

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2019년 7월 11일 (11.07.2019) **WIPO | PCT**

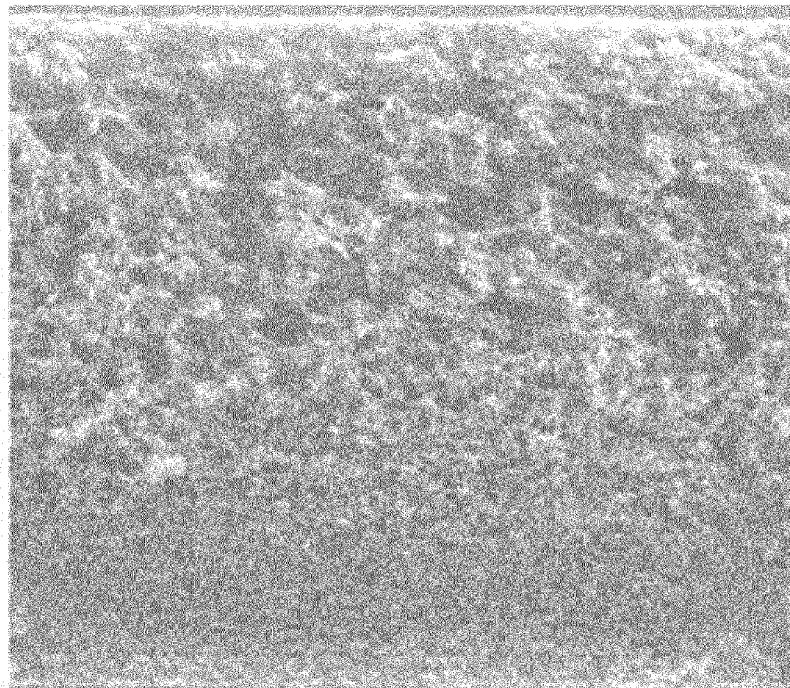


(10) 국제공개번호
WO 2019/135526 A1

- (51) 국제특허분류: *G01N 33/52* (2006.01) *C12Q 1/00* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/016433
- (22) 국제출원일: 2018년 12월 21일 (21.12.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2018-0001815 2018년 1월 5일 (05.01.2018) KR
- (71) 출원인: 주식회사 윈드롭 (**IDROP INC.**) [KR/KR]; 13217 경기도 성남시 중원구 갈마치로 215, 에이동 203호, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 이주원 (**RHEE, Joo Won**); 13562 경기도 성남시 분당구 정자일로 100, D동 1307호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 티앤아이 (**TNI IP LAW FIRM**); 05854 서울시 송파구 법원로 114 엠스테이트 A동 1201호, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

(54) Title: STRIP FOR MEASURING BIOMATERIAL

(54) 발명의 명칭: 생체 물질을 측정하기 위한 스트립



(57) Abstract: The present invention provides a strip for measuring biomaterial, as a strip-type platform for use in a field inspection device. The strip is a porous matrix comprising micropores, and a copolymer selected from the group consisting of polysulfone, polyethersulfone, and polyarylsulfone, in order to increase separation efficiency of the blood cells contained in a sample and to improve accuracy and reproducibility of measurements with a small amount of blood, wherein the matrix comprises an enzyme reacting with the biomaterial, a dye, and a hydrophilic polymer material, and the matrix is brought into contact with the sample containing the biomaterial in the upper layer to measure the biomaterial contained in the sample, diffusing into the lower layer of the matrix, from the color development of the matrix.

[다음 쪽 계속]



WO 2019/135526 A1

ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 현장검사 장치에 사용되는 스트립 형태의 플랫폼으로서, 시료 내에 포함된 혈구의 분리 효율을 높이고 소량의 혈액으로 측정의 정확성 및 재현성을 향상시키기 위하여, 폴리설향론(polysulfone), 폴리에테르설향론(polyethersulfone), 폴리아릴설향론(polyarylsulfone)을 포함하는 그룹에서 선택되는 공중합체를 포함하여 이루어지며 미세공을 포함하는 다공성 매트릭스로; 상기 매트릭스 내부에는 생체 물질과 반응하는 효소, 염료 및 친수성 고분자 물질이 포함되며; 상기 매트릭스는 상층에서 생체 물질을 포함하는 시료와 접촉하여 매트릭스의 하층으로 확산되어 가는 시료에 포함된 생체 물질을 매트릭스의 발색으로부터 측정하는 생체 물질 측정용 스트립을 제공한다.

명세서

발명의 명칭: 생체 물질을 측정하기 위한 스트립

기술분야

- [1] 본 발명은 생체 물질 측정에 관한 것으로, 보다 상세하게는 체액을 이용하여 체내에서 생성되는 물질을 측정하기 위한 측정 스트립에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 현재 의료 진단 분야에 있어 혈액, 혈청, 소변, 세포액 등의 생체 시료에 포함된 특정 물질을 검출 또는 정량하기 위해서 면역분석(immunoassay), 화학비색분석(chemical colorimetric assay), 전기화학적 분석(electrochemical assay) 등 다양한 분석 기술이 사용되고 있다. 이러한 분석기술은 대형병원의 임상센터에서 사용되는 자동분석장치와 같은 대형장비 또는 현장검사(point-of-care test, POCT)용 플랫폼에 사용하는 테스트 스트립, 카트리지 장치에 응용되어 사용되고 있다.
- [3] 대형 장비에 사용되는 경우 액체 상태의 시약과 반응하는 특정물질을 면역 또는 효소반응을 통해 색의 변화로써 농도로 환산하며 대량의 시료를 빠르게 처리 가능하다는 점과 측정값 및 신뢰도가 높다는 장점이 있다. 그러나 장비 특성상 기계장치의 구조가 복잡하고 크기가 대형으로 이루어져 특정공간에서만 사용되기 때문에 장소의 제한되는 단점과 원심분리와 같은 혈액의 전처리 과정 및 여러 종류의 시약과 센서를 주기적으로 교체하여 사용함으로 유지 관리 측면에서 번거로움이 있다.
- [4] 한편 현장검사(POCT) 장치는 대형장비와 같은 반응원리로 특정물질을 측정하나 스트립이나 카트리지를 이용하여 측정하기 때문에 측정 및 관리가 쉬우며 측정장소에 제한을 받지 않고 신속한 측정이 가능하다는 점에서 비록 대형장비에 비해 신뢰도는 낮지만 의료 진단 분야에서 넓게 사용되고 있다.
- [5] 이러한 현장검사 장치에 사용되는 플랫폼의 경우 특정 물질과 반응하는 건조된 시약을 사용하며 측정 플랫폼의 형태에 따라 스트립 형태와 카트리지 형태로 분류된다. 스트립 형태의 경우 유리섬유 또는 다공성 막을 이용하여 혈액의 적혈구 분리 함과 동시에 농도에 따른 색의 변화를 측정하는 방식이며, 카트리지 형태의 경우 적혈구가 분리된 혈청(혈장)이 내부에 건조된 시약과 반응하여 특정물질의 농도에 따라 색이 변화된 혈청(혈장)을 측정하는 방법을 사용한다.
- [6] 본 발명은 현장검사(POCT) 장치에 사용되는 스트립 형태의 플랫폼으로서, 스트립 제작에 사용되는 다공성 막으로 혈액의 적혈구를 제거해주면서 동시에 반응물질의 농도에 따라 색이 변하는 화학비색분석(chemical colorimetric assay)을 사용하는 기술에 관한 것이다.
- [7] 스트립 기반의 플랫폼의 경우에는 혈액 안의 특정물질을 측정하기 위해 혈액의 적혈구를 분리하는 기술 및 적혈구가 분리된 혈장 안에 존재하는

특정물질을 특이적으로 반응시킴으로써 측정하는 기술이 사용된다. 특히 혈장 안의 적혈구를 제거하기 위하여 유리섬유 등으로 제조된 여러 장(2장 이상)의 패드를 겹쳐서 적혈구를 제거하는 방법이 많이 사용되는데 이러한 방법은 적혈구의 분리 효율은 좋으나 많은 피를 사용해야 하기 때문에 채혈 과정에서의 통증 및 채취에 어려움이 있었다.

- [8] 한편, 다공성 막을 스트립에 이용하여 적혈구 분리와 측정을 동시에 하는 종래의 기술로 1995년 lifescan, inc.에서 제시(US005789255A)한 비등방성 막(anisotropic membrane)을 사용하는 방법이 있다. 여기서는 상층부와 하층부의 기공의 크기가 다르며 적혈구 분리와 동시에 측정을 하는 것을 특징으로 한다. 그러나 lifescan에서 제시한 기술은 적혈구 함량(Hct%)이 높은 사람의 경우 상층부에서 적혈구를 제대로 걸러주지 못하거나 적혈구가 깨져서 하층부에 얼룩이 생겨 측정 시 정확도 및 재현성이 나빠지는 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] 본 발명은 현장검사 장치에 사용되는 스트립 형태의 플랫폼으로서, 시료 내에 포함된 물질의 분리 효율을 높이고 소량의 시료를 사용하는 경우에도 측정의 정확성 및 재현성을 향상시키는 것을 목적으로 한다.
- [10] 나아가, 본 발명은 휴대 단말의 광원 및 카메라를 이용하여 시료에 대한 정보를 획득하는데 사용될 수 있는 수단을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [11] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 생체 물질 측정용 스트립은, 폴리설펜(polysulfone), 폴리에테르설펜(polyethersulfone), 폴리아릴설펜(polyarylsulfone)을 포함하는 그룹에서 선택되는 공중합체를 포함하여 이루어지며 미세공을 포함하는 다공성 매트릭스로; 상기 매트릭스 내부에는 생체 물질과 반응하는 효소, 염료 및 친수성 고분자 물질이 포함되며; 상기 매트릭스는 상층에서 생체 물질을 포함하는 시료와 접촉하여 매트릭스의 하층으로 확산되어 가는 시료에 포함된 생체 물질을 매트릭스의 발색으로부터 측정하는 것을 특징으로 한다.
- [12] 바람직하게, 상기 매트릭스의 두께는 100 내지 240 μ m 이다.
- [13] 바람직하게, 상기 미세공의 평균 크기는 0.2 내지 0.6 μ m 이다.
- [14] 바람직하게, 상기 매트릭스의 미세공은 매트릭스 상층에서부터 두께의 1/2 내지 2/3에 이르기까지의 영역에서 점차적으로 그 평균 크기가 작아진다.
- [15] 바람직하게, 상기 매트릭스의 미세공은 매트릭스 상층에서부터 하층에 이를 때까지 점차적으로 그 평균 크기가 작아진다.
- [16] 바람직하게, 상기 매트릭스의 미세공은 매트릭스 두께의 1/3 내지 2/3 영역에서의 평균 크기가 나머지 영역에서보다 크다.
- [17] 바람직하게, 상기 스트립에서는 매트릭스 두께 전체에 걸쳐 생체 물질의 효소

반응 및 염료에 의한 발색이 일어난다.

- [18] 바람직하게, 상기 친수성 고분자 물질은 폴리에틸렌글리콜이다.
- [19] 바람직하게, 상기 폴리에틸렌글리콜은 200 내지 8,000 범위의 평균 분자량을 갖는 것이다.
- [20] 바람직하게, 상기 염료는 시료 내의 생체 물질 또는 생체 물질의 반응으로부터 생성된 물질과 반응하는 것이다.
- [21] 바람직하게, 상기 염료는 Methyl Orange, Chlorophenol red / Cresol red / Phenol red, BTB (Bromothymol Blue) / BPB(Bromophenol Blue), Bromocresol Green(BCG), Bromocresol Purple(BCP), AAP+MADB, AAP+MAOS, Methylene Blue, Indigo Carmine, WST-4, WST-8, WST-9, DA67, New Trinder's Reagents 및 Tetrazolium Salts로 이루어지는 그룹에서 선택되는 1종 이상이다.
- [22] 바람직하게, 매트릭스의 발색은 휴대 단말의 카메라에 의해 촬영될 수 있다.

발명의 효과

- [23] 본 발명에 의하면 현장검사 장치에서 측정 효율 및 정확성과 재현성을 높일 수 있는 스트립을 제공할 수 있다. 이에 따라 본 발명은 특히 혈액 내의 특정물질에 대한 정보 및 그로부터 질병정보 및 건강정보 등과 같은 정보를 더욱 간편하고 신속하게 획득할 수 있게 한다. 또한, 본 발명의 스트립이 휴대 단말에서의 측정에 이용될 경우 활용도가 확대될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [24] 도 1은 일 실시예로서 본 발명 스트립의 단면을 촬영한 주사전자현미경(SEM/scanning electron microscope) 사진이다.
- [25] 도 2a 내지 2c은 표 1에 기재된 다공성 매트릭스 각각의 단면에 대한 주사전자현미경(SEM/scanning electron microscope) 사진이다.
- [26] 도 3은 실시예 및 비교예 1과 2에서 제조한 스트립에 대하여 제조당일 측정 한 결과를 도시한 것이다.
- [27] 도 4는 실시예 및 비교예 1과 2에서 제조한 스트립에 대하여 제조 후 7일째 측정한 결과를 도시한 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [28] 본 발명은 현장검사 장치에서 사용되는 스트립 형태의 플랫폼에 관한 것으로, 구체적으로 폴리설폰(polysulfone), 폴리에테르설폰(polyethersulfone), 폴리아릴설폰(polyarylsulfone)을 포함하는 그룹에서 선택되는 공중합체를 포함하여 이루어지며 미세공을 포함하는 다공성 매트릭스를 포함하는 생체 물질 측정용 스트립을 제공한다. 상기 매트릭스 내부에는 친수성 고분자 물질, 생체 물질과 반응하는 효소 또는 상기 생체 물질 또는 생체 물질의 반응으로부터 생성된 물질과 반응하는 염료가 포함된다. 상기 스트립은 매트릭스 상층에서 생체 물질을 포함하는 시료와 접촉하여 매트릭스의 하층으로 확산되어 가는 시료에 포함된 생체 물질을 매트릭스의 발색으로부터 측정한다.

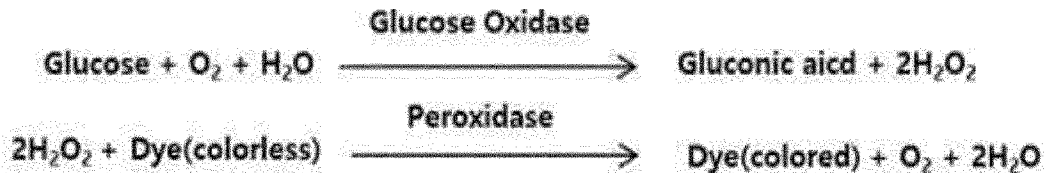
- [29] 상기 생체 물질은 체액(예를 들어, 혈액, 타액, 소변, 땀 등) 내에 포함된 것으로 이에 대한 측정으로부터 질병 또는 건강에 대한 정보를 획득할 수 있는 것이다. 바람직하게, 본 발명은 시료가 혈액인 경우 혈액 내의 생체 물질로부터 질병의 유무, 진행 정도를 판단하기 위해 혈당, 콜레스테롤, 암표지자, 간수치, 폐수치, 중성지방, 칼륨, 요산, 칼슘수용단백질(Troponon) 감수수용단백질, CRP, NT-proBNP, 크레아티닌 카나아제 중 적어도 하나등에 대한 정보를 획득할 수 있다.
- [30] 본 발명의 스트립에서 다공성 매트릭스의 두께는 바람직하게 100 내지 240 μm 이다. 이러한 두께는 생체 물질이 포함된 시료를 적게 사용하는 것을 가능하게 한다. 즉, 240 μm 보다 두꺼운 시료를 사용하는 경우에는 측정을 위한 시료의 양이 증가되어야 하므로 일 실시예로서 시료가 혈액인 경우 많은 양의 혈액을 채취해야 하므로 사용자에게 고통을 줄 수 있다. 그러므로 본 발명은 상기와 같은 두께 범위를 제안함으로써, 적은 양의 시료를 사용하면서도 정확하고 재현성 있는 측정이 가능하게 하는 것이다.
- [31] 본 발명 스트립의 매트릭스 내부에 분포하는 미세공은 0.2 내지 0.6 μm 의 평균 사이즈를 갖는다.
- [32] 도 1은 일 실시예로서 본 발명의 스트립 단면을 촬영한 것이고 도 2a 내지 2c은 후술될 실시예에서 제조된 각 다공성 매트릭스의 단면을 촬영한 것이다. 각각은 두께 단면을 세로로 배치한 것으로 윗면이 시료와 접촉되는 상층이며 시료는 위에서 아래로 확산되어 간다.
- [33] 상기 도면을 보면, 본 발명의 매트릭스 내부에 분포하는 미세공은 매트릭스 두께 또는 영역에 따라 크기가 다른 것이 확인된다. 즉, 크기가 작은 미세공이 조밀하게 분포하는 영역이 있는가 하면 크기가 큰 미세공이 분포하는 영역도 있다. 또 어떤 영역에서는 미세공의 크기가 매우 작아 거의 미세공이 분포하지 않는 것처럼 보이는 곳도 있다.
- [34] 일 실시예에서, 본 발명의 매트릭스에 분포되는 미세공은 매트릭스 상층에서부터 두께의 1/2 내지 2/3에 이르기까지의 영역에서 점차적으로 그 평균 크기가 작아지는 양상을 띤다. 이런 양상은 매트릭스 하층에 이를 때까지 계속되는 경우도 있다. 한편, 다른 실시예에서는 매트릭스 두께의 1/3 내지 2/3 영역에서의 평균 크기가 나머지 영역에서 보다 큰 경우가 있다.
- [35] 이러한 미세공의 크기 및 그 분포는 스트립에서 사용하는 시료 및 측정하고자 하는 생체 물질에 따라 측정의 정확도 및 신뢰성을 높이기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어 미세공은 시료 내의 불순물, 일 실시예로서 시료가 혈액일 때 적혈구 등을 걸러내어 혈장과 혈구를 분리시키는 역할을 할 수 있는데, 이 과정에서 적혈구의 분리를 위해 좀 더 크기가 큰 미세공이 요구되는 경우 매트릭스의 상층부에 분포하는 미세공의 크기를 크게 조정하는 것 등이다.
- [36] 한편, 상기 분리 과정은 혈장에 포함된 생체 물질의 반응 또는 발색 반응과 동시에 일어날 수도 있다. 즉, 분리와 발색이 구분된 영역에서 각각 일어나는

- 것이 아니라 동일 영역에서 동시에 일어날 수 있다. 이는 후술될 것이지만 제조 과정에서 매트릭스 내부 전 영역에 걸쳐 효소 및 염료가 포함되기 때문이다.
- [37] 일 실시예에서, 상기 분리 과정은 주로 시료가 매트릭스 상층에 접촉한 후 매트릭스 두께의 1/2 내지 2/3의 영역에 해당되는 상층부에서 일어나며, 생체 물질의 효소 반응 및 염료에 의한 발색은 바람직하게 매트릭스 두께 전체에 걸쳐 일어난다.
- [38] 그러나 사람에 따라 혈구의 크기, 양, 모양이 다르고, 혈구가 걸러지는 과정에서 혈구의 형태가 찌그러지는 등 변하는 경우가 있기 때문에 상기 분리 과정에서 예를 들어 혈구를 완벽하게 제거하는 것이 용이한 일은 아니다. 이를 위해 미세공의 형태나 크기를 조정하기 위한 작업을 수 차례 반복하였고, 예를 들어 미국특허 제7,125,493호와 같은 종래 기술에서는 매트릭스의 제조에 사용되는 Dope 용액을 조정하는 등 여러 방법이 제시하고 있지만 바람직한 결과는 얻을 수 있는 것이 아니었다. 즉, 상기 미국 특허에서 제시된 바와 같은 스트립은 적어도 두 장 이상을 사용하는 경우에서 어느 정도 신뢰성 있는 생체 물질에 대한 정보를 얻을 수 있음이 확인되었다. 그러나 본 발명의 경우에는 두께 100 내지 240 μm 이하의 스트립 한 장으로 만족할 만한 측정 결과를 얻을 수 있는 것이다.
- [39] 본 발명의 스트랩은 매트릭스 내부에 친수성 고분자 물질을 포함하도록 형성되어 있다. 상기 친수성 고분자 물질은 스트립에 대한 시료의 흡착을 돕고, 상기 분리 과정이 효과적으로 이루어지게 한다. 바람직하게, 상기 친수성 고분자 물질은 폴리에틸렌글리콜(PEG)이다. 친수성 고분자 물질로 PEG를 사용할 때 다른 친수성 고분자 물질을 사용할 때보다 스트립의 측정값에 정확성 및 신뢰성이 향상되는 것을 확인할 수 있다. 이것은 단지 PEG의 친수성뿐만 아니라, 그 구조상 분리 과정, 예를 들어 혈액의 경우 혈구의 흡착에 특히 유리한 잔털을 가지고 있기 때문인 것으로 생각된다. 그러므로 상기 PEG는 본 발명의 스트립이 240 μm 이하의 얇은 두께에 의하더라도 정확하고 재현성 있는 생체 물질의 측정이 가능하게 하는 수단이다. 이에 따라 본 발명의 스트랩은 적은 양의 시료를 사용하는 것으로도 측정이 가능해진다.
- [40] 바람직하게, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)은 200 내지 8,000 범위의 평균 분자량을 갖는 것이다. 이러한 분자량 범위를 갖는 것이 일 실시예로서 시료 혈액 내의 혈구 제거에 탁월한 효과를 나타내는 것이 확인된다.
- [41] 친수성 고분자 물질 및 특정 생체 물질과 반응하여 발색을 일으키는 화합물(효소 및 염료)이 처리된 본 발명의 스트립에 시료 혈액을 떨어뜨리면 매트릭스 내부에 분포하는 미세공 및 친수성 고분자 물질에 의해 혈구 및 혈장(혈청)의 분리 속도가 빨라진다. 혈액에서 먼저 분리된 혈장(혈청)은 생체 물질과 반응하는 화합물, 즉 효소 또는 염료에 의해 서서히 발색을 나타내며 일정시간이 지나면 매트릭스 하층에 발색된 부분의 진하기를 농도로 환산하여 측정값을 얻을 수 있다.
- [42] 본 발명의 스트립 매트릭스 내부에 포함되는 효소는 일 실시예로서 혈액 내의

생체 물질인 혈당, 콜레스테롤, 중성지방, 요산, 총 단백질, 알부민 등과 반응하는 것일 수 있으며, 나아가 상기 생체 물질의 반응으로부터 생성된 물질과 반응하는 것일 수 있다.

[43] 일 실시예로서 혈당을 측정하고자 하는 경우 다음과 같은 반응에 요구되는 효소를 포함할 수 있다.

[44]



[45] 한편, 상기 식에서와 같이 본 발명의 매트릭스 내부에 포함되는 염료는 생체 물질 또는 생체 물질의 반응으로부터 생성된 물질과 반응하는 것이다. 이러한 염료로는 Methyl Orange, Chlorophenol red / Cresol red / Phenol red, BTB (Bromothymol Blue) / BPB(Bromophenol Blue), Bromocresol Green(BCG), Bromocresol Purple(BCP), AAP+MADB, AAP+MAOS, Methylene Blue, Indigo Carmine, WST-4, WST-8, WST-9, DA67, New Trinder's Reagents 및 Tetrazolium Salts로 이루어지는 그룹에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[46] 본 발명의 스트립은 일 실시예로서 대한민국 특허출원 제10-2016-0174253호에 적용될 수 있다. 즉, 상기 특허에서 염료 패드로서 사용될 수 있다. 이 경우 본 발명의 스트립에서 제2면에서의 발색은 휴대 단말의 카메라에 의해 촬영될 수 있다. 이에 의해, 사용자는 별도의 측정 장치 없이도 기존의 스마트폰과 같은 휴대 단말을 이용하여 시료 내 생체 물질에 대한 정보를 획득할 수 있게 된다.

[47] 이하 실시예를 통해 본 발명을 설명하고자 한다. 그러나 본 발명이 이에 한정되는 것으로 여겨져서는 안된다.

[48] 실시예

[49] (다공성 매트릭스의 제조)

[50] 샘플번호 1: 고분자 수지로 폴리에테르설폰 수지 4kg, 용매로 디메틸포름아미드 25kg, 응고촉매제로 p-톨루엔설폰산 15kg, 팽윤제로 폴리비닐피롤리돈 6kg을 용해조에 넣고 65°C의 농도에서 녹인 후 40°C의 온도로 냉각하였다. 상기 용액을 질소 충전 후 진공상태로 12시간 이상 감압하여 용액 내부의 기포를 충분히 제거하여 캐스팅 면으로 이송하였다. 폭 2m의 폴리에스터 필름을 지지층으로 사용하였으며 캐스팅 나이프와 폴리에스터 필름 표면간의 간격이 140um으로 조절된 캐스팅 면으로 용액을 0.75m 너비로 통과 시킨 후 5°C의 물로 이루어진 응고조에 침지시켰다. 응고조에서 충분히 용액이 고형화된 것을 확인한 후 65°C의 세정조로 이동시켰다. 세정조에 입수된 후 1분 정도 지나 폴리에테르설폰막과 지지층인 폴리에스터 필름을 탈리하고 다시 20분간 수중에서 세정하였다. 세정이 끝난 후 잉여의 다공성 매트릭스 표면의 물을 에어

나이프로 제거한 후 건조기에서 건조해서 폴리에테르설폰 다공성 매트릭스막을 제조하였다.

- [51] 샘플번호 2: 상기 방법에서 고분자 수지로 폴리에테르설폰수지를 5kg, 팽윤제인 폴리비닐피롤리돈을 5kg으로 함량만을 조절하여 서로 다른 미세공의 평균 크기를 갖는 다공성 매트릭스 막을 제조하였다.
- [52] 샘플번호 3: 상기 방법에서 고분자 수지로 폴리에테르설폰수지를 6kg, 팽윤제인 폴리비닐피롤리돈을 4kg으로 함량만을 조절하여 서로 다른 미세공의 평균 크기를 갖는 다공성 매트릭스 막을 제조하였다.
- [53] [표1]

샘플 번호	미세공 평균 크기(μm)	미세공 평균 크기 분포도	매트릭스 재질	두께(μm)
1	0.6		PES	140
2	0.4		PES	140
3	0.292		PES	140

- [54] 또한, 상기 매트릭스의 단면을 촬영한 것을 도 2a 내지 2c에 도시하였다.
- [55] (스트립의 제조)
- [56] 스트립 제조에 사용하는 다공성 매트릭스로 표 1의 샘플 번호1을 사용하였다. 다공성 매트릭스에 처리할 시약은 20mM MES 완충용액 10ml에 glucose oxidase 16.9kU, Horseradish peroxide 13.3kU, MAOS 131.8mg, AAP 152.4mg, PEG 6000(평균분자량 6000) 20%를 정량해서 녹였다. 시약이 깨끗이 녹은 뒤에 최종 부피가 15ml가 되도록 20mM MES 완충용액을 추가로 넣어주었다. 제조된 시약에 다공성 매트릭스를 넣은 후 완전히 흡수가 되면 꺼내어 40°C 오븐에서 30분간 건조하는 것으로 스트립을 제조했다.
- [57] 비교예 1
- [58] 상기 실시예의 스트립 제조 방법 중 PEG 6000(평균분자량 6000) 20%를 첨가하는 과정을 생략하는 것을 제외하고 동일한 방법으로 스트립을 제조하였다.
- [59] 비교예 2
- [60] 상기 실시예의 스트립 제조 방법 중 PEG 6000(평균분자량 6000) 20%를 첨가하는 과정 대신, PVP 20000(평균 분자량 20000) 1%를 첨가하는 것을 제외하고 동일한 방법으로 스트립을 제조하였다.
- [61] 상기 실시예 및 비교예 1과 2 제조된 스트립에 대하여 하기의 실험을

수행하였다.

[62] 테스트 방법

[63] 시료 혈액을 기준장비(Cobas ®8000)를 이용하여 glucose 50mg/dL 농도로 준비했다. 상용화된 Glucose(시그마알드리치) 시약을 상기 시료 혈액에 첨가하여 농도가 각각 100, 150, 200, 250, 300, 350mg/dL가 되도록 준비했다.

[64] 상기 시료 혈액을 상기 실시예 및 비교예 1과 2에서 제조한 스트립에 각각 10ul씩 3회 주입하여 평균값을 기입했다.

[65] 1주일 경과 후 상기 방법으로 시료 혈액을 제조하여 동일한 실험을 수행했다.

[66] 실험 결과를 도 3 및 4에 나타냈다. 도 3은 스트립 제조 1일째에 측정한 것이고, 도 4는 제조 후 7일째에 측정한 것이다.

[67] 결과를 보면, 비교예 1의 스트립은 제조 당일에도 실시예 및 비교예 2의 스트립과 큰 차이를 보였다. 그리고, 제조 당일에 실시예 및 비교예 2의 스트랩은 큰 차이를 나타내지 않았지만, 제조 후 7일째에는 차이를 보였다. 즉, 본 발명의 스트랩은 시간이 경과한 후에도 측정 성능이 유지되었으나, 비교예 2의 스트랩은 시간이 경과함에 따라 측정 성능이 저하되는 현상이 뚜렷했다.

청구범위

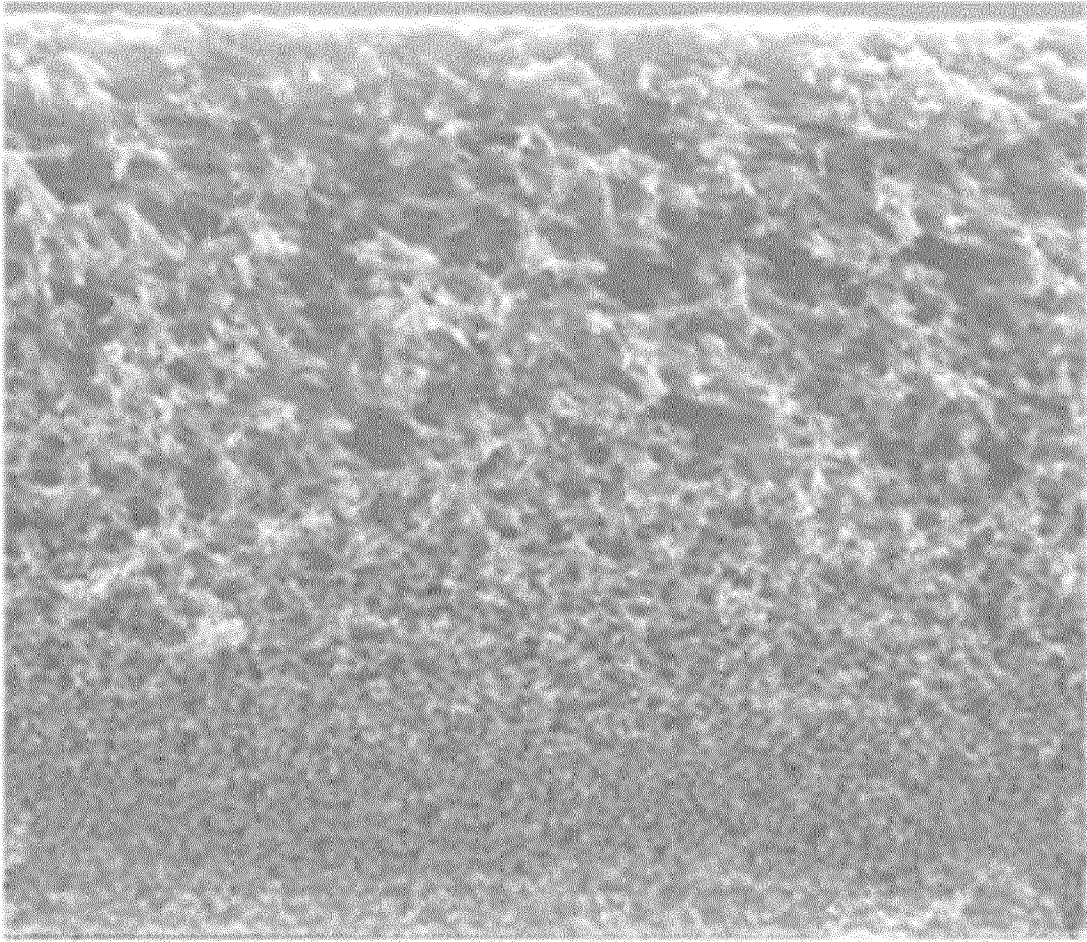
- [청구항 1] 폴리스ulfon(polysulfone), 폴리에테르sulfon(polyethersulfone), 폴리아릴sulfon(polyarylsulfone)을 포함하는 그룹에서 선택되는 공중합체를 포함하여 이루어지며 미세공을 포함하는 다공성 매트릭스로; 상기 매트릭스 내부에는 생체 물질과 반응하는 효소, 염료 및 친수성 고분자 물질이 포함되며; 상기 매트릭스는 상층에서 생체 물질을 포함하는 시료와 접촉하여 매트릭스의 하층으로 확산되어 가는 시료에 포함된 생체 물질을 매트릭스의 발색으로부터 측정하는 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 2] 제 1 항에서, 상기 매트릭스의 두께는 100 내지 240 μm 인 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 3] 제 1 항에서, 상기 미세공의 평균 크기는 0.2 내지 0.6 μm 인 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 4] 제 1 항에서, 상기 매트릭스의 미세공은 매트릭스 상층에서부터 두께의 1/2 내지 2/3에 이르기까지의 영역에서 점차적으로 그 평균 크기가 작아지는 것인 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 5] 제 1 항에서, 상기 매트릭스의 미세공은 매트릭스 두께의 1/3 내지 2/3 영역에서의 평균 크기가 나머지 영역에서보다 큰 것인 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 6] 제 1 항에서, 상기 스트립에서는 매트릭스 두께 전체에 걸쳐 생체 물질의 효소 반응 및 염료에 의한 발색이 일어나는 것인 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 7] 제 1 항에서, 상기 친수성 고분자 물질은 폴리에틸렌글리콜인 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 8] 제 7 항에서, 상기 폴리에틸렌글리콜은 200 내지 8,000 범위의 평균 분자량을 갖는 것인 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 9] 제 1 항에서, 상기 매트릭스는 혈액 내의 적혈구를 걸러주는 기능과 걸러진 혈장(혈청)의 생체 물질에 대해 반응하여 발색으로부터 생체 물질을 측정하는 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 10] 제 1 항에서, 상기 효소는 혈액 내의 생체 물질 및 생체 물질의 반응으로부터 생성된 물질과 반응하는 것인 생체 물질 측정용 스트립.
- [청구항 11] 제 1 항에서,

상기 염료는 생체 물질 또는 생체 물질의 반응으로부터 생성된 물질과 반응하는 것인 생체 물질 측정용 스트립.

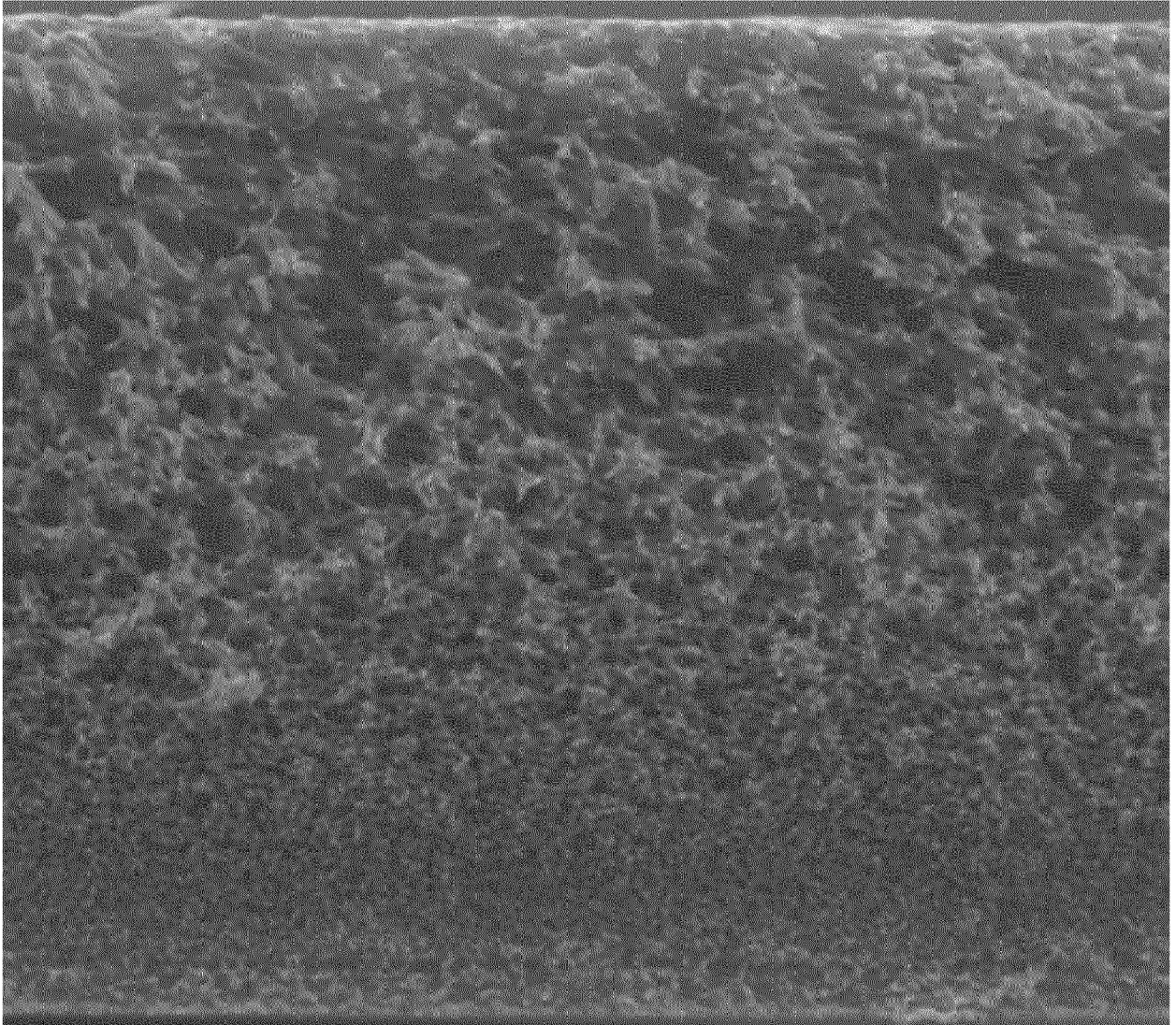
[청구항 12] 제 1 항에서,
상기 염료는 Methyl Orange, Chlorophenol red / Cresol red / Phenol red, BTB (Bromothymol Blue) / BPB(Bromophenol Blue), Bromocresol Green(BCG), Bromocresol Purple(BCP), AAP+MADB, AAP+MAOS, Methylene Blue, Indigo Carmine, WST-4, WST-8, WST-9, DA67, New Trinder's Reagents 및 Tetrazolium Salts로 이루어지는 그룹에서 선택되는 1종 이상인 생체 물질 측정용 스트립.

[청구항 13] 제 1 항에서,
상기 매트릭스의 발색은 휴대 단말의 카메라에 의해 촬영될 수 있는 생체 물질 측정용 스트립.

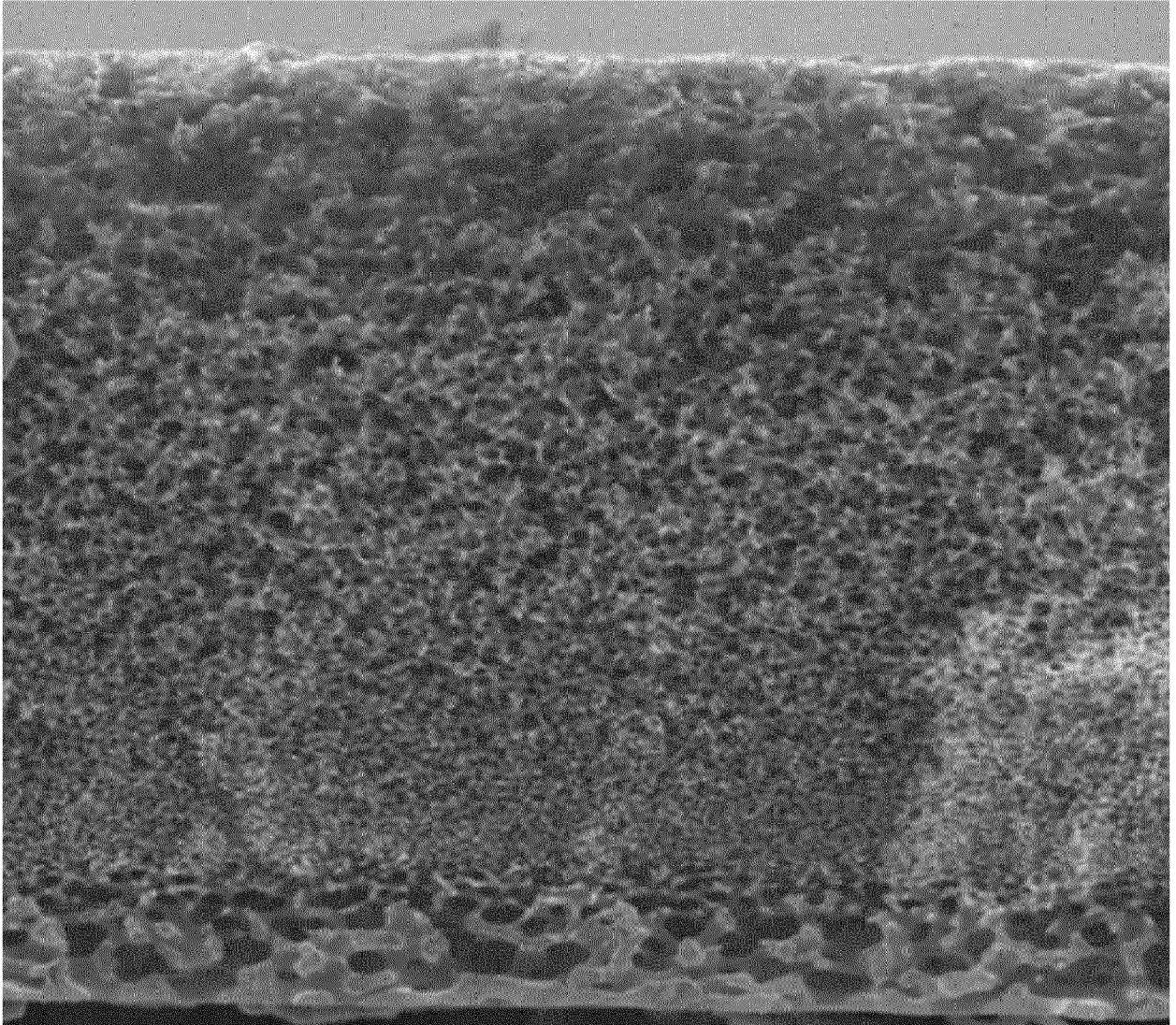
[도1]



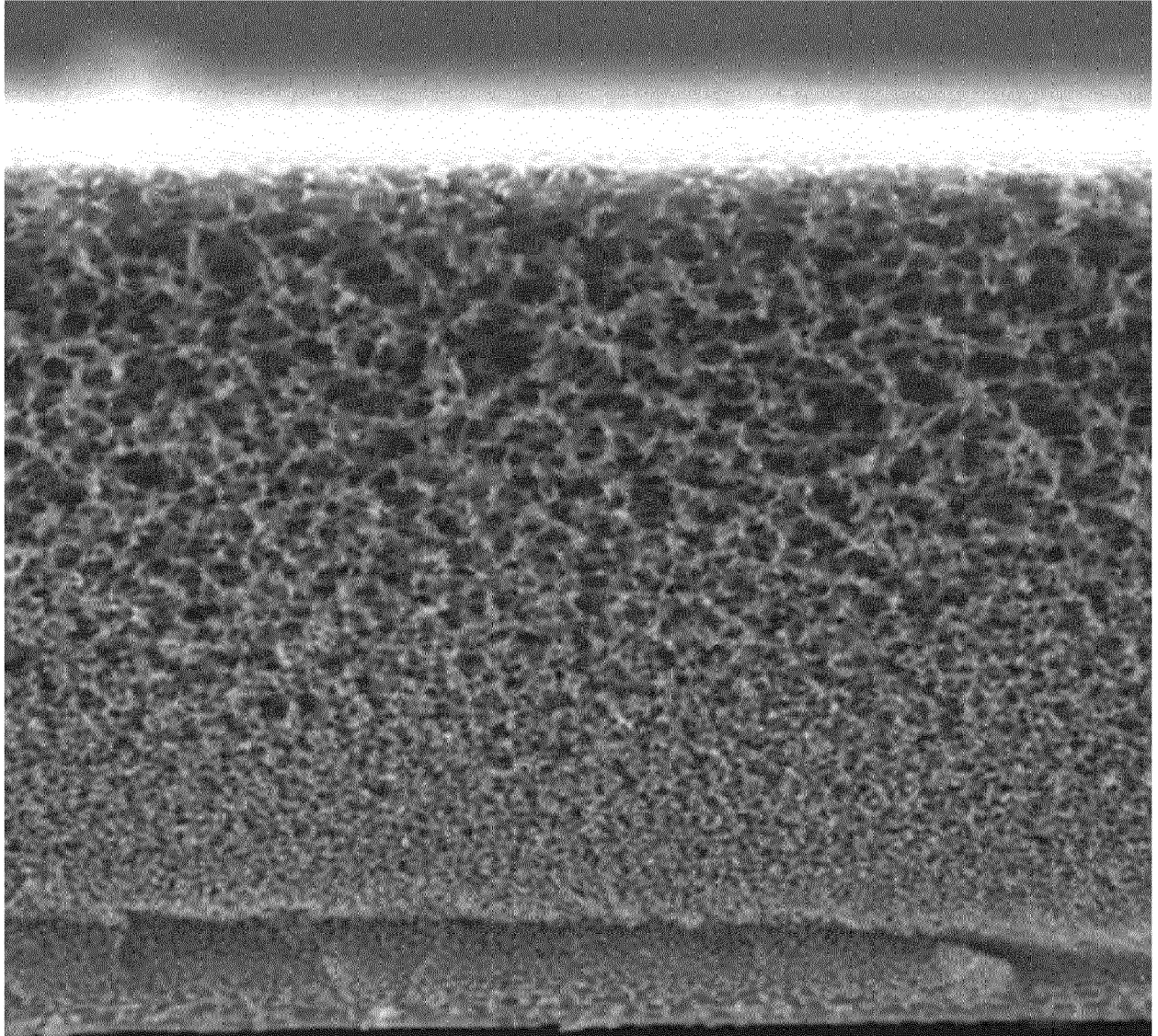
[도2a]



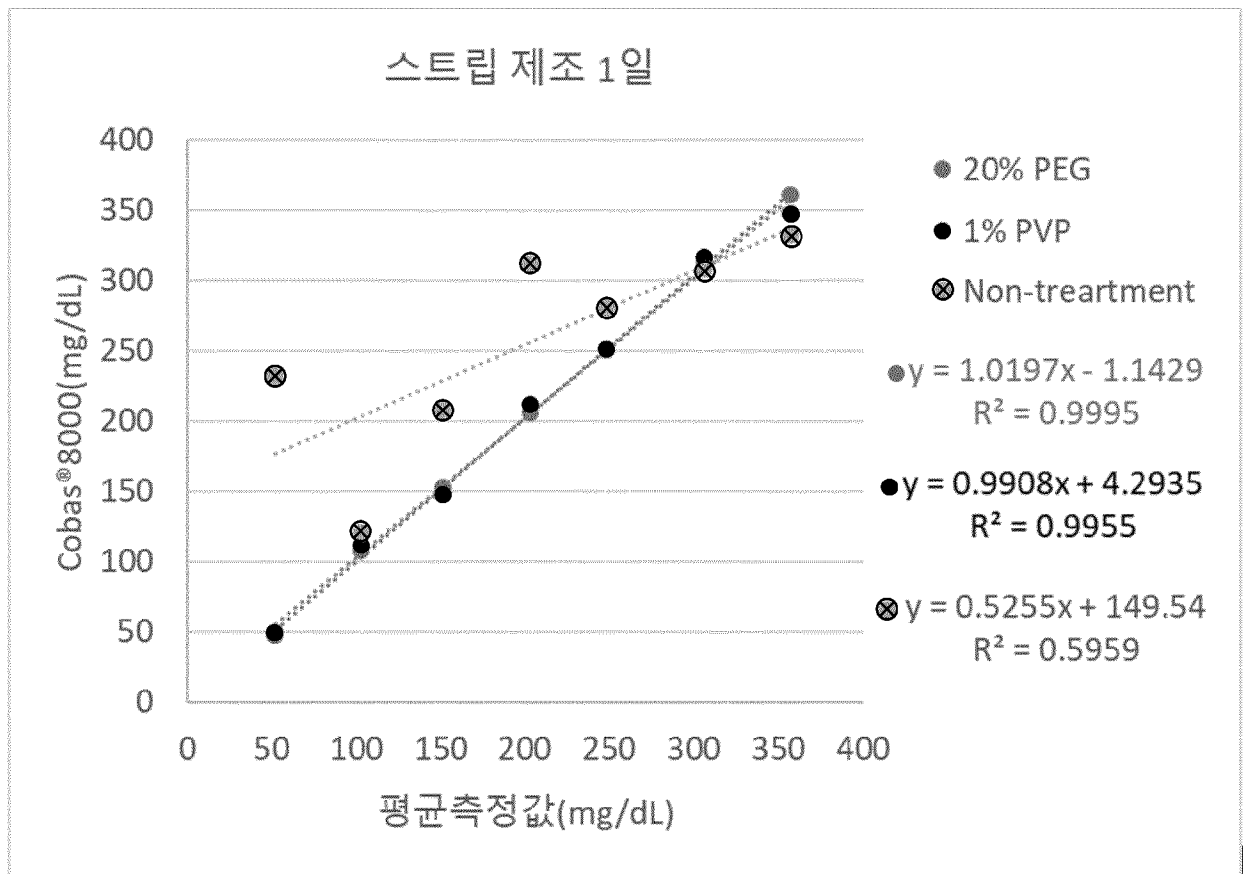
[도2b]



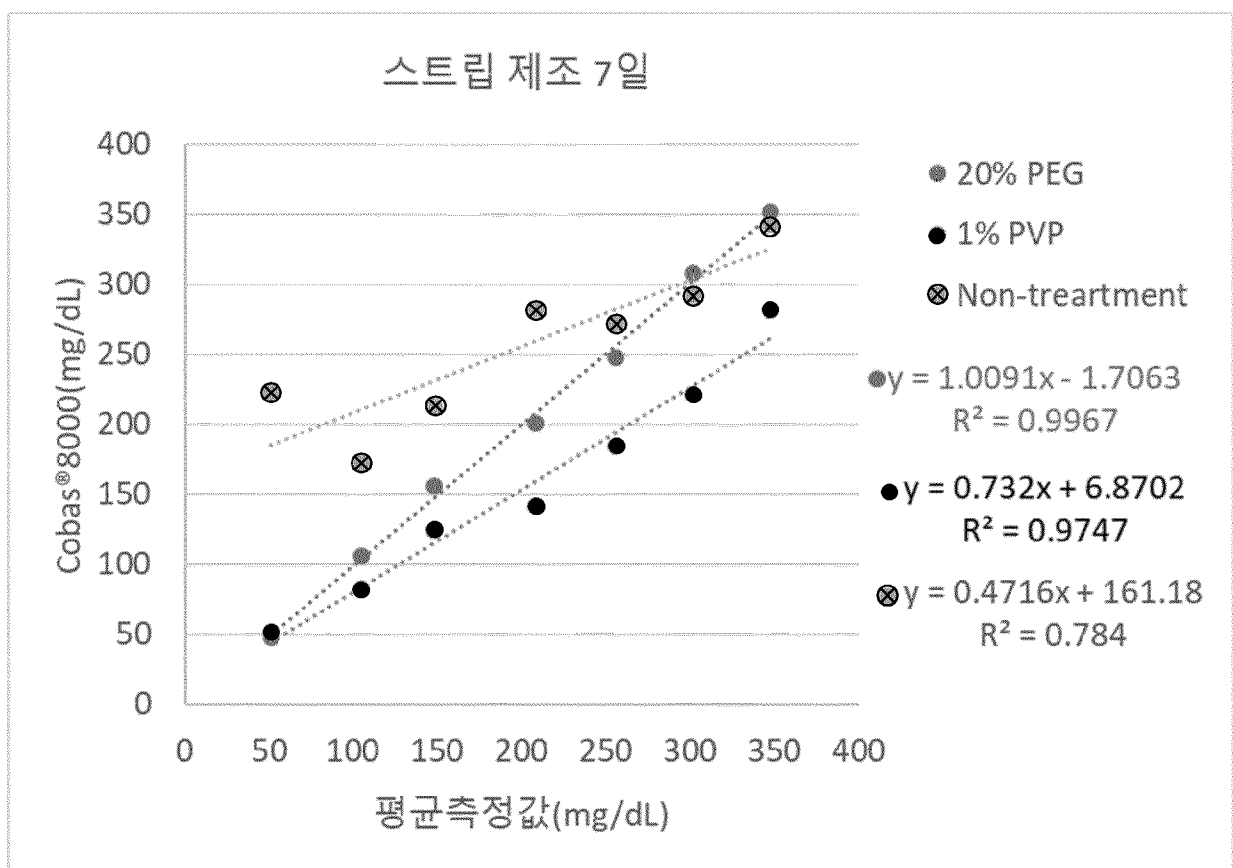
[도2c]



[도3]



[도4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/016433**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****G01N 33/52(2006.01)i, C12Q 1/00(2006.01)i**

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 33/52; G01N 21/78; G01N 27/327; G01N 27/416; G01N 33/48; G01N 33/487; G01N 33/49; G01N 33/66; C12Q 1/00

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

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: biomaterial, red blood cells, strip, polysulfone, porous, matrix, copolymer, enzyme, dye, polymer, polyethyleneglycol, strip, matrix, polysulfone, PEG

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-0490185 B1 (LIFESCAN, INC.) 31 August 2005 See abstract; pages 3-6; and claims 1, 2, 5-8.	1-11
Y		12,13
Y	KR 10-2017-0133238 A (SAMSUNG ELECTRONICS CO., LTD.) 05 December 2017 See abstract; paragraphs [0048]-[0050], [0054]; claims 1, 2, 6, 9; and figure 3.	12,13
Y	KR 10-2003-0078613 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) 08 October 2003 See abstract; pages 14-15; and claims 1-4.	12
A	JP 2009-244014 A (CCI CORP.) 22 October 2009 See abstract; and claims 1-7.	1-13
A	KR 10-2013-0142768 A (MICO BIOMED CO., LTD.) 30 December 2013 See abstract; paragraphs [0019], [0027]-[0029]; and figures 1, 2.	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 APRIL 2019 (02.04.2019)

Date of mailing of the international search report

02 APRIL 2019 (02.04.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

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

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/016433

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-0490185 B1	31/08/2005	CA 2201570 A1	04/10/1997
		CN 1169533 A	07/01/1998
		CN 1184480 C	12/01/2005
		EP 0799896 A2	08/10/1997
		EP 0799896 B1	12/09/2001
		JP 10-031023 A	03/02/1998
		KR 10-1997-0071005 A	07/11/1997
		US 5972294 A	26/10/1999
KR 10-2017-0133238 A	05/12/2017	US 2017-0343480 A1	30/11/2017
KR 10-2003-0078613 A	08/10/2003	CN 1294416 C	10/01/2007
		CN 1448718 A	15/10/2003
		EP 1365239 A1	26/11/2003
		JP 2003-287532 A	10/10/2003
		TW 200307133 A	01/12/2003
		US 2003-0185707 A1	02/10/2003
JP 2009-244014 A	22/10/2009	JP 5022285 B2	12/09/2012
KR 10-2013-0142768 A	30/12/2013	KR 10-1952957 B1	28/02/2019
		WO 2013-191361 A1	27/12/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 33/52(2006.01)i, C12Q 1/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G01N 33/52; G01N 21/78; G01N 27/327; G01N 27/416; G01N 33/48; G01N 33/487; G01N 33/49; G01N 33/66; C12Q 1/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

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

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 생체 물질, 적혈구, 스트립, 폴리설폰, 다공성, 매트릭스, 공중합체, 효소, 염료, 고분자, 폴리에틸렌글리콜, strip, matrix, polysulfone, PEG

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-0490185 B1 (라이프스캔, 인코포레이티드) 2005.08.31 요약; 페이지 3-6; 및 청구항 1, 2, 5-8 참조.	1-11
Y		12, 13
Y	KR 10-2017-0133238 A (삼성전자 주식회사) 2017.12.05 요약; 단락 [0048]-[0050], [0054]; 청구항 1, 2, 6, 9; 및 도면 3 참조.	12, 13
Y	KR 10-2003-0078613 A (후지 사진 필름 가부시기가이샤) 2003.10.08 요약; 페이지 14-15; 및 청구항 1-4 참조.	12
A	JP 2009-244014 A (CCI CORP.) 2009.10.22 요약; 및 청구항 1-7 참조.	1-13
A	KR 10-2013-0142768 A ((주)미코바이오메드) 2013.12.30 요약; 단락 [0019], [0027]-[0029]; 및 도면 1, 2 참조.	1-13

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

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

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

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

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

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

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

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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 04월 02일 (02.04.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 04월 02일 (02.04.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



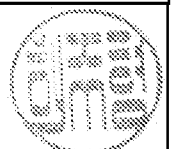
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-0490185 B1	2005/08/31	CA 2201570 A1 CN 1169533 A CN 1184480 C EP 0799896 A2 EP 0799896 B1 JP 10-031023 A KR 10-1997-0071005 A US 5972294 A	1997/10/04 1998/01/07 2005/01/12 1997/10/08 2001/09/12 1998/02/03 1997/11/07 1999/10/26
KR 10-2017-0133238 A	2017/12/05	US 2017-0343480 A1	2017/11/30
KR 10-2003-0078613 A	2003/10/08	CN 1294416 C CN 1448718 A EP 1365239 A1 JP 2003-287532 A TW 200307133 A US 2003-0185707 A1	2007/01/10 2003/10/15 2003/11/26 2003/10/10 2003/12/01 2003/10/02
JP 2009-244014 A	2009/10/22	JP 5022285 B2	2012/09/12
KR 10-2013-0142768 A	2013/12/30	KR 10-1952957 B1 WO 2013-191361 A1	2019/02/28 2013/12/27