마(218)를 다시 이용함으로써, 효소를 포함하는 조성물(222)은 후속적으로 제2 부분(162)으로부터 제거되고 제1 부분(160) 상에 유지된다.

[0135] 도 3g에 도시된 바와 같이, 단계 c)는 특히 전도성 물질(212)의 제2 층(224)을 기판(134)의 제2 표면(138)에 도포함으로써, 적어도 하나의 추가 전극(144), 특히, 상대 전극(146), 상대/기준 전극 또는 기준 전극을 기판(134) 상에 형성하는 단계를 포함하되, 제2 표면(138)은 기판(134)의 제1 표면(136)의 반대 방향을 향한다.

부호의 설명

[0136] 110 종래의 분석물 센서

112 체액

114 두께

116 막

118 폭

120 작업 전극

122 기판

130 분석물 센서

132 체액

134 기판

136 제1 표면

138 제2 표면

140 작업 전극

142 간섭 전극

144 추가 전극

146 상대 전극

148 거리

150 화살표

152 작업 전극 위의 영역

154 작업 전극의 표면

156 간섭 전극의 표면

158 간섭 전극 위의 영역

160 제1 부분

162 제2 부분

164 전기 연결을 위해 제공된 영역

166 전기 연결

168 경계

170 확산 제한 막

172 두께

174 지름

210 층

212 전도성 물질

214 제1 개별 층

216 제2 개별 층

218 레이저 삭마

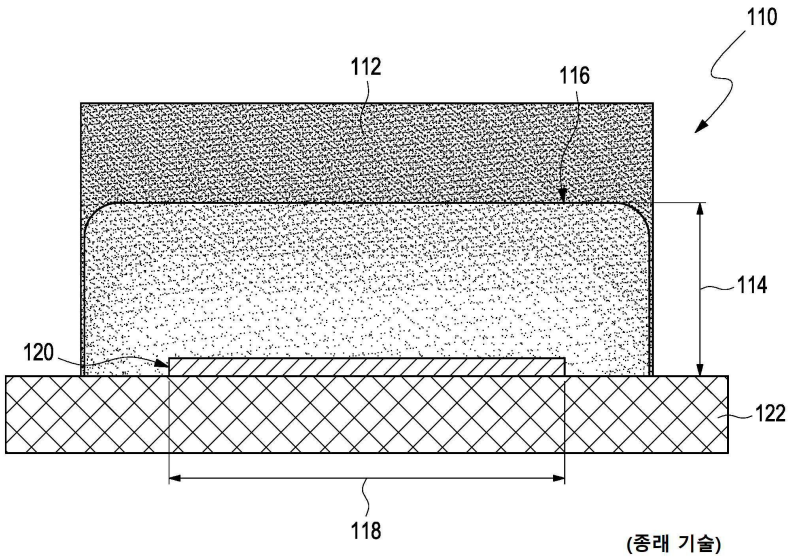
220 층

222 효소를 포함하는 조성

224 제2 층

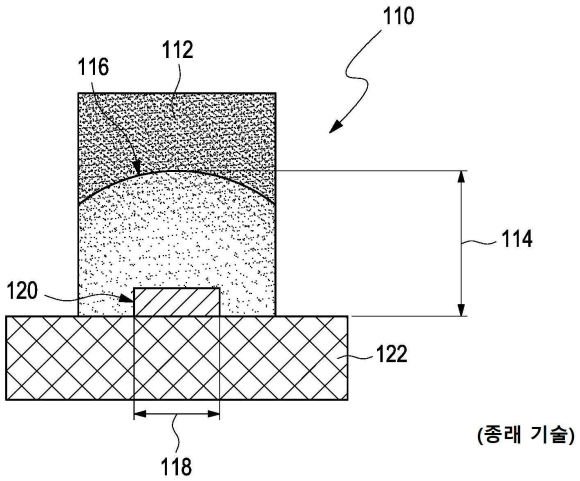
도면

도면1a



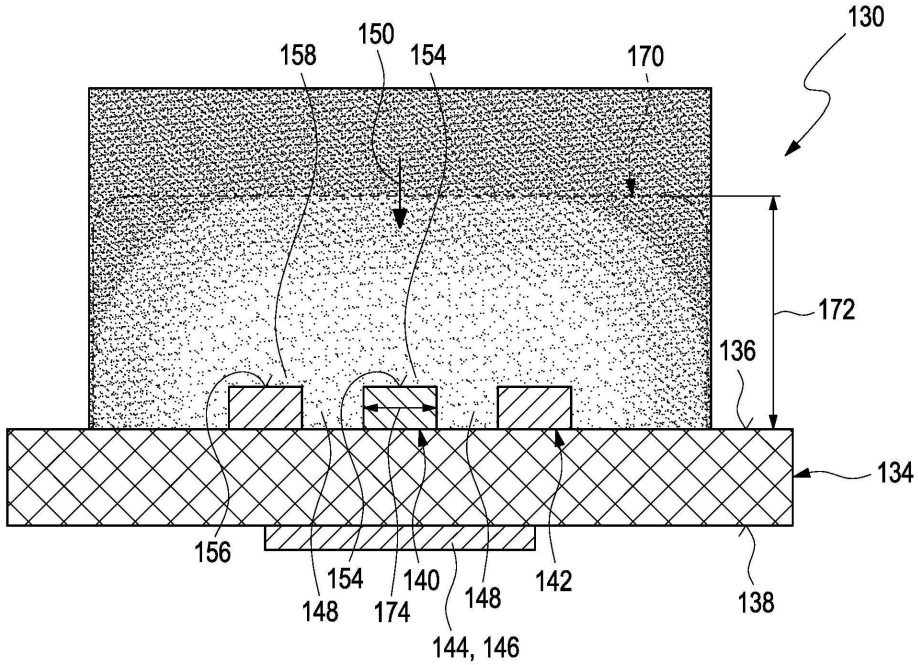
(종래 기술)

도면1b

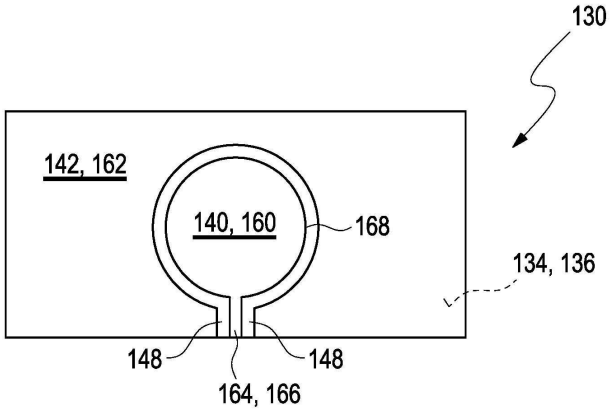


(종래 기술)

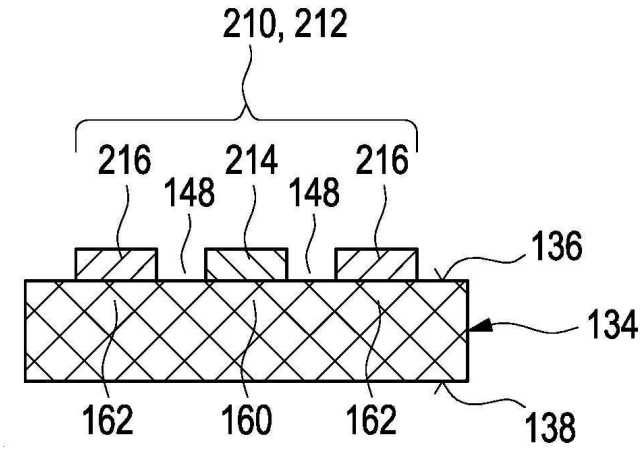
도면2a


130
158
150
154
170
172
136
134
156
148
154
174
140
148
144, 146
142
138

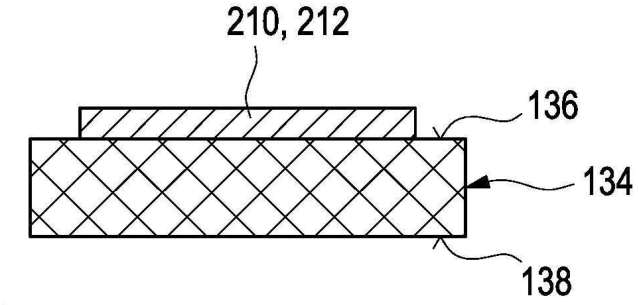
도면2b


130
142, 162
140, 160
168
134, 136
148
148
164, 166

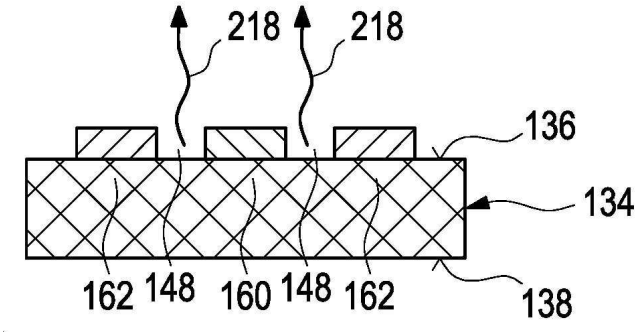
도면3a



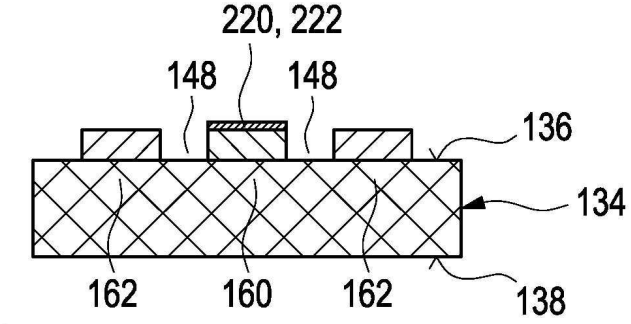
도면3b



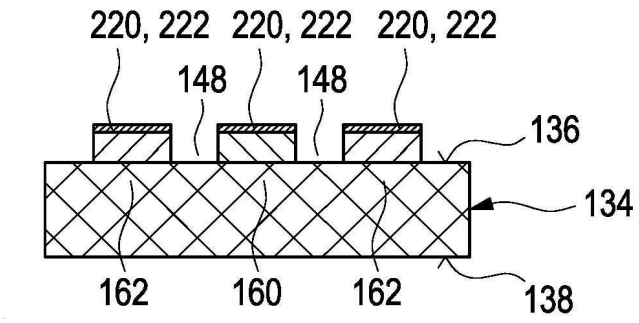
도면3c



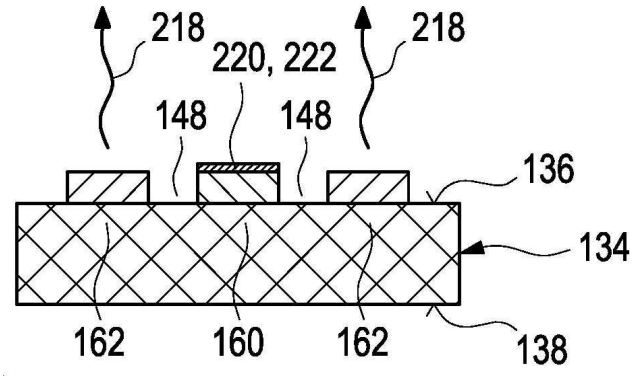
도면3d



도면3e



도면3f



도면3g

