



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월27일
(11) 등록번호 10-1433550
(24) 등록일자 2014년08월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/157 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7013526(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년03월06일
심사청구일자 2013년06월21일
(85) 번역문제출일자 2013년05월27일
(65) 공개번호 10-2013-0066708
(43) 공개일자 2013년06월20일
(62) 원출원 특허 10-2009-7020981
원출원일자(국제) 2008년03월06일
심사청구일자 2010년05월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/056032
(87) 국제공개번호 WO 2008/109739
국제공개일자 2008년09월12일
(30) 우선권주장
60/893,563 2007년03월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR100269039 B1*
US05405366 A*
US20060094946 A1*
US20060195029 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에코 테라퓨틱스, 인크.
미국 02038 매사추세츠주 플랭클린 포지 파크웨이 10
(72) 발명자
주앙, 한
미합중국 02021 매사추세츠주 캔턴 에버그린 서클 33
헐리, 제임스, 피.
미합중국 02021 매사추세츠주 캔턴 윌폴 스트리트 122
코스트, 조셉
이스라엘 오머 84965 하시타 54
(74) 대리인
박창남

전체 청구항 수 : 총 25 항

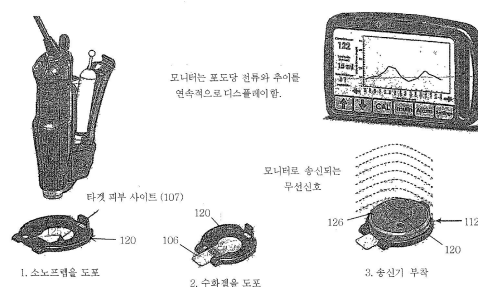
심사관 : 김재호

(54) 발명의 명칭 경피 피분석물 모니터링 시스템 및 피분석물 검출 방법

(57) 요약

증가된 수명과 개선된 피분석물 검출을 가지는 경피 피분석물 모니터링 시스템(TAMS)이 설명된다. TAMS와 함께 사용되는 키트와 TAMS를 사용하는 방법도 설명된다. 바람직한 실시예에서, 상기 TAMS는 하이드로겔의 표면을 덮어주는 보호성, 반투과성 멤브레인을 포함한다. 상기 보호성, 반투과성 멤브레인은 사용자의 피부와 접촉하고 하이드로겔의 오염 또는 부착을 방지한다. 선택적으로, 상기 하이드로겔은 하나 또는 그 이상의 습윤제 및/또는 고정된 효소를 포함한다. 다른 실시예에서, 상기 TAMS는 하이드로겔로 제공되는 산소량을 증가시키기 위한 적어도 하나의 채널 또는 포켓을 포함한다. 하나의 바람직한 실시예에서, TAMS에 의한 경피 피분석물 검출을 개선하기 위한 방법이 제공된다. 예를 들면, 적당한 사전조치에 의해 피부 다공성이 증가된 후, 피부 닦음이 처리된 피부 영역에 적용되고나서 처리된 영역에 TAMS가 적용된다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

센서 조립체를 포함하고, 상기 센서 조립체는 타겟 플레이트, 하이드로겔 및 복수개의 전극을 포함하는 센서 몸체를 포함하며, 상기 타겟 플레이트는 하이드로 겔을 포함하도록 구성되며, 상기 센서 몸체는 하이드로겔과 유체 소통하고, 상기 하이드로겔은 습윤제 및 효소를 포함하고, 상기 습윤제는 습윤제가 없는 동일한 시스템과 비교하여 감소된 신호 추이로 표시되고 경피분석물 모니터링 시스템의 성능 수명을 증가시키는 유효량을 포함하며, 상기 습윤제가 글리세롤인 경우, 습윤제는 0.1 내지 15%(wt/wt)의 범위의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 반 투과성 멤브레인을 더 포함하고, 상기 멤브레인은 상기 하이드로겔과 유체 소통하는 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 하이드로겔과 반 투과성 멤브레인은 상호투과성 폴리머 네트워크를 형성하는 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 하이드로겔은, 폴리에틸렌 글리콜 디아세틸레이트(PEGDA), 아가로스, 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트/폴리에틸렌이민(PEGDA-PEI) 및 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트-n-비닐 피롤리돈(PEGDA-NVP), 아크릴레이트-폴리에틸렌 글리콜-N-하이드록시 숙신이미드(A-PEG-N) 및 이들 혼합물 및 공중합체로 이루어진 그룹에서 선택된 하나의 폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 효소는 산화효소인 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 효소는 공유적으로 하이드로겔에 고정된 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 효소는 A-PEG-N을 사용하여 하이드로겔에 공유적으로 고정된 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 습윤제는 음극으로 하전된 습윤제인 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 음극으로 하전된 습윤제는 소듐 피올리돈 카르복실산(NaPCA)인 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니

터링 시스템.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 타겟 플레이트는 산소를 상기 하이드로겔에 제공하기 위한 적어도 하나의 채널 혹은 포켓을 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 효소는 비 공유적 고정을 통하여 하이드로겔안에 고정되는 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

청구항 12

경피 피분석물 모니터링 시스템에 의해 피분석물 검출을 증가시키기 위한 방법에 있어서,

(a) 침투성을 증가시키기 위하여 사용자의 피부의 영역을 처리하는 단계; 및

(b) 청구항 제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 기재된 경피 피분석물 모니터링 시스템을 적용하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 피분석물 검출을 증가시키기 위한 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 (a) 단계 이후 그리고 상기 (b) 단계의 이전에, 물, 에탄올, 이소프로판, 및 글리세롤로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나의 반응제를 포함하는 기질로써 피부의 처리된 영역을 닦는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 피분석물 검출을 증가시키기 위한 방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 피부 영역은, 상기 (a) 단계에서, 테이프 벗김, 문지름, 샌딩, 연마, 레이저절단, 무선 절개, 화학물, 초음파치료, 이온영동법, 전기영동법 및 침투강화제의 적용으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나의 방법에 의해, 처리되는 것을 특징으로 하는 피분석물 검출을 증가시키기 위한 방법.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 기질은 패드, 직물 및 부직포, 펄트, 및 거즈로 이루어진 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 피분석물 검출을 증가시키기 위한 방법.

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 기질은 무기성 또는 유기성 용제를 포함하는 것을 특징으로 하는 피분석물 검출을 증가시키기 위한 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 용제는 물, 에탄올, 및 이소프로판올로 이루어진 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 피분석물 검출을 증가시키기 위한 방법.

청구항 18

제13항에 있어서,

상기 기질은 인산염 식염수, 락테이트, 비누 또는 계면활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 피분석물 검출을

증가시키기 위한 방법.

청구항 19

제12항에 있어서, 상기 검출되는 피분석물은 혈당, 또는 락테이트인 것을 특징으로 하는 피분석물 검출을 증가시키기 위한 방법.

청구항 20

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 기재된 경피 피분석물 검출시스템; 및
인산염 식염수, 락테이트, 비누 또는 계면활성제를 포함하는 기질을 포함하는 키트.

청구항 21

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 기재된 경피 피분석물 검출시스템;
기질(substrate); 및
인산염 식염수, 락테이트, 비누 또는 계면활성제 및 용제로 이루어진 그룹에서 선택된 반응제를 포함하는 키트.

청구항 22

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 기재된, 경피 피분석물 센서의 민감성, 안정성 또는 정확성을 강화하기 위한 방법으로서, 하이드로겔에 강화된 산소 공급을 제공하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 센서의 민감성, 안정성 또는 정확성을 강화하기 위한 방법.

청구항 23

제12항에 있어서,
상기 산소의 소스는 공기인 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 센서의 민감성, 안정성 또는 정확성을 강화하기 위한 방법.

청구항 24

하이드로겔에 증가된 산소공급량을 제공하여 경피분석물 센서의 민감성, 안정성 또는 정확성을 강화하기 위한 방법에 사용되기 위한 청구항 제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 기재된 경피 피분석물 센서.

청구항 25

제1항에 있어서,
상기 경피 피분석물 모니터링 시스템의 관독 에러는 습윤제가 없는 동일한 시스템과 비교하여 의미있게 증가되지 않는 것을 특징으로 하는 경피 피분석물 모니터링 시스템.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 생물학적 유체의 비침투성 샘플링을 개선하기 위한 시스템 및 방법, 특히 경피 피분석물 검출 및 정량을 개선하기 위한 시스템 및 방법에 관한것이다.

배경기술

[0002] 본 출원은 2007년 7월 7일자로 미국특허청에 출원한 미국특허출원번호 제60/893,563호의 우선권을 주장한다.

[0003] 당뇨병이 미국인이 건강에 미치는 영향은 대단하다. 2006년 미국 당뇨병 협회에 따르면, 2,080만 미국인들인 당뇨병 환자로 진단받았다. 2002년에 당뇨병 비용이 약 1억3천2백만 달러로 추산되었다. 2006년에 당뇨병과 관련된 합병증으로 인한 사망자는 하루에 613명으로 추산되었다.

[0004] 당뇨병을 치료하고 검출하기 위한 새롭고 개선된 시스템 및 방법에 대한 요구가 높아지고 있다. 분석적 바이오센서는 당뇨병을 관리하기 위하여 사용될 수 있는 시스템의 한 형태를 제공한다. 분석적 바이오센서는 생체 상

호반응에서 비롯되는 특이성과 전자기계적 신호전달의 장점을 결합하는 수단으로서 지난 수십년 동안 인식되어 왔다. 예를 들면, 당뇨병 관리를 위한 지속적인 포도당 모니터링(Continuous Glucose Monitoring: CGM)의 사용은 점차 보편화되어 가고 있다.

[0005] 최근 분석적 바이오센서 시스템의 개선에도 불구하고, 가용 시스템은 단점들로 곤경에 처해 있다. 예를 들면, 하이드로겔 센서(hydrogel sensor)를 적용한 시스템은 전형적으로 짧은 보관기간을 가지고 센서물질을 사용자의 피부로 누설할 수 있다. 한편, 박테리아의 증식 또는 다른 미생물의 성장은 바이오센서를 오염시켜 피분석물의 측정을 신뢰할 수 없게 한다. 어떤 경우에는, 단백질, 탄수화물, 세포 또는 사용자의 세포분절들이 센서에 부착되어 측정을 방해한다. 그러한 부착은 바이오센서를 오염시킬 수도 있다.

[0006] 멤브레인, 필름 또는 다른 물리적인 막이 센서 전극의 표면에 오염물질이 닿는 것을 막아주기 위하여 사용되어 왔다. 사용되어온 전형적인 막은 셀룰로스 아세테이트, 폴리(o-페닐렌디아민), 폴리페놀, 폴리피롤, 폴리카보네이트, 및 NAFION®, 즉 테트라플루오로에틸렌-퍼플루오로-3, 6-디옥사-4-메틸렌-7-옥텐술폰산 공중합체(E.I. du Pont de Nemours & Co., Wilmington, Del.). 그러나 이들 멤브레인들은 제조하기 어렵고, 전극의 반응 표면에 효과적으로 부착되지 않는다.

[0007] 어떤 CGM 시스템들은 시스템을 부착하기에 앞서 수화제로 피부에 사전 조치를 요구한다. 예를 들면, 기존 바이오센서 시스템으로써, 피부의 다공성을 증가시키고 센서 적용전 대상 피부 부위에 10-40 분동안의 피부 수화처리가 전형적으로 가해진다. 상기 수화처리(hydration procedure)는 사전조치 없는 경우에 비하여 더 우수한 센서 성능을 가져다 준다(센서 신호는 기준 혈액 포도당 판독을 뒤따른다.). 그 것은 센서 성능을 개선시켜 주지만, 피부 수화조치는 바람직하지 않은 노력과, 재료 및 시간을 요구하여 장치 설치를 위한 절차를 복잡하게 하고, 그 결과 시스템의 비용을 발생시킨다. 복잡하거나 시간을 소모하는 피부 사전 조치를 요구하지 않는 시스템이 바람직하다.

[0008] 다른 CGM 시스템에서는, 표준 기준 포도당 방법이 포도당 센서를 조정하기 위하여 사용되고 그리고 나서 센서는 조정된 전기 신호에 기초한 후속의 포도당 판독을 출력한다. 원칙적으로, 시험 환자(test subject)의 혈당 농도는 측정된 전기 신호에 비례하여야 한다. 포도당의 효소 전환, 예컨대 포도당 산화효소(GOx)가 포도당을 과산화수소로 전환하기 위하여 물과 산소를 사용하는 효소 전환에 기초한 센서에서는 상기 효소성 전환이 가용 산소의 양에 의해 제한된다. 간질액에서와 같이, 산소 공급이 제한되면, 포도당 농도가 산소농도를 초과하고, 포도당의 효소성 전환이 산소 공급에 의존하게 되며, 그 결과 신뢰할 수 없는 센서 포도당 판독을 초래하고 따라서 센서 성능에 영향을 미치게 된다.

[0009] 산소 제한의 문제를 완화하기 위하여 다양한 방법이 보고되어 오고 있다. Tierney *et al.*은 포도당 추출을 제한하기 위하여 역이온삼투요법을 사용하고, 포도당 평형에 대한 바람직한 산소를 유지하는 것을 기술한다. (M Tierney *et al.*, Annals of Medicine, 32(9):632-641(2000)). Shults *et al.*의 미국특허 제7,110,803호는 감지화학(sensing chemistry)용 산소를 생성하기 위하여 보조 전극을 사용하는 것을 개시하고 있다. 그러나 이들 각 방법은 GCM 시스템에 여분의 요소의 추가를 요구함으로써 비용과 시스템의 복잡성을 증가시킨다. 비용과 시스템 복잡성을 증가시키지 않고 센서에 가용산소량을 증가시키기 위한 방법이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 이에, 본 발명의 목적은 개선된 경피 분석물 모니터링 시스템을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은, 경피 분석물 모니터링 시스템에서 생물부착 및/또는 오염을 감소하기 위한 방법을 제공하는 것에 있다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은, 경피 피분석물 모니터링 시스템에 의해 피분석물의 검출 및/또는 정량의 정밀도를 개선하기 위한 방법을 제공함에 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 상기한 목적을 달성하기 위하여 개선된 수명과 분석물 검출을 가진 경피 피분석물 모니터링 시스템(TAMS)이 제공된다. 상기 경피 피분석물 검출 시스템("TADS")는 센서 조립체를 포함하고, 이 센서 조립체는 (1) 피부에서 피분석물을 받아들일 수 있도록 설계된 하이드로겔과 같은, 친수성 폴리머 기질, 및 (2) 복수개의 전극과 디스플레이 및/또는 컴퓨터장치를 가진 센서 몸체를 포함한다. 바람직한 실시예에서, 상기 경피 피분석물

모니터링 시스템(TAMS)는 상기 친수성 폴리머 기질에 부착하는 반 투과성 멤브레인을 상기 센서의 선단에 포함한다. 이 멤브레인은 시험 대상의 외부 표면과 경계를 이루고, 환자의 피부와 친수성 폴리머 기질 사이에 장벽으로서 작용한다. 상기 반 투과성 멤브레인은 친수성 폴리머 기질의 노출된 표면 위에 보호성 장벽을 형성함으로써 반 투과성 멤브레인이 없는 동일한 장치에 비하여 친수성 폴리머 기질의 생물학적 오염물질량을 감소시킨다. 또, 상기 반 투과성 멤브레인은 침투성 폴리머 기질이 장치 외부로 누설되는 것을 방지한다. 상기 친수성 폴리머 기질은 전형적으로 효소를 포함하고, 선택적으로 하나 또는 그 이상의 습윤제를 포함한다.

[0014] 바람직한 실시예에서, 상기 경피 피분석물 모니터링 시스템은 센서 조립체 안에 하나 또는 그 이상의 채널 또는 포켓을 포함하고, 이 채널 또는 포켓은 상기 피분석물을 효소와 반응시키기 위하여 가용될 수 있는 산소의량을 증가시키고 검출가능한 신호를 발생시킨다.

[0015] 다른 실시예에서는, 경피 피분석물 모니터링 시스템에 의해 피분석물 검출 및/또는 정량을 개선하기 위한 방법이 제공된다. 이방법은 다공성을 증가시키기 위하여 유기체의 피부 영역을 처리하고, 이어서 처리된 피부 영역을 기질로써 덮는 것을 포함한다.

[0016] 상기 기질은 패드, 부직포, 펄프 또는 거즈와 같은 알만은 흡수성 물질일 수 있다. 일반적으로 상기 기질은 솔벤트(예컨대, 물, 에탄올 또는 이소프로판올), 인산염 식염수, 젖산, 비누, 계면활성제 또는 그 조합물과 같은 덮는 시약을 포함한다. 상기 덮는 단계는 피부 수화단계의 필요성을 없앨 수 있다. 피부를 덮고 난 후, 상기 경피 피분석물 모니터링 시스템이 적용된다.

[0017] 다른 실시예에서는, 경피 피분석물 검출 시스템과 기질을 포함하는 키트(kit)가 제공된다. 상기 기질은 덮는 시약이 함침될 수 있다. 달리, 덮는 시약은 키트에 분리할 수 있게 포함될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 사시도로 도시된 센서와 함께 연속적인 피분석물 모니터링을 수행하기 위한, 전형적으로 선으로 연결된 경피 피분석물 모니터링 시스템(TAMS)를 보여준다. 또 달리 센서와 모니터 사이의 통신은 무선 연결(도시되지 않음)을 통하여 이루어질 수 있다.

도 2는 도 1에 도시된 센서 몸체의 도면을 나타낸다.

도 3은 24시간 동안 생체밖 적용 후, 장벽 멤브레인을 가지고 그리고 멤브레인 없는 전형적인 바이오센서로부터의 잔류 신호의 비율을 나타낸 막대그래프이고, 'n'은 시험 횟수를 나타낸다.

도 4는 센서(nA)와 혈당(BG)치 사이의 신호 추이(%)와 24시간 절대 상대 평균편차(MARD)를 보여준다.

도 5는 신호 추이(%) 및 24시간 MARD의 막대그래프.

도 6은 바이오센서 시스템을 비교한 막대그래프,

도 7a는 피부 사전 조치를 한 경피 포도당 센서로부터 취한 시간에 대한 혈당 농도(mg/dl)의 직선그래프,

도 7b는 피부 사전 조치 없이 경피 포도당 센서로부터 취한 시간에 대한 혈당 농도(mg/dl)의 직선그래프,

도 7c는 40분 동안 피부 사전 조치를 한 경피 포도당 센서로부터 취한 시간에 대한 혈당 농도(mg/dl)의 선그래프,

도 8a는 4개의 공기 채널을 가진 전형적인 타겟 플레이트의 저면도,

도 8b는 4개의 공기 채널을 가진 전형적인 타겟 플레이트의 저면도,

도 8c는 둘러싸인 포도당 센서 조립체를 제공하기 위하여 타겟 플레이트의 상면에 구비된 전형적인 무선 센서 하우징의 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 첨부도면에 따라 상세히 설명한다.

[0020] I. 경피 피분석물 모니터링 시스템

[0021] 이하, 경피 피분석물 검출을 강화하기 위한 시스템 및 방법이 설명된다. 일반적으로 경피 피분석물 검출 시스템("TADS")는 센서 조립체를 포함하고, 이 센서 조립체는 (1) 피부에서 피분석물을 받아들일 수 있도록 설계된

하이드로겔과 같은, 친수성 폴리머 기질, 및 (2) 복수개의 전극과 디스플레이 및/또는 컴퓨터장치를 가진 센서 몸체를 포함한다. 바람직한 실시예에서, 상기 경피 피분석물 모니터링 시스템(TAMS)는 상기 친수성 폴리머 기질에 부착하는 반 투과성 멤브레인을 상기 센서의 선단에 포함한다. 이 멤브레인은 시험 대상의 외부 표면과 경계를 이루고, 환자의 피부와 친수성 폴리머 기질 사이에 장벽으로서 작용한다.

[0022] 상기 TAMS는 동물의 피부위 영역에 적용되고; 전형적으로 상기 동물은 포유류이고, 바람직한 실시예에서는 상기 포유류는 인간이다.

[0023] 상기 시스템이 사용될 때, 상기 하이드로겔은 상기 피분석물과 연속적으로 반응하여 전기 신호를 생성하는 효소를 포함한다. 그리고나서, 상기 전기 신호는 전극 조립체에 의해 검출된다. 상기 전기 신호를 피분석물 값과 상호 관련한다.

[0024] 상기 감시되는 피분석물은 포도당, 젖산, 혈액가스(예컨대, 이산화탄소, 또는 산소), 혈액 산성도, 전해질, 암 모니아, 단백질, 또는 혈액, 혈장, 혈청 또는 간질액과 같은 생체 유체 내에 존재하는 어떠한 생물학적 종을 포함하고, 그러나 이러한 것에 한정되지 않는다.

[0025] 대표적인 TAMS는 Kellogg et al.의 미국공개특허 제20060094946호에 설명되고 도 1에 도시되어 있다. 도 1에 도시된 TAMS는 포도당과 같은 피분석물의 연속적인 모니터링을 수행하기 위하여 사용될 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 상기 TAMS(100)는 센서 조립체(112)를 포함하고, 센서 조립체(112)는 센서 몸체(101), 하이드로 겔 디스크(106) 및 마운팅 플레이트(102)와 디스플레이 또는 컴퓨터 장치에 부착될 수 있는 다른 구성품을 포함한다. 작동 중에, 상기 센서 조립체(112)는 도 1의 점선으로 도시된 사용자의 피부의 침투성 영역(107)에 인접하여 위치할 수 있다. 상기 센서 조립체(112)는 디스플레이 또는 컴퓨터 장치에 적당한 수단으로 부착될 수 있다. 상기 적당한 수단은 연성 연결 케이블(109)과 같은 전기적 연결을 위한 다른 수단이나 무선 연결을 포함한다. 일 실시예에서는, 상기 센서 조립체(112)는 인쇄회로기판(111)을 포함하는 포텐시오스타트 기록기(potentiostat recorder)에 부착된다. 상기 연결 케이블(109)은 바람직하게는 센서 조립체(112)의 제거 및 부착을 편리하게 하는 커넥터(110)를 사용하여 상기 포텐시오스타트 기록기(108)에 부착된다. 부착을 위한 적당한 수단은 연성의 연결 케이블(109) 및 무선 연결을 포함한다.

[0026] 무선연결을 가진 TAMS는 도 9에 도시되어 있다. 센서 조립체(112)는 타겟 플레이트(120), 하이드로 겔(106) 및 센서 하우징(125)을 포함한다. 상기 센서는 데이터 처리와 디스플레이를 위한 모니터에 무선으로 데이터를 송신하는 소형 분석기에 결합된다.

[0027] A. 센서 조립체

[0028] 도 1 및 도 2에 도시된 센서 조립체(112)는 수많은 검출장치중 어느 하나에 편입될 수 있다. 예를 들면, 이 센서 조립체는 불연속적 및/또는 연속적 포도당 모니터링을 위하여 제공하는 수신기에 편입될 수 있다.

[0029] 상기 센서 조립체(112)는 센서 몸체(101)를 포함한다. 센서 몸체는 도 2에 도시된 바와 같이 피분석물을 나타내는 반응 결과물 또는 피분석물의 전기 기계적 검출을 위하여 표면에 전극을 포함할 수 있다.

[0030] 열적 트랜스듀서(103)(이 것은 센서 몸체(101)의 형상에 대응하는 형상을 가진 센서 조립체(112) 내에 둘러쌓여 질 수 있다.)는 센서 몸체(101)와 상기 마운팅 플레이트(102) 사이에 위치한다. 포도당 센서와 같은, 효소-기반의 전기 기계적 센서는, 온도 변화에 민감할 수 있다. 상기 열적 트랜스듀서(103)는 피분석물 또는 피분석물 인디케이터에서의 변화에 기인하는 변화들을 표분화하고 출력하기 위하여 사용될 수 있다.

[0031] 상기 센서 조립체(112)는 열적 트랜스듀서(103)와 대면하고 있는 센서 몸체(101)의 측면에 부착될 수 있다.

[0032] 상기 센서 조립체(112)는 또한 접착 링(105)를 포함할 수 있고, 이 접착 링은 접착 디스크(104)와 대향하는 센서 몸체(101)의 측면에 부착될 수 있다. 상기 접착 링(105)의 절단된 중앙 부분은 바람직하게는 센서 몸체(101)상의 센서 구성품 전부 또는 일부를 노출시킨다. 상기 접착 링(105)와 접착 디스크(104)는 도 1에 도시된 바와 같이 센서 몸체와 대응하는 형상을 가질 수 있다.

[0033] 센서 조립체(112)는 하이드로 겔 디스크(106)를 포함하고, 상기 하이드로 겔 디스크는 센서 몸체(101)의 표면에 인접한 상기 접착 링(105)의 절단된 중앙 부분 내에 위치할 수 있다.

[0034]

[0035]

a. 센서 몸체

[0036]

센서 몸체(101)는 도 2에 상세히 도시되어 있다. 상기 센서 몸체(101)는 리드(204,205,206)가 패터화된 몸체 층(207)을 포함한다. 상기 리드는 예를 들면 요구되는 위치에 상기 몸체 층(207) 위에 금속 도금에 의해 형성될 수 있다. 작동 전극(201)는 전형적으로 상기 센서 몸체(101)의 중앙에 위치한다. 상기 작동 전극(201)은 결정성 및/또는 도전성 물질, 예를 들면 순 백금, 백금이 코팅된 탄소분말(platinized carbon), 유리질 탄소, 탄소 나노튜브, 메조 기공성 백금, 백금 흑, 팔라듐, 금 또는 백금-이리듐을 포함할 수 있다. 작동 전극(201)은 리드(206) 위에 패터화되어 리드(206)와 전기적 접촉상태에 있게 된다. 상대 전극(202)은 안전된 도전성 물질을 포함하고, 바람직하게는 탄소를 포함하며, 도 2에 도시된 바와 같이 작동 전극(201)의 부분의 원주 주위에 배치될 수 있다. 상대 전극(202)은 리드(205) 위에 패터화되어 리드(205)와 전기적 접촉 상태에 있게 된다. 일관된 산화환원전위를 제공하고 바람직하게는 Ag/AgCl을 포함하는, 이원 산소-환원성 물질을 포함하는 기준 전극(203)은, 도 2에 도시된 바와 같이, 작동 전극(201)의 다른 부분의 원주 둘레에 위치할 수 있다. 상기 전극(201,202,203)들은, 각각 장치의 감지 영역에 패터화된, 전극(206,205,205)의 레이아웃을 추종하도록 형성될 수 있다. 상기 전극(201,202,203)들은 스크린 인쇄되거나 전기 리드(206,205,204) 위에 스퍼터 코팅(sputter coat)될 수 있다. 상기 리드들은 스크린 인쇄 혹은 그 기술분야에서 알려진 다른 방법을 사용하여 상기 센서 몸체(101)위에 외부 장치 또는 구성품에 전기적으로 연결되도록 패터화될 수 있다. 예를 들면, 상기 리드들은 도 2에 도시된 바와 같이, 센서 몸체의 연장된 영역의 끝부분에 리드(204,205,206)을 포함하는 3X 커넥터 핀 리드를 형성할 수 있다.

[0037]

표본 커넥터가 상기 센서 전극들을 외부 장치 또는 구성품에 연결하기 위하여 사용될 수 있다.

[0038]

[0039]

b. 친수성 폴리머 기질

[0040]

상기 센서 조립체는 친수성 폴리머 기질을 포함한다. 상기 기질은 센서 조립체 내에 물 저장소를 형성하도록 구조를 제공하도록 설계되어 있다. 친수성 폴리머 기질은 센서 조립체 내에 결합되는 적당한 어떤 형태로 될 수 있다. 전형적으로, 친수성 폴리머 기질은 센서 몸체의 형태로 된다. 표준 형태는 디스크이다. 그 형태는 센서의 형태에 부합하도록 선택된다. 선택적으로, 추가 기능들, 예컨대 생체결합성을 부가하도록 이온 모이어티(ionic moiety)가 상기 친수성 폴리머 기질에 편입될 수 있다. 바람직한 실시예에서, 상기 기질은 하이드로 겔이다.

[0041]

하이드로겔은, 콘택트렌즈, 바이오센서, 인공 임플란트용 라이닝 및 약물 전달장치와 같은, 의학용 및 생명공학 응용분야에 사용되는 생체적합물질(biomaterials) 계이다. 경피 피분석물 모니터링 시스템은 아래에 기재된 하나 또는 그 이상의 하이드로겔 물질을 사용할 수 있다. 센서 조립체에 사용되는 하이드로겔 물질의 계통은, 아가로스 기반(agarose-based) 하이드로겔, 폴리에틸렌 글리콜 디아세틸레이트(PEGDA)-베이스 하이드로겔, 및 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트/폴리에틸렌이민(PEGDA-PEI) 및 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트-n-비닐 피롤리돈(PEGDA-NVP)를 포함하는 비닐 아세테이트-베이스 하이드로겔을 포함한다.

[0042]

하이드로겔을 형성할 수 있는 적합한 폴리머로서는, 합성 또는 천연 폴리머를 포함하지만 여기에 한정되지는 않는다. 합성 폴리머의 예들은, 폴리아크릴 및 폴리메타아크릴 산 폴리머(polyacrylic and polymethacrylic acid polymers), 및 하이드록시프로필 셀룰로스(hydroxypropyl cellulose), 폴리에틸렌글리콜 폴리머(polyethyleneglycol polymers), 공중합체, 및 블록 공중합체와 같은, 셀룰로스 유도체(cellulose derivatives), 및 다른 물 팽창성, 생체적합성 폴리머를 포함한다. 천연 폴리머들의 예들은, 콜라겐, 히아루론산(hyaluronic acid), 젤라틴, 알부민, 폴리사카린, 및 그 유도체를 포함한다. 천연 폴리머도 사일림(ψyllium)과 같은 다양한 식물에서 추출된 것일 수 있다.

[0043]

구조적으로, 상기 폴리머 하이드로겔은 3차원 고분자 형태이다. 상기 폴리머 하이드로겔은 다수의 방법을 통하여 생산될 수 있다: a) 단량체에서 합성(가교 중합 반응); b) 폴리머에서 합성 및 보조 중합반응(이식 및 가교 중합반응); c) 폴리머에서 합성 및 보조 비 중합반응(가교 폴리머); d) 에너지원으로써 폴리머에서 합성(보조반응없이 폴리머를 가교); e) 폴리머에서 합성(반응성 폴리머-폴리머 상호결합에 의한 가교).

[0044]

하이드로겔은 두께가 변화할 수 있다. 전형적으로 하이드로겔의 두께는 약 10 내지 1000 μ m, 더욱 바람직하게는 약 50내지 700 μ m, 더욱 바람직하게는 약 200 내지 500 μ m이다.

[0045]

도 1에 도시된 바와 같이, 하이드로겔 디스크(106)은 마운팅 플레이트(102)상에 포개어진 후 사용자쪽으로 향하도록 위치할 수 있다. 상기 센서 몸체(101)는 배킹 플레이트(backing plate,102) 위에 설치되는 대응 커넥터 인

터페이스와 짝을 이루는 래치와 함께 표준 커넥터를 사용하여 마운팅 플레이트(102) 위에 설치될 수 있다.

[0046] **i. 아가로스-기반 하이드로겔(Agarose-based Hydrogels)**

[0047] 아가로스-기반 하이드로겔은 연속적인 경피 피분석물 모니터링에 여러가지 장점을 제공할 수 있다. 예를 들면, 아가로스-기반 하이드로겔은 하나 또는 그 이상의 다음 장점을 제공한다.: 높은 물 함량 때문에 포도당과 과산화수소에 대한 양호한 응답성, 높은 효소 수송율, 양호한 생체적합성, 및 우수한 물질 투과성 및 확산성. 아가로스 기반 하이드로겔은 일반적으로 수용성 피분석물과 적합성을 가진다. 또, 아가로스 하이드로겔은 깨끗하고, 값이 싸며, 제조하기 쉽다.

[0048] 예를 들면, 아가로스 겔은 0-1M 소듐 또는 포타시움 포스페이트, 0-1 M의 소듐 클로라이드, 0-1M의 포타시움 클로라이드, 0-2M의 락테이트, 0-1M의 MTRITON ® X-100 (Union Carbide Chemicals & Plastics Technology Corp.), TWEEN 80® (ICI Americas Inc.) 혹은 라우릴 황산나트륨(sodium lauryl sulfate) 및 다른 생체적합성 성분을 포함하는 완충용액에서 1-20%의 아가로스로부터 얻어질 수 있다. 예를 들면, 농축 포도당 산화효소 용액에 상기 고체 하이드로겔을 적시거나 혹은 농축 포도당 산화효소 분말 또는 용액을 용해 단계(15-65℃) 도중에 아가로스 용액과 혼합하고, 그리고 나서 저온(40℃ 혹은 그 이하)에서 냉각 또는 겔화함으로써 아가로스 하이드로겔 내의 포도당 산화효소 수송율을 0-20중량% 이상으로 할 수 있다.

[0049] **ii. PEG-기반 하이드로겔(Agarose-based Hydrogels)**

[0050] PEG-기반 하이드로겔은 연속적인 경피 피분석물 모니터링에 여러가지 장점을 제공할 수 있다. 구조적으로 PEG는 높은 친수성이고, 수용성 용액에서 높은 용해도를 나타낸다. PEG 분자의 바람직한 용해도는 PEG 사슬 부피에서 단백질을 효과적으로 배제함으로써 표면에 단백질 부착을 방지할 수 있다. 화학적으로 가교된 PEG-기반 하이드로겔에 의해 제공되는 장점은, 물리적 화학적 물성이 PEG 사슬의 분자량을 변화시키고 개시제 농도를 변화시킴으로써 조절될 수 있다는 것이다. 예를 들면, 폴리에틸렌 옥사이드 척추의 분자량을 증가시키면 네트워크 메쉬 크기를 증가시킨다. 효소와 같은 생반응성 분자의 방출은 네트워크 밀도의 조절로써 제어될 수 있다. 따라서, 평균 분자량 8 KDa인 PEGs를 포함하는 하이드로겔은 3.3KDa의 평균분자량을 가진 PEGs를 포함하는 하이드로겔보다 포착된 약물의 높은 방출율을 가진다.

[0051] 선택적으로, 추가되는 기능성, 예를 들면 생체적합성을 부가하기 위하여 하이드로겔에 첨가물이 편입될 수 있다. 예를 들면 히알루론 산(hyaluronic acid) 또는 폴리아크릴 산이 생체적합성 하이드로겔을 생성하기 위하여 가교하기에 앞서 PEG 대분할구에 첨가될 수 있다. 다른 예로서, 분자 상호결합(예를 들면, 이온결합)에 매트릭스에서 약물 방출율을 낮추기 위해 포착된 약물을 제공하기 위하여, 가교된 하이드로겔에 이온 특성이 부가될 수 있다.

[0052] 바이오센서에 사용되는 PEG-기반 하이드로겔은 다음과 같은 특징을 하나 또는 그 이상 제공한다.: (a) 센서 기능의 절충없이 생체 유체에 장기간 노출에 적합한 생체적합성, 비 부착성 표면, (b) 포도당 산화효소용 저장소, (c) 포도당 산화효소의 포착을 강화하기 위하여 이온 모이에티에 편입될 수 있는 매트릭스, (d) 중추의 분자량을 변화시켜 물리화학적 특성(망밀도, 젖음)에 의하여 조절될 수 있는 매트릭스, (e) 키토산 글루콘산염, 폴리아크릴산, 폴리(아미도아민), 폴리(에틸렌이민), 및 히알루론 산과 같은 이온 첨가제의 첨가에 의해 생체부착될 수 있는 매트릭스.

[0053] 하이드로겔이 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트(PEGDA) 고분자에서 형성될 때, 매트릭스 지지체와 하이드로겔 용 핸들을 제공하는, 예비하중이 걸린 마포를 포함하는 몰드에서 자외선 중합반응과 같은 중합화반응이 일어날 수 있다. 상기 PEGDA 하이드로겔은 아크릴레이트-PEG-NHS(A-PEG-N) 반응제를 포함하고, 이 반응제는, GOx 효소와 같은 효소를 PEGDA 하이드로겔 망에 공유적으로 연결하기 위하여 링커 분자로서 역할을 할 수 있다.

[0054] **iii. 비닐 아세테이트-기반 하이드로겔(Vinyl Acetate-based Hydrogels)**

[0055] n-비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(n-vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer)와 같은 비닐 아세테이트-기반 하이드로겔은, 투명성, 점착성, 무독성, 유연성, 및/또는 소수성(hydrophobicity)와 같은 특징을 나타낼 수 있다. 비닐 아세테이트-기반 하이드로겔은 전형적으로 수분 함유 및 포도당 산화효소와 같은 효소 포착에 양호한 능력을 가지고, 생체적합적이며, 피부 센서 결합을 개선하여 피부에 잘 부착된다. Chuang et al.에 의해 보고된 바와 같이, 하이드로겔로서 n-비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체를 사용하는 포도당 플럭스 센서는 포도당 클램핑 연구 동안에 당뇨병 환자의 혈장 포도당 농도를 추적하는 데 우수한 성능을 보여주었다.

Chuang et al." 초음파 예비조치는 연속적인 경피 포도당 모니터링을 가능하게 한다",는 "the 4th Annual Diabetes Technology Meeting Held October 28-30, 2004,"(philadelphia, PA)"에 개시되었다.

iv. 변형된 하이드로겔(Modified Hydrogels)

1. 공유적으로 고정된 효소(Covalently Immobilized Enzymes)

선택적으로, 하이드로겔은 효소 및/또는 습윤제를 포함하여 변형될 수 있다. 상기 효소 및/또는 습윤제는 공유 결합 및 비 공유적 고정을 포함하는 적당한 수단에 의해 포착될 수 있다. 상기 비 공유적 고정의 예는 이온 상호결합 및 물리적 포착을 포함하지만 여기에 한정되지는 않는다. 바람직하게는 상기 효소는 링커 분자를 사용하는 것과 같이, 하이드로겔에 공유적으로 연결된다. CGM 시스템에 사용을 위하여 특히 적합한 일 실시예에서는, 포도당 산화효소가 하이드로겔 디스크안에 공유적으로 고정된다. 예를 들면, GOx를 PEGDA 망안에 공유적으로 고정하면, GOx 확산을 제거함(생체이용율을 유지함)으로써 및/또는 효소를 안정화함(생체활성을 유지함)으로써 장치의 성능이 개선된다. PEGDA 망은 매트릭스내에서 ~80% 물을 함유하는 구조를 제공한다. 그 것은 활성 부분품을 용액(예를 들면, 완충염 및 삼투제)내에 불잡아두기 위한 수성 저장소로서 역할을 하고, 또한 피분석물의 확산을 위한 수송매체를 제공한다.

15%(w/w)의 PEGDA 농도에서, 대부분의 GOx는 메쉬안에 물리적 포착에 의해 하이드로겔 내에 고정될 수 있다. 그러나 더 낮은 PEGDA 농도, 예컨대 10%(w/w)에 근접하는 농도에서는, 더 많은 개방 매쉬는 GOx를 고정하고 공유적 고정이 필요하다.

* 링커를 사용하여 효소를 하이드로겔에 공유적으로 연결

효소를 하이드로겔에 결합하는 것도 링커(linker)를 사용하여 달성될 수 있다. 상기 링커 분자는 일반적으로 효소상의 작용기와 하이드로겔 상의 작용기와 반응할 수 있는 둘 또는 그 이상의 작용기를 포함한다. 예를 들면, 링커 분자는 효소와 하이드로겔에서 발견되는 구핵성 기, 예를 들면 하이드록시, 티올, 및/또는 아미노기와 반응하는 친전자성 기를 포함할 수 있다. 이들 링커들은, 원자의 변수를 포함하는 결합을 형성함으로써 하이드로겔의 표면에 효소가 결합하는 것을 매개한다. 링커 분자들은 단일작용성(작용기가 동일한 것) 또는 헤테로작용성(즉, 작용기가 다른 것)일 수 있다.

적합한 링커 분자들은, N-Succinimidyl 3-(2-pyridyldithio)propionate (SPDP, 3- and 7-atom spacer), SPDP (12-atom spacer), (Succinimidyl-oxycarbonyl- α -methyl-2-(2-pyridyldithio) toluene) (SMPT, 8-atom spacer), Succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexane-1-carboxylate) (SMCC, 11-atom spacer) 및 Sulfo-succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexane-1-carboxylate, (sulfo-SMCC, 11-atom spacer), m-Maleimidobenzoyl-N-hydroxysuccinimide ester (MBS, 9-atom spacer), N-(γ -maleimidobutyryloxy)succinimide ester (GMBS, 8-atom spacer), N-(γ -maleimidobutyryloxy)sulfosuccinimide ester (sulfo-GMBS, 8-atom spacer), Succinimidyl 6-((iodoacetyl) amino) hexanoate (SIAX, 9-atom spacer), Succinimidyl 6-(6-(((4-iodoacetyl)amino)hexanoyl)amino)hexanoate (SIAXX, 16-atom spacer), 1,4-Di-[3'-2'-pyridyldithio]propion-amido]butane (DPDPB, 16-atom spacer), Bismaleimido-hexane (BMH, 14-atom spacer), and p-nitrophenyl iodoacetate (NPIA, 2-atom spacer)일 수 있지만, 여기에 한정되는 것은 아니다. 이 기술분야에서 통상의 지식을 가진 전문가라면 다른 원자수를 가진, 다른 결합체의 수가 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

더욱이, 복수의 끝단에 있는, 아크릴레이트-폴리에틸렌 글리콜-N-하이드록시 숙신이미드(아세틸-PEG-NHS 혹은 A-PEG-N)과 같은반응성 작용기들 사이에 거리를 증가시키기 위하여 간격 분자(spacer molecules)가 링커에 편입될 수 있다.

많은 다작용성 PEGs는 상업적으로 Shearwater Polymers (Huntsville, AL), 및 Texaco Chemical Co.(Houston, TX)에서 이용가능하다. 멀티-아미노 PEGs는 "제파민(Jeffamine)"이란 이름으로 사용가능하고, 디아미노 PEGs 및 트리아미노 PEGs를 포함한다. 바람직한 실시예에서는, 효소는 아크릴레이트-PEG-NHS(A-PEG-N)을 사용하여 하이드로겔안에서 공유적으로 고정된다.

- [0065] 결합제를 사용하여 효소를 하이드로겔에 공유적으로 연결
- [0066] 효소는, 결합제의 편입없이, 효소 또는 하이드로겔 상의 작용기와 반응하게 하는 하이드로겔 또는 효소 표면 상의 기를 활성화시키는 반응제 또는 반응의 사용에 의해 하이드로겔에 직접 결합될 수도 있다.
- [0067] 예를 들면, 카보다이미드는 카르복실레이트와 아민 사이의 아미드 연결 또는 포스페이트와 아민 사이의 포스포아미디에트 연결의 형성을 매개한다. 카르보다이미드의 예들은, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 하이드로클로라이드(EDC), 1-사이클로헥실-3-(2-모르폴리노에틸)카르보다이미드(CMC), 디사이클로헥실 카르보다이미드(DCC), 디이소프로필 카르보다이미드(DIC), 및 N,N'-카르보다이미드아졸(CDI)이다. N-에틸-3-페닐이소사졸리움-3'-술포네이트(Woodward's reagent)는 카르복실레이트와 아민의 응축을 통하여 아미드 연결의 형성을 매개한다. CDI는 아미노기를 하이드록실기에 결합하는 데 사용될 수도 있다.

[0068] 2. 습윤제

- [0069] 다른 실시예에서, 하이드로겔은 하나 또는 그 이상의 습윤제를 포함하여 변형된다. 습윤제는 물분자와 수소결합을 형성하기 위한 강한 친화력을 가진 흡수성 물질이다. 습윤제는 전형적으로 하이드록실기, 아민기 혹은 카르복실기와 같은 친수성기를 다수 가지고 있다. 하이드로겔이 필요한 물 농도를 함유하는 것을 보장하도록 하이드로겔은 적당한량의 습윤제를 포함한다. 하이드로겔내의 습윤제의 적당한량은 0.1-40%(wt/wt)의 범위이고 바람직하게는 5-15%(wt/wt)의 범위이다.
- [0070] 바람직하게는, 습윤제는 전체적으로 음하전을 포함한다. 적당한 음이온 습윤제는 글리세릴트리아세테이트와 음이온으로 하전된 폴리올을 포함하지만 여기에 한정되지는 않는다. 시험된 바람직한 습윤제는 소디움 PCA(즉, 2-피롤리돈-5-카르복실산의 소디움 염) 및 소디움 락테이트를 포함한다.
- [0071] 몇몇 작은 분자의 습윤제, 즉 1000Da보다 작은 분자량을 가진 분자,는 사용될 수 있다. 유용한 작은 분자의 습윤제의 예는, 요소, 프로피렌 글리콜, 소디움 락테이트 및 소디움 피롤리돈 카르복실산(PCA)를 포함하지만, 여기에 한정되지는 않는다.
- [0072] 몇몇 폴리사카라이드 습윤제는 유용하다. 유용한 폴리사카라이드 습윤제는 히알루론산(소디움염), 카라기난, 아가로스를 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.
- [0073] 습윤제는 적용기간에 걸쳐 개방시스템에서 증발하는 물분자를 포함한다. 겔내에서 물의 손실은 많은 많은 해로운 효과를 일으킨다. 그 중에서도 수송저항이 증가되고, 전기신호(즉, GOx 효소)를 제공하는 결정의 생체이용율을 감소시키며, 수축때문에 경계 접촉 면적의 손실을 일으킨다. 위 악영향중 어느 것이나 장치의 성능을 방해한다.
- [0074] 습윤제는 물손실을 경감하여 장치의 항상성을 개선한다. 물손실 감소는 장치의 수명을 개선한다. 실시예 2에 개시된 바와 같이, 어떤 습윤제는 제어(습윤제없이)의 경우에 비하여 장치성능을 연장하는 것으로 보이는 반면에, 글리세롤, 및 하이드록시에틸 요소와 같은 다른 것들은 제어(습윤제없이)의 경우에 비하여 장치성능을 증가시키지 않았다.(증가된 신호 추이로 나타난 바와 같이) 그 결과 이롭지 않았다. 바람직한 습윤제는 장치의 성능 수명을 증가시키는 반면에 판돈 에러를 심각하지는 않지만 증가시킨다(도 5 참조).

[0075] c. 마운팅 플레이트 또는 타겟 플레이트

- [0076] 마운팅 플레이트(102)는 적당한 형상을 가진다. 상기 마운팅 플레이트는 대응 커넥터 인터페이스와 짝을 이루는 래치를 가진 SLIM/RCPT 커넥터와 같은 표준 커넥터를 사용하여 센서 몸체(101)에 연결된다. 도 8A, 8B 및 8C에 도시된 바와 같은 무선시스템에서는 타겟 플레이트(120)가 마운팅 플레이트 대신하여 사용된다. 바람직하게는 마운팅 플레이트 혹은 타겟 플레이트는 강성(rigid)이고, 비 전도성 재질로 형성되고, 센서 몸체(101)용 견고한 배킹과 하이드로겔용 하우징을 제공하는 플라스틱과 같은 고 유전성 상수를 가진다.
- [0077] 마운팅 플레이트용 재료는 전형적으로 회로기판에 사용되는 재료를 포함하고, 센서 몸체(101)를 위한 견고한 배킹을 제공할 뿐아니라 센서 시스템용 인쇄회로기판을 제공한다.

[0078] i. 에어 포켓 또는 채널

- [0079] 하나의 실시예에서, TAMS내의 센서 조립체는 공기 및/또는 산소를 하이드로겔 또는 작동에 산소를 요구하는 센

서 내의 다른 요소들에게 공급하는 에어 포켓 또는 채널을 포함한다. 하나 또는 그 이상의 에어 채널 및 포켓은 하이드로겔 주위에 위치할 수 있다. 에어 채널(122) 및/또는 채널(124)은 일반적으로 유선시스템(도 1)의 마운팅 플레이트(102) 또는 무선시스템(도 8A 및 도 8B)의 타겟 플레이트(102) 상에 슬릿 또는 개구부의 형태로 된다. 상기 채널과 포켓은 산소공급을 증가(산화 증가)할 뿐아니라 하이드로겔 습기(물)를 유지한다. 에어 채널 및 포켓은 몰딩, 밀링, 펀칭, 에칭 또는 다른 기계 또는 화학적 수단으로 생성될 수 있다.

[0080] 도 8A-8C는 무선 TAMS 내의 타겟 플레이트(120)안에 있는 에어 채널 및 포켓의 예들을 보여준다. 유선 시스템(도 1 및 도 2)은 에어 포켓 및 채널을 포함하도록 유사하게 변경될 수 있다. 도 8A는 4개의 에어 채널(122A,B,C,D)을 가진 전형적인 포도당 센서의 타겟 플레이트의 배면도를 나타낸다. 도 8B는 하이드로겔 화학용 증양 구멍(125)을 둘러싸는 내측 에어 포켓의 3개의 컷(124A,B,C)을 가진 전형적인 포도당 센서의 타겟 플레이트의 정면도를 보여준다. 도 8C는 둘러싸인 포도당 센서 조립체(112)를 제공하기 위하여 타겟 플레이트(120)의 상면에 구비된 전형적인 무선 센서 하우징(126)을 보여준다.

[0081] 바람직한 일 실시예에서는, 상기 TAMS는 경피 피분석물 검출을 위한 센서를 포함하고, 이 센서 내에서 포도당 산화효소(GOx, 효소)는 물과 산소를 이용하여 포도당을 과산화수소(H_2O_2) 및 글루코라톤으로 변환한다. 전자화학적 포도당 센서는 과산화수소를 분해하기 위한 백금 전극을 사용하고, 경피 포도당 플럭스의 연속적인 공급으로써 연속적인 전류를 생성하는 것으로 설계될 수 있다. 산소 또는 공기 채널 혹은 포켓이 센서 조립체 내에 포함되면, 하이드로겔에 공급되는 산소량은, 에어 포켓 또는 채널이 없는 동일한 하이드로겔에 비하여 증가하고 하이드로겔의 습도는 유지된다. 이것은 GOx가 포도당을 과산화수소로 변환하고 이어서 전기화학적으로 산화되고 측정되며 혈액의 포도당량을 결정하는 데 필수적이다.

[0082] B. 반 투과성 멤브레인

[0083] 바람직한 일 실시예에서, 상기 TAMS는 하이드로겔 표면과 사용자의 피부 사이에 보호성, 반 투과성 멤브레인을 포함한다. 상기 멤브레인은 다른 기공 크기, 조성, 하전성, 반응성 및 두께를 가질 수 있다. 기공은 매트프로로스($5\mu m$)에서 초미세여과필터(3K)의 범위로 불확정적이다(NAFION®). "불확정적"이란 기공구조를 특징하는 표준방법이 없는 멤브레인을 지칭한다. NAFION®는 1nm에서 약 50nm의 범위의 크기를 가지고 수화 상태에 의존하는 이온성 채널을 포함한다.

[0084] CGMs와 같은 경피 피분석물 모니터링 시스템의 경우, 보호성 반투과성 멤브레인을 하이드로겔 외측면에 부착하면, 미생물, 단백질, 세포성 물질 등으로써 하이드로겔이 오염되는 것을 방지하고 수명을 연장함으로써 장치 성능을 개선한다. 하이드로겔과 다공성 피부 사이의 경계면의 경우와 같이, 멤브레인은 단백질, 지질, 세포 찌꺼기, 미생물 또는 그 조합 등과 같은 생물학적 오염물질을 줄일 수 있다.

[0085] 상기 보호성, 반투과성 멤브레인은 다양한 폴리머, 공중합체 혹은 그 혼합물로부터 형성될 수 있다. 적합한 폴리머는 폴리테트라플루오르에틸렌(PTFE), 나일론, 폴리에테르설폰(PES), 활성화된 PES, (3-메르캅토프로필)트리에틸실란, 셀룰로스 아세테이트와 같은 친수성 폴리머, 1,8-디아미노나프탈린과 페닐렌디아민 및 NAFION®-코팅된 PES와 같은 전자중합화한 필름이다. NAFION®(테트라플루오르에틸렌-피플루오르-3,6-디옥사-4-메틸-7-옥텐술폰산 공중합체)는 생리적 오염 및 생물부착에 대한 보호층으로서 하이드로겔 위에 코팅될 수 있는 생체 적합성 음이온 플루오르 폴리머이다. NAFION®는 소수성, 전하선택, 및/또는 크기 배제에 기초한 보호층으로서 작용한다.

[0086] 폴리머 필름의 형태와 같은, 반 투과성 멤브레인은 하이드로겔 층(106)의 외측 표면에 코팅된다. 일반적으로, 하나 또는 그 이상의 보호성 배리어층은 동작중에 하이드로겔과 사용자 피부 사이에 구비될 수 있다. 폴리머 필름은 마이크로 피펫, 센서를 수성 또는 유기성 폴리머 용액에 침적 코팅하고 사용하기전 수시간동안 공기 건조하는 것과 같은 적당한 방법을 사용하여 하이드로겔 표면위에 코팅될 수 있다.

[0087] 다른 실시예에서는, 보호성, 반투과성 멤브레인은 하이드로겔의 단지 한쪽 측면에 부착된다. 계면 부착은 멤브레인의 존재하에서 하이드로겔의 중합화반응에 의하고 계면 영역에 있는 상호 침투성 폴리머 네트워크(IPN)를 형성함으로써 형성된다. IPN은 제1 폴리머(PEGDA 하이드로겔과 같은)가 다른 폴리머 네트워크(폴리머 멤브레인)의 존재하에서 가교된다.

[0088] 일 실시예에서, 상기 반 투과성 멤브레인은 하이드로겔에서 피부안으로 음극 하전 구성품이 손실되는 것을 방지하기 위하여 하이드로겔/피부 경계면에서 음극으로 하전된다(예컨대, NAFION® 코팅된 PES). 음극 하전된 습윤

제(예컨대, NaPCA)와 삼투압제(예컨대, 락테이트)은 하이드로겔 안에 포함되고 시스템의 안정성을 증가시킨다.

[0089] 보호성 멤브레인은 공유, 정전기, 소수성 및/또는 기계적 상호작용을 통하여 단백질 또는 다른 생체 제와 결합한다. 인-하우스 실험에 의해 보여진 바와 같이 멤브레인이 피부와 하이드로겔 사이에 적용될 때, 하이드로겔 상의 단백질 축적은 감소되는 것이 관찰되었다. 추출과 BCA(bicinchoninic acid) 단백질 분석을 사용하여, 멤브레인이 없으면 겔 디스크 당 $32\mu\text{g}$ 의 평균 단백질 축적이 관찰되었다. 그리고 멤브레인이 사용되었을 때, 겔 디스크 당 $14\mu\text{g}$ 의 평균 단백질 축적이 관찰되었다.

[0090] IV. 피분석물 검출을 개선하는 방법

[0091] A. 피부 예비조치

[0092] TAMS를 사용하는 바람직한 일 방법에서, TAMS의 적용에 앞서 피부에 피부 닦음을 적용한다. 이 피부 닦음은 종래 기술에서 사용되어 온 표준 피부 수화절차를 대신하여 사용된다. 이 피부 닦음은 피부 표면을 닦거나 세정하기 위하여 적용된다. 피부 닦음은 다공성을 증가시키기 위한 피부 예비조치(pretreatment)후에 마사징, 닦음, 두드림, 문지름 또는 타겟 피부 부위를 세척하기 위한 다른 어떤 방법에 의해 적용된다. 이 단계는 전형적으로 약 1 내지 30 초 정도의 짧은 시간(종래 사용되는 긴 표준 수화절차에 비하여)이 소요된다.

[0093] 상기 닦음은 종이, 면, 또는 물, 인산염완충식염수, 락테이트, 비누, 계면활성제, 또는 기타 화학물질, 솔벤트 또는 이들 혼합물로서, SonoPrep®, 초음파 피부 투과시스템(Sontra Medical)과 같이 임의의 피부 예비조치절차 후 타겟 피부 영역을 세척하기 위하여 사용될 수 있는 물질을 포함한 약제에 침적시킨, 직물 베이스 기질로 형성될 수 있다. 바람직하게는 상기 약제는 무기 또는 유기 솔벤트, 예를 들면 물, 에탄올, 이소프로판올, 또는 이들의 조합이다. 상기 약물의 대표적인 제형은 물 속에 이소프로판올을 30-95%mf 포함하고, 상기 닦음 재료는 거즈(gauze)이다.

[0094] a. 키트

[0095] 일실시예에서, 키트는 경피 피분석물 검출 시스템과 피부 조치 닦음을 포함하고, 선택적으로 인산염 식염수, 락테이트, 비누 또는 계면활성제와 같은 상기 피부 조치 닦음제를 포함한다. 하나의 실시예에 있어서, 상기 기질은 닦음 시약으로 미리 침적된다. 다른 실시예에서는, 상기 닦음 시약은 키트의 별개의 구성품으로서 제공된다.

[0096] B. 바이오센서의 개선된 산소공급

[0097] 바람직한 실시예에서, 센서 조립체는 하이드로겔 및/또는 센서 조립체에서 작동에 산소를 필요로 하는 다른 요소들로 산소공급을 증가시키도록 설계되어 있다.

[0098] 에어 채널과 포켓이 하이드로겔 주위에 위치한다. 일반적으로 에어 포켓과 채널은 마운팅 플레이트(102) 또는 타겟 플레이트(도 8)에 형성된 슬릿 또는 개구부의 형태로 되어 있다. 상기 채널과 포켓은 산소공급을 증가(산화 증가)할 뿐아니라 하이드로겔 습기(물)를 유지한다. 에어 채널 및 포켓은 몰딩, 밀링, 펀칭, 에칭 또는 다른 기계 또는 화학적 수단으로 생성될 수 있다. 상기 채널과 포켓은 산소공급을 증가(강화된 산소공급)시킬 뿐 아니라 하이드로겔 습기(물)를 유지한다. 바람직하게는 상기 마운팅 플레이트 또는 타겟플레이트는 고 유전상수를 가진 비도전성 물질, 예컨대 플라스틱으로 형성되고, 센서 몸체의 견고한 배킹(backing)을 제공하고 하이드로겔(hydrogel)물질의 견고한 하우징을 제공한다. 상기 채널 및 포켓은 금형에 의한 성형, 밀링, 펀칭, 에칭, 또는 다른 기계/화학적 수단에 의해 생성된다.

[0099] V. 사용방법

[0100] TAMS는 생체 피분석물, 예컨대 사용자의 혈중 포도당 농도를 모니터링하고 치료 구성물질을 전달하기 위하여 사용될 수 있다.

[0101] 상기 TAMS는 동물의 피부위 영역에 적용되고, 상기 동물은 전형적으로 포유류이며, 가장바람직하게는 인간이다.

[0102] 예를 들면, 당뇨병 전증 환자 또는 당뇨병 환자가 그들의 포도당 혈중 농도를 모니터링하고, 그들의 혈중 농도에 따라 필요한 경우 인슐린을 투여하기 위하여 본 장치를 사용할 수 있다. 인슐린은 사용자에게 의해 또는 본 장치에 의해 투여될 수 있다. 다른 피분석물도 모니터링 될 수 있다.

[0103] 연속적인 포도당 모니터링은 본 센서 장치에서 체액의 축적에 의존하지 않고 혈중 포도당 농도를 측정할 수 있

다. 예를 들면, 연속적인 포도당 모니터링에서, 하이드로겔안에 포도당과 과산화수소의 축적을 최소화하는 것이 선호되므로, 전기화학적 센서에 의해 측정된 전류가 피부의 침투가능한 영역을 통하여 포도당 플럭스에 실시간으로 반사된다. 이는 연속적인 실시간 경피 포도당 모니터링을 허용한다.

[0104] 이하 경피 피분석물 모니터링 시스템의 사용을 위하여, 첫째, 임의의 적합한 방법을 사용하여 사용자의 피부 영역이 더욱 침투가능하게 된다. 피부의 침투성을 증가시키기 위한 전형적인 방법들은 테이프감기, 문지르기, 샌딩, 연마, 레이저절개, 고주파(RF) 절개, 화학물질, 소노포레시스(sonophoresis), 이온토포레시스(iontophoresis), 전기천공법(electroporation), 침투강화제의 도포법을 포함한다. 예를 들면, 피부 예비조치 절차는 저에너지 초음파의 적용(예, SonoPrep®, Ultrasonic Skin Permeation System) 또는 조정된 피부 연마와 같은 조치이다.

[0105] 무선 TAMS가 사용될 때, 타겟 플레이트(120)은 증가된 침투성을 위한 부위 피부에 배치된다. 이 방법은 피부 침투 시스템으로서 SonoPrep®을 사용하는 데 특히 적합하다.

[0106] 바람직한 실시예에서는, 피부 예비조치단계 후, 조치된 피부가 약 1 내지 30초 동안과 같이 짧은 시간동안에 피부 닦음된 피부의 처리된 영역을 닦거나 문지르는 것에 의해 피부가 세척된다.

[0107] 그리고나서, 도 1에 도시된 바와 같은 배선 시스템 또는 도 9에 도시된 무선 시스템의 센서 조립체가 피부의 침투가능한 영역(107)에 부착되어 반 투과성 멤브레인(도 1에 도시되지 않음)이 상기 침투가능한 피부와 접촉하게 된다. 무선 TAMS가 사용될 때에는 하이드로겔 및 센서가 타겟 플레이트 안에 위치하고 중앙 구멍(125)에 정렬된다. 그리고나서 센서 하우징(126)이 타겟 플레이트(120)에 부착되고 연결되어 완전한 센서 조립체(112)를 형성한다.

[0108] 피분석물은 사용자 피부의 처리되고 침투가능한 영역을 통하여 추출될 수 있고, 반 투과성 멤브레인을 통과하여 센서 조립체(101)의 하이드로겔 디스크(106)와 접촉한다.

[0109] 예를 들면, 포도당과 같은 피분석물은 반 투과성 멤브레인을 통한 확산 그리고 피분석물이 포도당 산화효소와 접촉할 수 있는 하이드로겔 디스크(106)안으로의 확산에 의해 수송될 수 있다. 그리고나서 포도당은 하이드로겔 디스크(106)안에 존재하는 포도당 산화효소와 반응하여 글루콘 산 및 과산화수소를 형성한다. 그 다음 상기 과산화수소는 자신이 전기화학적으로 산화되는 센서 몸체(101)안의 전극의 표면으로 수송된다. 이 산화 반응에서 생성된 전류는 하이드로겔에서 생성되는 과산화수소의 비율을 나타내고, 그 과산화수소의 비율은 피부를 통한 포도당 플럭스의 양(피부의 고정된 영역을 통한 포도당 유량)에 관련된다. 상기 피부를 통한 포도당 플럭스는 사용자의 혈액중 포도당 농도에 비례한다.

[0110] 그리하여, 상기 센서 조립체로부터의 신호는, 연속적, 실시간으로 포텐시오스타트 기록기(108)에 혈중 포도당 농도를 디스플레이함으로써 사용자의 혈중 포도당 농도를 연속적으로 모니터링하는 데 사용될 수 있다.

[0111] 원칙적으로, 작동 전극(201), 상대 전극(206), 및 과산화수소를 측정하기 위한 기준 전극(203)을 이용하는 어떠한 센서도 동일한 방법으로 구성될 수 있다. 예들은 포도당, 락트산염(lactate) 또는 하이드로겔(106)에 편입된 산화효소를 사용하는 다른 것을 위한 바이오센서들이다. 전기화학적 센서는 바람직하게는 연속적인 포도당 모니터링 도중에 포텐시오스타트 모드로 작동된다. 포텐시오스타트 모드에서, 작동전극과 3 전극 셀의 기준 전극 사이의 전위차는 미리 설정된 값으로 유지된다. 상기 작동전극과 상대전극 사이의 전류가 측정된다. 센서는 필요한 전지 전압과 전류가 상기 포텐시오스타트의 전류 및 전압 한계를 초과하지 않을 정도로 길게 상기 포텐시오스타트 모드에서 유지된다. 작동의 포텐시오스타트 모드에서, 작동전극과 기준 전극 사이의 전위차는 특정 피분석물 또는 피분석물 인디케이터의 선택적인 전기화학적 측정을 달성하도록 선택될 수 있다.

[0112] 다른 작동모드는 작동 전극 표면에서 또는 전기분석적 응용에서 일어나는 전극반응의 메카니즘과 동력학을 조사하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 작동의 전기화학적 전지 모드에 따라, 작동 전극의 전위차가 기준 전극에 대하여 측정되는 동안에 작동 전극 및 상대 전극 사이에서 전류가 흐를 수 있다. 전기화학적 센서의 작동모드는 그 응용분야에 따라 선택될 수 있음은 당업자에게 이해될 것이다.

[0113] **실시예1; 하이드로겔/멤브레인 복합체 형성과 TAMS 성능 향상을 위한 보호성 반투과성 멤브레인의 사용**

[0114] 다음 멤브레인들이 시험되었다.: [a] 코팅안된 폴리에테르 술폰(PES); 0.2, 1.2 및 5.0 μm 의 기공크기와 대칭이다; 0.3, 1.0 및 2.0 μm 의 기공크기와 비대칭, [b] NAFION®-코팅된 PES: 위 목록의 6개의 다른 PES 기공크기의 각각은 NAFION® 코팅으로 시험되었다, [c] 양성 및 양이온 비닐 66(0.2 μm 의 기공 가짐), [d] 초미세여과 멤

브레인: 3.5 k MW 절단으로 재생성된 셀룰로스(RC); 10 k MW 절단을 가진 PES, [e] ~35nm 이온 채널을 가진 NAFION® 1135 시트.

- [0115] 하이드로겔/멤브레인 조성물의 형성: 멤브레인은 디스크로 절단되고 완충액에 침적되고 중합 몰드의 바닥에 위치하고; 스크립 페이지가 멤브레인 위에 배치되고; 몰드 캐비티안에 폴리머 용액이 주입되고,; 몰드는 자외선에 노출되어 폴리머를 형성한다.
- [0116] Nafion® 코팅된 PES에서 형성된 멤브레인의 경우, 상기 PES 멤브레인은 자동화된 코팅기를 사용하여 Nafion® 용액으로 예비코팅되었다. 코팅 파라미터는 기계 속도, 코팅 바 크기, Nafion® 솔벤트, 및 코팅회수를 포함하였고, PES의 기공 크기에 따라 변화하였다. 상기 코팅 파라미터들은 코팅 두께, 멤브레인안으로 침적되는 깊이, 일관성, 및 수명에 영향을 미쳤다. 예를 들면, 0.2 μ m PES가 #20 바아를 사용하여 8 인치/초의 속도로 5% Nafion® 용액(45% 알콜안)으로 한번 코팅되었을 때, 얇은 표면 코팅이 생겼고; 5.0 μ m PES를 #20 바아를 사용하여 20% Nafion® 용액(80% 알콜안)으로 여러번 코팅하였을 때, 더 두꺼운 코팅이 생겼다. Nafion® 코팅의 깊이는 코팅된 멤브레인을 양이온 메틸렌블루로써 염색함으로써 결정되었다.
- [0117] 멤브레인의 기공 크기가 3.4 Kg PEG 고분자(3k 셀룰로스와 같이)보다 더 작을 경우, 상기 멤브레인을 3.4 Kg PEG 네트워크에 연결하기 위하여 더 작은 0.75k PEG가 사용되었다. 이 경우, 상기 PEG 고분자(3.4k Dalton에서)가 상기 멤브레인(3k Dalton에서)의 구멍을 통과할 수 있을 때, 0.75k PEG 고분자가 두개의 상호 연결되는 IPN을 형성하기 위하여 사용되었다. 상기 0.75k PEG 고분자는 상기 3k 멤브레인의 한쪽면안에서 처음 중합화되었고; 이어서 상기 3.4k PEG 고분자는 0.75k PEG 고분자 네트워크를 가지는 새로운 멤브레인 면에서 중합화되었다.
- [0118] 상기 포도당 센서의 성능에 각 멤브레인이 미치는 영향을 연구하기 위하여 24시간동안의 생체의 연구가 행해졌다. 멤브레인이 전혀 없거나 다양한 형태의 멤브레인을 가진 대상 군들이 비교되었다. MARD 에러를 증가시키지 않고 본 장치의 수명을 증가시키는 멤브레인이 바람직한 멤브레인인 것으로 결정되었다. 각 멤브레인은 CGM 장치(Sontra Medical사 제품)에서 센서 조립체의 외측 표면에 적용되었고, 그리고나서 초음파 조사된 대상의 피부 위에 적용되었다. 반응으로, 본 장치는 나노암페어(nA)의 전기적 신호를 제공하였고, 상기 신호는 핑거-스틱 혈당기(finger-stick blood meter)를 사용하여 대상의 혈당(BG)으로 보정되었다. 상기 생체의 연구(24시간)의 과정을 통하여 핑스-스틱 혈당 샘플들이 작업시간동안 매시간마다 또는 식사시간 부근 매 15분 간격으로 채취되었고, 본 장치의 신호에 상관되었다. 이 상관 분석은 장치 정밀성, 일관성 및 성능의 유효 길이에 관한 정보를 제공한다.
- [0119] 일반적으로, 어떤 멤브레인을 하이드로겔에 추가하면 포도당 센서의 사용수명이 연장되었다. 도 3에 도시된 바와 같이, 멤브레인 없이 생체의 적용에서 단지 55%의 대상만이 24시간 반응을 가졌고; 멤브레인이 있는 경우, 83%의 대상들이 24시간 반응을 가졌다(도 3 참조).
- [0120] 멤브레인들 사이에 차이가 있었고, 최고의 멤브레인을 선택하는 데 사용된 기준은 양호한 신호 상관을 제공하는 동안에 24시간동안 최저 신호 추이를 가진 것이었다(BG에 대한 nA로)(MARD 에러에서 어떠한 의미있는 증가는 없었다). 5.0 μ m의 기공을 가진 Nafion® 코팅된 PES 멤브레인이 24시간동안 ~54%의 최저 신호 변화와 수용가능한 MARD를 보여주었기 때문에 가장 최고의 후보로 결정되었다(도 4 참조).
- [0121] **실시예 2; 물 손실을 경감하고 장치 성능을 개선하기 위하여 하이드로겔 완충액안에 습윤제의 침투.**
- [0122] 하이드로겔안에 다양한 습윤제를 포함하여 일련의 시험을 행하였다. 2개의 범주의 습윤제들이 시험되었다. 첫번째 범주는 작은 분자 습윤제, 일반적으로 천연 보습인자(NMFs)를 포함하였고, 두번째 범주는 폴리사카라이드를 포함시켰다. 다음의 작은 분자 습윤제들이 시험되었다.: 글리세롤, 요소, 하이드록시에틸 요소, 프로필렌 글리콜, 소듐 락테이트(Na Lactate) 및 소듐 피롤리돈 카르복실산(Na PCA). 다음의 폴리사카라이드 습윤제가 시험되었다.; 히알루론 산, 카라기난 및 아가로스.
- [0123] 작은 분자량의 습윤제의 경우, 각 습윤제는 중합화 전에 폴리머 용액안에 용해되었다. 폴리머 용액안의 습윤제의 특정 농도도 하이드로겔 완충액안에 유지되었다. 이는 린즈와 저장 도중에 흡윤제 확산손실을 촉진할 수 있는 습윤제 농도 변화를 방지하였다. 그러나, 아라고로스와 고립된 카라기난 형태와 같은 어떤 후보들은 적당한 용해성을 위한 가열 및 겔제형을 위해 냉각을 필요로 하였다. 상기 PEGDA 농도는 폴리사카라이드 용해성을 증가시키기 위하여 10%로 떨어졌다.
- [0124] 제한된 생체의 실험을 위한 최상의 후보들을 선택하기 위하여 스크리닝 실험이 수행되었다. 스크리닝 실험은 용

해성과 건조율 비교와 관련되었다.

- [0125] 24시간 생체의 연구가 포도당 센서 성능에 미치는 각 습윤제의 효과를 연구하기 위하여 행하여 졌다. 어떠한 습윤제도 가지지 않거나 다양한 형태의 습윤제를 가진 대상군들이 비교되었다. MARD에러를 증가시키지 않고 장치의 수명을 증가시킨 습윤제가 바람직한 습윤제인 것으로 결정되었다. 상기 생체의 실험은 24시간 동안 지원자에 본 장치의 적용을 포함하였고, 그리고나서 다른 습윤제가 포함되었을 때 수명성능을 비교하였다.
- [0126] 실시예1과 유사하게, 습윤제 침입 연구의 목표는 장치 성능을 지속시키는 것이었다. 실험 결과는 도 5로 제공된다. 젖산나트륨, 카라기난(carrageenan), 및 아가로스 많은 습윤제가 어떤 징후를 보여주는 동안, NaPCA는 일관되게 가장 낮은 신호 추이를 제공하였다(도 5참조). 또한 NaPCA가 Nafion® 코팅된 PES 멤브레인과 짝을 이룰 때, 24 시간 생체의 연구의 과정동안에 물 손실이 전혀 없었다. 27 대상에서 수집된 데이터는 2%의 실제 물 수득을 보여준다. 그러나 전형적으로 24시간 연구 동안 물 손실은 있었다. NaPCA 없는 36 대상의 비교군에서 19%의 평균 물 손실이 관찰되었다.
- [0127] **실시예 3; PEGDA 하이드로겔 안에 포도당 산화효소(GOx)를 공유적으로 고정.**
- [0128] 실제적인 효소고정 방식을 설립하기 위하여 일련의 시험이 행하여 졌다. 아크릴레이트-PEG-NHS(A-PEG-N) 반응제(Nektar)가 링커 또는 고정화 반응제로서 선택되었다. 관련 파라미터들은 효소에 대한 고정반응제의 비율, 반응순서, 및 인큐베이팅 시간을 포함하였다.
- [0129] 아크릴레이트-PEG-NHS(A-PEG-N) 반응제를 효소에 배양하기 위한 사전-중합화 단계가 사용되었다. 3%의 GOx가 중합화 완충액안에 용해되었고, 7 대 1의 몰비(molar ratio)로 과다한 A-PEG-N가 첨가되었다. 효소활성을 방해하지 않고 접합을 보장하기 위하여 7대1의 몰비(molar ratio)가 선택되었다. 4℃에서 야간 배양하기 위하여 상기 용액을 방치하였다(실온에서 3시간의 반응시간도 유효하였다.). 폴리머 용액을 완성하기 위하여 다음날 자외선 경화후에 PEGDA가 상용량으로 첨가되었다.
- [0130] 공유적 고정이 성공적이었다는 근거가 3% GOx를 포함한 10%의 PEGDA 폴리머에 의해 제공되었다. 공유적 고정없이, GOx를 린스 완충 용액에 두고 그 용액이 노란색으로 변경되었을 때(460nm=0.16에서 자외선 흡수), 상기 GOx는 하이드로겔 디스크에서 빠져나왔다. 공유적 고정이 있으면, 상기 린스 용액은 노란색으로 변경되지 않았다(460nm=0.02에서 자외선 흡수)
- [0131] 공유적 고정이 제공된 후 상기 효소가 계속 활성이라는 근거가 포텐시오스타트 시험에 의해 제공되었고, 이것은 포도당 검사에 응답하는 어떠한 유의적인 차이점도 나타나지 않았다: 본 제어 시스템에 있어서 ~700nA, 및 공유적으로 고정된 시스템에서는 ~650nA.
- [0132] 공유적 고정 파라미터들이 설정된 후, 상기 시스템에 의한 관독의 일관성이 개선되었는지 여부를 결정하기 위하여 생체의 실험이 시행되었다. 상기 생체의 실험은 본 장치를 지원자에게 4시간동안 적용한 것이고, 그리고나서 통계분석을 수행하고 r^2 및 MARD 값을 계산함으로써 공유적 결합없이 장치의 성능을 비교하였다.
- [0133] 공유적으로 고정된 GOx와 비-공유적으로 고정된 GOx의 생체의 장치 성능에 관한 4시간 비교연구에서, 상기 공유적으로 고정된 GOx 시스템이 더 나은 추적(tracking)을 제공하였다(BG에 대한 nA 상관). 이 연구의 결과는 도 6에 도시되어 있다. 도 6에 도시된 바와 같이, 공유적으로 고정된 GOx의 적용후, 생체의 연구는 0.68의 r^2 및 12.27의 MARD를 가진 일관된 트래킹을 제공하였다. 반면에, 비공유적으로 고정된 GOx를 가진 시스템의 경우, 상기 r^2 값은 0.41이었고, MARD는 20.44이었다.
- [0134] **실시예 4; 경피 피분석물 검출을 위한 피부 예비조치 절차.**
- [0135] 타겟 플레이트가 피부에 최초로 적용되었다. 그리고나서, SonoPrep®가 일초 또는 더 긴 기간동안 켜졌고, 장치의 빌트인 컨트롤 알고리즘에 의해 자동적으로 차단되었다. 피부의 다공성을 증가하기 위하여 SonoPrep®(Sonra Medical)를 적용하는 것에 의한 피부 예비조치절차 후, 처리된 피부측은 피부 예비조치 닙음으로 닙었다. 이 연구에 사용된 피부 예비조치 닙음은 70%/30%의 이소프로판올/물 혼합물안에 사전 침적시킨 거즈 패드였다.
- [0136] 도 7A 및 7B는 하나의 시험대상에 피부 예비조치 절차를 적용하고 하지 않고하여 센서 성능의 차이를 입증한다. 도 7C는 40분 동안 수화 절차가 사용되었을 때, 동일한 시험과제의 결과를 보여준다. 피부 예비조치 닙음에

대한 대비로서, 도 7C는 40분 하이드로겔이 사용되었을 때 동일한 시험 대상의 결과를 보여준다. 상기 도면들에 도시된 바와 같이, 처리된 피부를 피부 예비조치 닦음으로 닦음은 40분의 피부 수화절차에 상당하는 성능을 나타내고, 이들 두가지 방법은 모두 피부 예비조치 절차 없는 것에 비하여 훨씬 더 나은 성능을 발휘한다. 피부 예비조치 닦음으로서 기공 막힘물질을 제거 및/또는 세척하는 것이 피분석물 추출과 약물 전달을 위한 경피 경로를 개선하는 것으로 예상된다.

[0137] 실시예 5: 3개의 다른 형상을 가진 연속적인 경피 포도당 센서로써 치료 연구.

[0138] 포도당 바이오센서는 전기화학적 센서와 하이드로겔을 포함하고, 이들은 SonoPrep® 초음파 침투된 피부와 결합하고 포도당을 센서안으로 연속적으로 끌어낸다. 피부를 통하여 흐르는 포도당은 하이드로겔 안의 포도당산화효소와 반응함에 따라 바이오센서에 의해 소모된다. 이 화학반응 절차는 일정한 전기신호를 생성하고, 포도당 모니터에 의해 기록된다. SonoPrep®와 하이드로겔 화학에 의해 생성된 강화된 침투때문에, 센서에 의해 검출된 포도당 플럭스는 24시간 동안까지 매 일분마다 무선 연결을 통하여 포도당 판독을 제공할 수 있다. 무선 바이오센서 시스템의 개략도는 도 9에 도시된다.

[0139] 각 연구에서, 다음의 과정이 사용되었다. 이 과정은 도 9에 개략적으로 나타나 있다. 먼저, 타겟 플레이트가 환자의 피부 부위에 배치되었다. 그리고나서 SonoPrep가 피부 부위에 5 내지 15초 동안 적용되었다(단계1). 그리고나서 SonoPrep가 타겟 플레이트에서 제거되었다. 그리고나서 처리된 피부부위는 알코올을 포함하는 피부 예비조치 닦음으로써 닦여 졌다. 다음에, 하이드로겔 및 센서가 타겟 플레이트안에 배치되었다 (단계2). 각 환자에서, 일회용 포도당 센서가 SonoPrep 처리된 피부 부위 위에 배치되었다. 그리고나서 센서 하우징은 하이드로겔위에 배치되었고, 센서 조립체는 폐쇄되었다(단계3). 상기 센서는 디지털화된 데이터를 데이터처리 및 디스플레이를 위한 모니터로 무선으로 전송하는 소형 분석기와 결합되었다(단계3). 포도당 센서 신호는 연구1A 및 연구1B를 위한 핑거스틱 혈당 미터 판독기에 표시되었고 혈당은 연구 2C에서 IV선을 통하여 채취되었다.

[0140] 아래 표1은 센서 형상, 사용된 멤브레인 타입 및 각 연구를 위하여 하이드로겔에 포함된 습윤제 타입을 설명한다.

[0141] 각 연구에 사용된 센서는 도 8A,8B, 8C에 도시된 강화된 산소공급을 제공하도록 설계되었다. 또, 각 연구에 사용된 하이드로겔은 15%의 PEGDA안에서 공유적으로 고정된 3%의 GOx를 포함하였다.

표 1

센서 형상, 각 연구의 재료 및 기간

연구#	센서형상	기간	멤브레인	습윤제
1	A	12h	N/A	N/A
2	B	12h	Biodyne B	N/A
3	C	24h	5.0PES.NAF	10%NaPCA

[0143] 센서형상 A에 대한 연구1

[0144] 10명의 당뇨병 환자가 위에서 설명한 방법을 사용하여 시험되었다. 표1에 나타난 바와 같이, 이 연구는 12시간 동안 행하여졌다. 이 연구에서 사용된 센서는 하이드로겔위에 멤브레인을 가지지 않았다. 또 하이드로겔은 습윤제를 포함하지 않았다.

[0145] 이 연구에서의 222개 데이터 점들은 혈당 예측 알고리즘의 전제를 지지하기 위하여 분석되었다. 그 결과는 도 10의 Clarke 에러 그리드로 요약된다. 도 10에 도시된 바와 같이, 그 결과는 상기 센서가 한시간의 준비(warm-up)기간 후에 단일 지점 보정으로써 12시간 동안까지 매분마다 혈당판독을 정확하게 예측할 수 있음을 보여주었다.

[0146] 바이오센서와 기준 혈당 측정을 비교하면, 통계분석은 MARD(Mean Absolute Relative Difference)는 12.4%, 98.7%의 데이터가 Clarke 에러 그리드의 A+B 영역에 놓이고, 89.6%가 A 영역에는 놓이는 것을 보여 주었다. 우수한 데이터 상관(평균 $r=0.87$)는 이 연구에서 다시 입증되었다(도 10 참조). 이들 통계들은 표 2에 이 예에서 설명된 다른 연구들의 통계와 함께 요약되어 있다.

[0147] 센서형상 B에 대한 연구2

- [0148] 필터 멤브레인(Biodyne)이 하이드로겔과 통합된 것을 제외하고는 연구1A에서와 같은 동일한 연구 규약과 형상이 사용되었다. 10명의 당뇨병 환자가 위에서 설명한 방법을 사용하여 시험되었다. 표 1에 나타난 바와 같이 이 연구는 12시간 동안 행하여졌다. 이 연구에 사용된 센서는 하이드로겔 상에 멤브레인(Biodyne B)을 가졌다. 또 하이드로겔은 습윤제를 포함하지 않았다.
- [0149] 225개의 데이터 점들인 이 연구에서 수집되었다. 그 결과는 도 11에 도시된 Clarke 에러 그리드로 요약되었다. 도 11에 도시된 바와 같이, 그 결과는, 센서가 한시간의 준비(warm-up)기간 후에 단일 지점 보정(single point calibration)으로써 12시간 동안까지 매분마다 혈당관독을 상당한 정밀도로 예측할 수 있음을 보여주었다.
- [0150] 바이오센서와 기준 혈당 측정을 비교하면, 통계분석은 MARD(Mean Absolute Relative Difference)는 20.4%, 96.9%의 데이터가 Clarke 에러 그리드의 A+B 영역에 놓이고, 70.7%가 A 영역에는 놓이는 것을 보여 주었다. 바이오센서와 기준 혈당 측정 사이의 상관계수는 0.64였다. 이들 통계들은 표 2에 이 예에서 설명된 다른 연구들의 통계와 함께 요약되어 있다.
- [0151] *센서형상 C에 대한 연구2*
- [0152] 심장혈관계 도중 및 후에 환자에게 24시간 치료 연구가 행하여졌다. 표 1에 도시된 바와 같이, 이 연구에 사용되는 센서는 하이드로겔 위에 멤브레인(5.0 Nafion® 코팅된 PES)를 가졌다. 또, 하이드로겔은 습윤제(10%(wt/wt)의 NaPCA)를 포함하였다.
- [0153] 수술 도중에, 환자의 심부 체온은 약 20℃로 하강되었고, 환자의 심장은 혈액 순환용 바이패스 펌프의 도움으로 정지되었다. 인슐린 및 헤파린과 같은 약물이 투약되었고 혈당은 IV선을 통하여 시료채취되었으며 혈당 분석기로서 분석되었다.
- [0154] 이 연구의 첫번째 부분은, 습기와 베타딘(수술에 앞서 피부를 준비하기 위해 사용되는 소독제)가 센서에 역효과를 일으켜 장치 불량을 유발하였다. 그리고나서 장치 형상과 설치 과정에 일시적인 수정이 가해져 그 문제를 처리하였다.
- [0155] 본 연구의 두번째 부분은 장치 수정후 10명의 환자가 수집되었고 연구1A에서 진행된 것과 동일한 포도당 예측 알고리즘으로 분석되었다.
- [0156] 그 결과는 도 12에 Clarke 에러 그리드에 요약되었다. 도 12에 도시된 바와 같이, 그 결과는 수술전 및 수술동안에 24시간 동안까지 매 분마 혈당 관독을 정확하게 예측할 수 있었음을 보여주었다.
- [0157] 바이오센서와 기준 혈당 측정을 비교하면, 통계분석은 MARD(Mean Absolute Relative Difference)는 11.2%, 100%의 데이터가 Clarke 에러 그리드의 A+B 영역에 놓이고, 86.4%가 A 영역에는 놓이는 것을 보여 주었다. 본 연구는 적당한 장치 형상과 설치로써 경피 포도당 모니터링은 24시간 동안, 수술 ICU 셋팅에서도 정확한 연속적인 포도당관독을 제공할 수 있음을 보여준다.

표 2

[0158] 표2. 치료연구에서 전략적 분석을 위한 요약표

연구#	셋팅	대상#	장치형상	측정 #	전략		
					(A+B)% CEG	MARD	R2
1	당뇨병 12h	9/10	A	1	98.7	12.4%	0.77
			B	1	96.9	20.4%	0.64
2	외과수술 ICU, 24h	9/36	C	2-3	100	11.2%	0.83

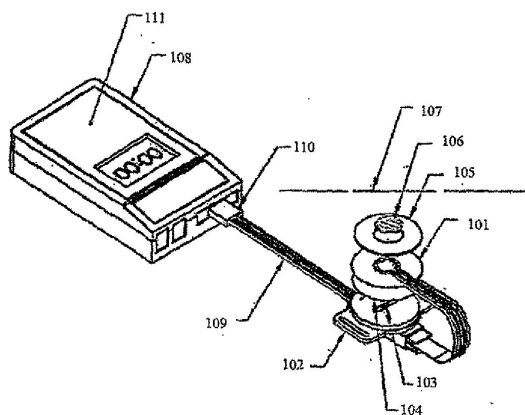
부호의 설명

- [0159] 101: 센서 몸체
102: 마운팅 플레이트

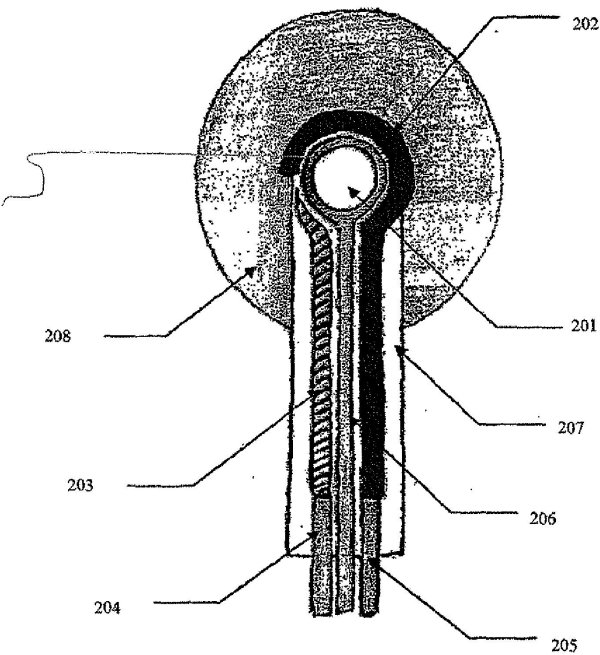
- 103: 열적 트랜스듀서
- 105: 접착 링
- 106: 하이드로 겔 디스크
- 107: 피부의 침투성 영역
- 108: 포텐시오스타트 기록기
- 109: 연결 케이블
- 110: 커넥터
- 111: 인쇄회로기판
- 112: 센서 조립체
- 120: 타겟 플레이트
- 125: 중앙 구멍
- 126: 센서 하우징
- 201: 작동 전극
- 202: 상대 전극
- 203: 기준 전극
- 204,205,206: 리드
- 207: 몸체 층

도면

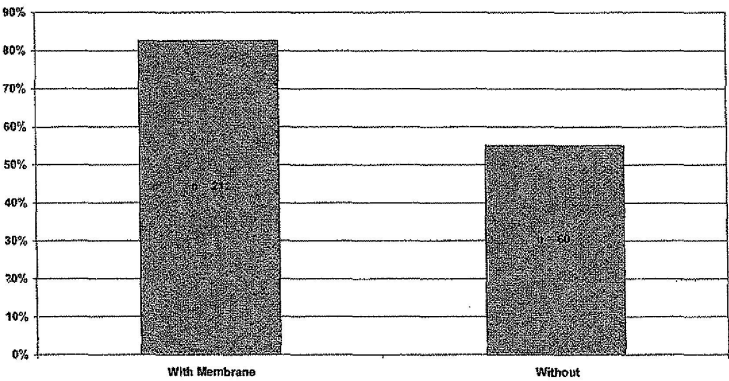
도면1



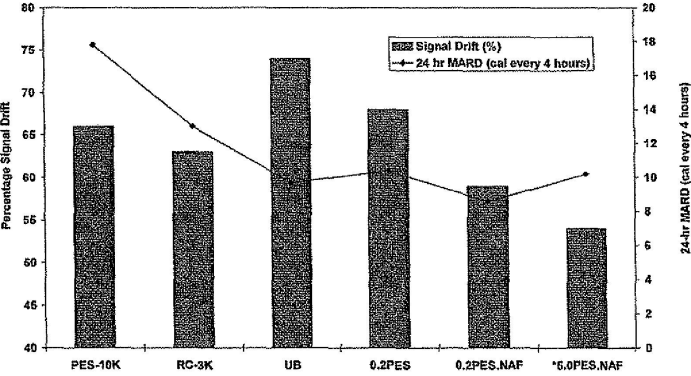
도면2



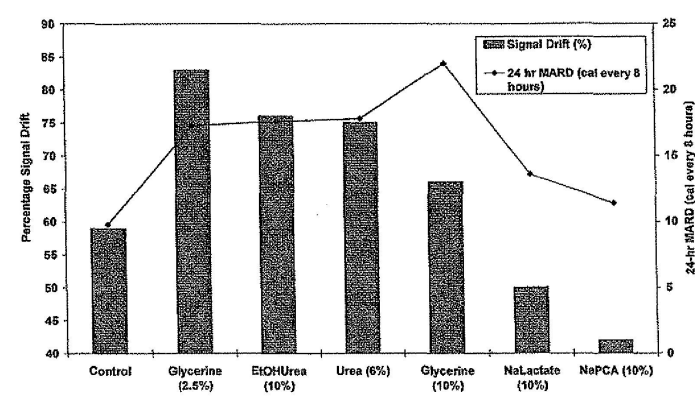
도면3



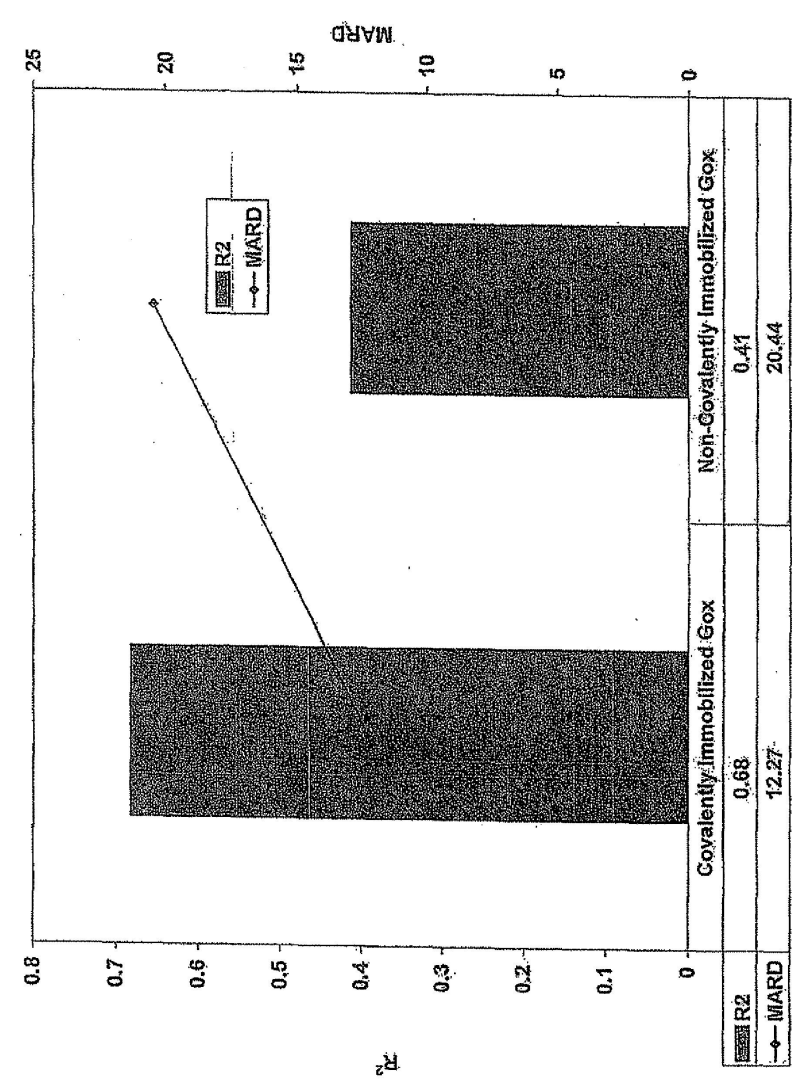
도면4



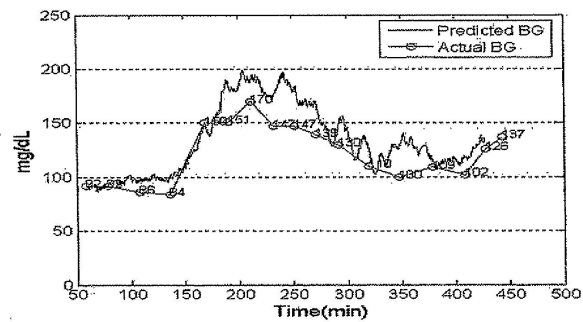
도면5



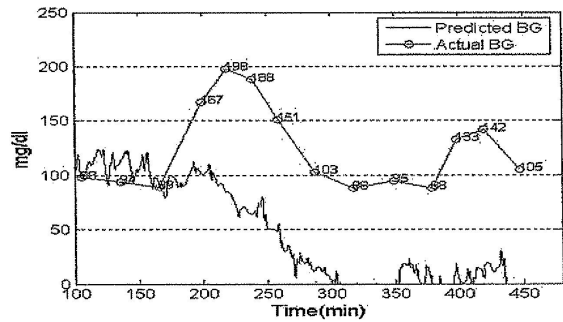
도면6



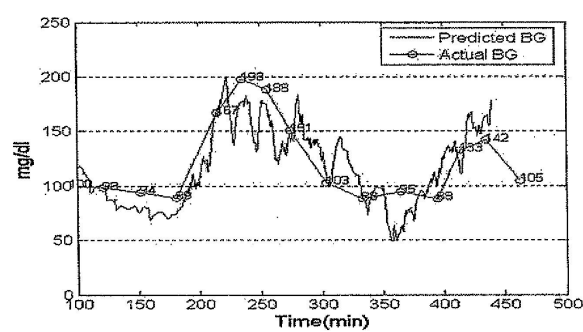
도면7a



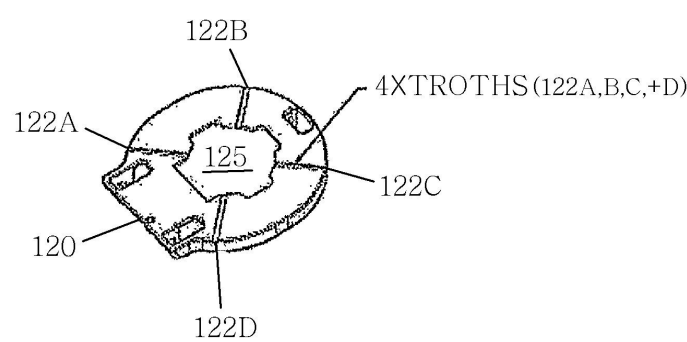
도면7b



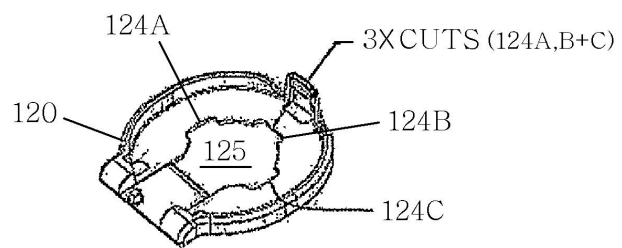
도면7c



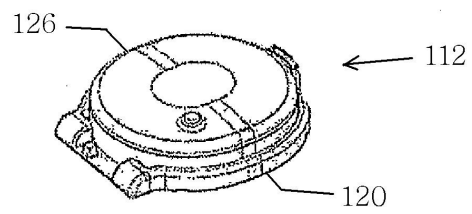
도면8a



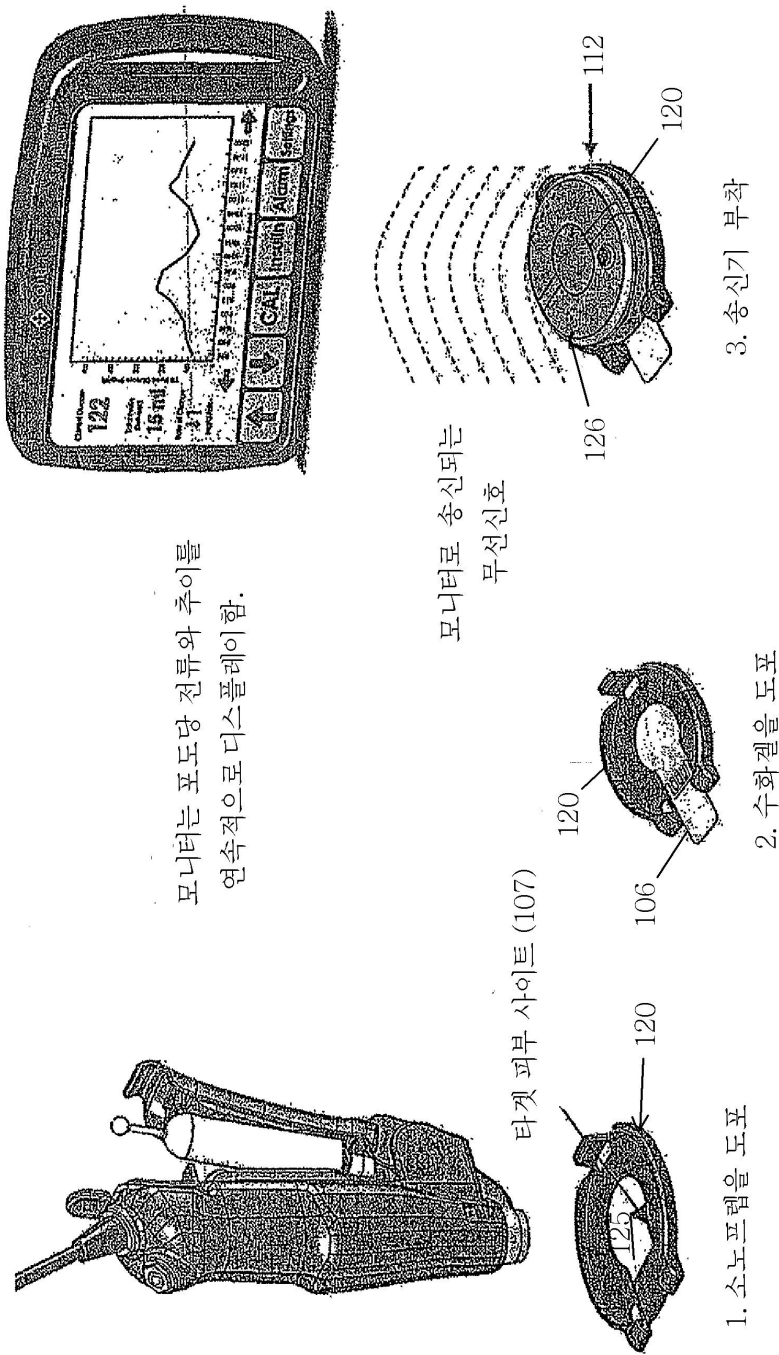
도면8b



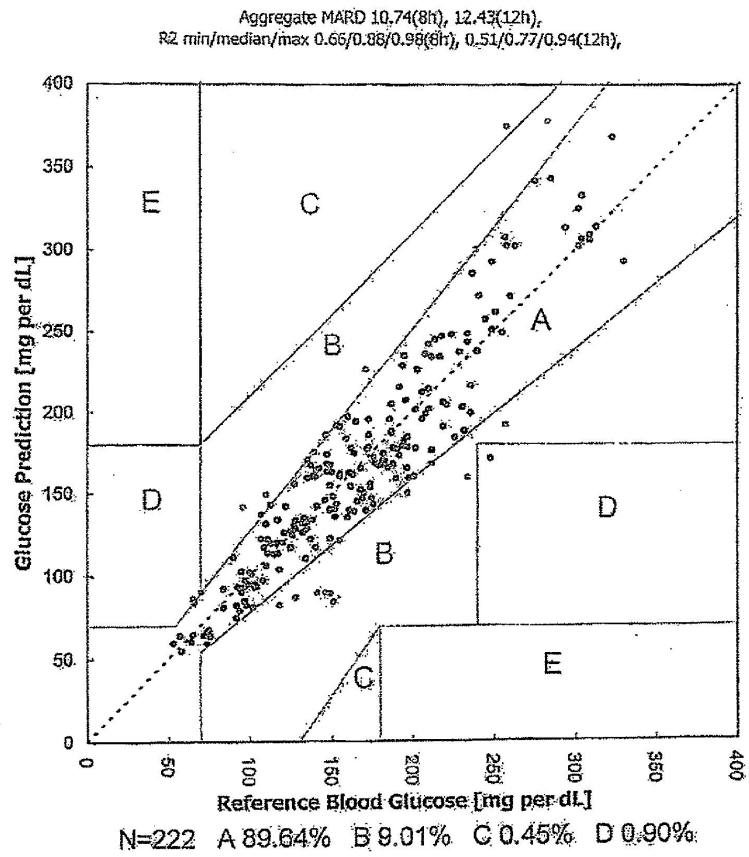
도면8c



도면9



도면10



도면11

