



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년09월28일

(11) 등록번호 10-1783067

(24) 등록일자 2017년09월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 27/404 (2006.01) C12Q 1/00 (2017.01)

G01N 33/487 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7022000

(22) 출원일자(국제) 2011년01월24일

심사청구일자 2016년01월18일

(85) 번역문제출일자 2012년08월22일

(65) 공개번호 10-2012-0118046

(43) 공개일자 2012년10월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/022258

(87) 국제공개번호 WO 2011/091363

국제공개일자 2011년07월28일

(30) 우선권주장

61/297,515 2010년01월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

W001025776 A1*

JP2005277422 A*

JP2009088504 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(73) 특허권자

바이엘 헬쓰케어 엘엘씨

미국, 뉴저지 07981-0915, 웹페니, 바이엘 블러바드 100

(72) 발명자

츄 아미 에이치

미국 46514 인디애나주 엘크하르트 컨트리 로드 10 22460

웨젤-원덤 메리 엘렌

미국 46561 인디애나주 오시올라 제퍼슨 로드 10272

(74) 대리인

김진희

전체 청구항 수 : 총 10 항

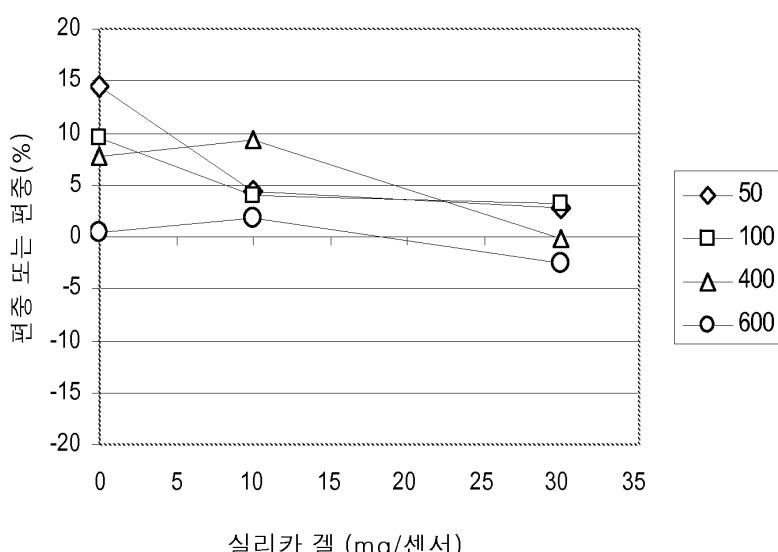
심사관 : 이경철

(54) 발명의 명칭 정확도 향상용 건조제

(57) 요 약

본 발명은, 건조제를 포함하는 용기를 포함하는, 복수의 시험 센서를 포함하는 샘플 내의 분석물질의 농도를 측정하기 위한 바이오센서 시스템에 관한 것이다. 복수의 시험 센서를 50°C의 온도에서 2 주 동안 용기 내에 밀봉한 후 용기로부터 제거하고, 그 후 각각의 시험 센서를 2종 이상의 전도체를 통해 측정 장치에 연결시킨 후 분석물질을 포함하는 복수의 샘플 중 하나와 접촉시키고, 이때, 복수의 샘플은 10 mg/dl~600 mg/dl 범위에 걸치는 분석물질 농도를 가지며, 각각의 샘플 내의 분석물질 농도를 시험 센서 및 측정 장치에 의해 측정할 때, 각각의 측정된 분석물질 농도의 편중은 ± 10 mg/dl 또는 $\pm 10\%$ 내이다.

대 표 도 - 도2b



명세서

청구범위

청구항 1

각각의 시험 센서가

전도체 중 하나가 작업 전극인 2종 이상의 전도체, 및

작업 전극 상에 또는 근처에 배치된 시약 조성물

을 포함하는 복수의 시험 센서; 및

건조제 및 용기에 밀봉된 상기 복수의 시험 센서를 포함하고, 상기 건조제는 시험 센서당 최대 22.5mg의 분자체 및 시험 센서당 최대 30mg의 실리카 겔을 포함하는, 분자체 및 실리카 겔의 블렌드를 포함하는 것인 용기 를 포함하는, 샘플 내의 분석물질의 농도를 측정하기 위한 바이오센서 시스템으로서,

복수의 시험 센서를 50°C의 온도에서 2 주 동안 용기 내에 밀봉한 후 용기로부터 꺼내고, 그 후 각각의 시험 센서를 2종 이상의 전도체를 통해 측정 장치에 연결시킨 후 분석물질을 포함하는 복수의 샘플 중 하나와 접촉시키고, 각각의 샘플 내의 분석물질 농도를 시험 센서 및 측정 장치에 의해 측정할 때,

각각의 측정된 분석물질 농도의 편중은, 분석물질 농도가 10mg/dl 이상 100 mg/dl 미만인 샘플의 경우 ± 10 mg/dl 내이고, 분석물질 농도가 100 mg/dl 내지 600mg/dl 인 샘플의 경우 $\pm 10\%$ 내인 바이오센서 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 건조제는 40°C에서 10%~20% RH의 환경과 접촉할 때 수분 중 이의 중량의 5% 내지 15%를 흡착하는 것인 바이오센서 시스템.

청구항 3

제2항에 있어서, 건조제는 종합체 블랜딩된 분자체를 포함하는 것인 바이오센서 시스템.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 측정된 분석물질 농도의 편중은, 분석물질 농도가 10mg/dl 이상 100 mg/dl 미만인 샘플의 경우 ± 7 mg/dl 내이고, 분석물질 농도가 100 mg/dl 내지 600mg/dl 인 샘플의 경우 $\pm 7\%$ 내인 바이오센서 시스템.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

각각의 시험 센서가

전도체 중 하나가 작업 전극인 2종 이상의 전도체, 및

작업 전극 상에 또는 근처에 배치된, 산화환원 효소를 포함하는 시약 조성물

을 포함하는 복수의 시험 센서; 및

건조제 및 용기에 밀봉된 상기 복수의 시험 센서를 포함하고, 상기 건조제는 시험 센서당 최대 22.5mg의 분자체 및 시험 센서당 최대 30mg의 실리카 젤을 포함하는, 분자체 및 실리카 젤의 블렌드를 포함하는 것인 용기

를 포함하는, 샘플 내의 분석물질의 농도를 측정하기 위한 바이오센서 시스템으로서,

복수의 시험 센서를 50°C의 온도에서 2 주 동안 용기 내에 밀봉한 후 용기로부터 꺼낼 때, 각각의 시험 센서의 시약 조성물은 75% 이상의 산화환원 효소의 활성을 보유하는 것인 바이오센서 시스템.

청구항 18

제17항에 있어서, 건조제는 40°C에서 10%~20% RH의 환경과 접촉할 때 수분 중 이의 중량의 5% 내지 15%를 흡착하는 것인 바이오센서 시스템.

청구항 19

제18항에 있어서, 건조제는 중합체 블렌딩된 분자체를 포함하는 것인 바이오센서 시스템.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 시험 센서의 시약 조성물은 80% 이상의 산화환원 효소의 활성을 보유하는 것인 바이오센서 시스템.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 건조제는 상기 분자체 및 실리카 겔의 블렌드 내, 시험 센서당 22.5mg의 분자체를 포함하는 것인 바이오센서 시스템.

청구항 32

제17항에 있어서, 상기 건조제는 상기 분자체 및 실리카 겔의 블렌드 내, 시험 센서당 22.5mg의 분자체를 포함하는 것인 바이오센서 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 참조

본 출원은 2010년 1월 22일자에 출원된 발명의 명칭이 "정확도 향상용 건조제(Accuracy Improving Desiccants)"인 미국 출원 제61/297,515호의 이익을 청구하고, 이것은 그 전문이 참조문헌으로 포함된다.

[0003] 기술분야

본 발명은 정확도 향상용 건조제에 관한 것이다.

배경 기술

바이오센서는 전혈, 혈청, 혈장, 뇨, 타액, 간질액 또는 세포내액과 같은 생물학적 유체의 분석을 제공한다. 통상적으로, 바이오센서는 시험 센서에 잔존하는 샘플을 분석하는 측정 장치를 갖는다. 샘플은 일반적으로 액체 형태이고, 생물학적 유체 또는 추출물, 희석액, 여액 또는 재구성된 침전물과 같은 생물학적 유체의 유도체일

수 있다. 바이오센서에 의해 수행된 분석은 생물학적 유체 내의 1종 이상의 분석물질의 존재 및/또는 농도를 측정한다. 분석물질의 예로는 알콜, 포도당, 요산, 락테이트, 콜레스테롤, 빌리루빈, 유리 지방산, 트리글리세라이드, 단백질, 케톤, 페닐알라닌 또는 효소를 들 수 있다. 분석은 생리학적 이상의 진단 및 치료에서 유용할 수 있다. 예를 들면, 당뇨병 앓는 개인은 전혈 중 포도당 수치를 측정하기 위해 바이오센서를 사용할 수 있고, 개인의 식이 및/또는 약제를 조절하는 데 있어 이 정보를 이용할 수 있다.

[0006] 바이오센서는 1종 이상의 분석물질을 분석하도록 설계될 수 있고 상이한 샘플 용적을 이용할 수 있다. 몇몇 바이오센서는 예컨대 용적이 0.25~15 마이크로리터(μl)인 전혈의 단일 액적을 분석할 수 있다. 탁상형(bench-top), 휴대용 및 기타 측정 장치를 사용하여 바이오센서를 수행할 수 있다. 휴대용 측정 장치는 핸드 헬드형일 수 있고, 샘플 내의 1종 이상의 분석물질의 확인 및/또는 정량화를 허용할 수 있다. 휴대용 측정 장치의 예로는 Bayer HealthCare(미국 뉴욕주 태리타운)의 BREEZE[®] 및 CONTOUR[®] 미터를 들 수 있고, 탁상형 측정 장치의 예로는 CH Instruments(미국 텍사스주 오스틴)으로부터 구입 가능한 Electrochemical Workstation을 들 수 있다.

[0007] 전기화학적 바이오센서에서, 분석물질 또는 입력 신호가 샘플에 인가될 때 분석물질에 반응성인 종의 산화/환원 또는 산화환원 반응에 의해 생성된 전기 신호로부터 분석물질 농도를 측정한다. 단일 전기 펄스로 또는 다수의 펄스, 시퀀스 또는 사이클로 입력 신호를 가할 수 있다. 산화환원 반응 동안 제1 종으로부터 제2 종으로 전자 이동을 증강하기 위해 산화환원 물질, 예컨대 매개체, 효소 또는 유사한 종을 샘플에 첨가할 수 있다. 산화환원 물질(들)은 단일 분석물질과 반응하여, 발생된 출력 신호의 일부분에 특이성을 제공할 수 있다.

[0008] 전기화학적 바이오센서는 일반적으로 시험 센서에서 전기 전도체와 접속하는 전기 접촉부를 갖는 측정 장치를 포함한다. 시험 센서는 살아 있는 유기체 외부에, 내부에 또는 부분적으로 내부에 사용하기 위해 적용될 수 있다. 살아 있는 유기체 내부에 사용될 때, 생물학적 유체의 샘플을 시험 센서 내의 샘플 저장소로 도입한다. 시험 센서를 분석용 샘플의 도입 전에, 후에 또는 동안에 측정 장치 내에 위치시킬 수 있다. 살아 있는 유기체 내부에 또는 부분적으로 내부에 있을 때, 시험 센서를 계속해서 샘플 중에 액침할 수 있거나, 샘플을 간헐적으로 시험 센서에 도입할 수 있다. 시험 센서는 샘플의 용적을 부분적으로 분리하는 저장소를 포함할 수 있거나, 시험 센서는 샘플에 개방될 수 있다. 유사하게, 샘플은 연속하여 시험 센서를 통해 흐르거나 분석을 중단시킬 수 있다.

[0009] 1종 이상의 전도체 상에 1종 이상의 시약 조성물을 배치하여 절연 기재 상에 전극을 배치 또는 인쇄함으로써 시험 센서를 형성할 수 있다. 예컨대, 작동 전극 및 카운터 전극을 동일한 조성물로 코팅할 때 1종 이상의 전도체를 동일한 시약 조성물로 코팅할 수 있다. 당업자에게 공지된 여러 기술을 시험 센서 상에 시약 조성물을 배치하기 위해 사용할 수 있다. 시약 조성물을 시약 유체로서 전도체 상에 배치한 후 건조할 수 있다. 샘플을 시험 센서에 도입할 때, 시약 조성물은 재수화를 시작한다.

[0010] 각각의 전도체 상에 배치된 시약 조성물은 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 작업 전극의 시약 조성물은 효소, 매개체 및 결합제를 포함할 수 있고, 카운터 전극의 시약 조성물은 오직 작업 전극의 매개체와 동일한 또는 상이한 매개체 및 결합제를 포함할 수 있다. 시약 조성물은 옥시도리덕타제 효소와 같은 분석물질의 산화 또는 환원을 촉진하기 위한 이온화제 및 임의의 매개체 또는 분석물질과 작업 전극 사이의 전자를 이동시키는 것을 보조하는 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0011] 시약 조성물의 1종 이상의 성분은 시험 센서의 사용 전에 화학 변형을 겪을 수 있다. 특히, 매개체의 산화 상태는 특정 조건 하에 시간에 걸쳐 변할 수 있는 것으로 생각된다. 매개체, 예컨대 페리시아니드 및 유기 쿼논 및 히드로쿼논은 물의 존재 하에 환원을 겪을 수 있다. 시약 조성물 내의 환원된 매개체의 존재는 센서의 배경 전류를 증가시켜, 특히 낮은 분석물질 농도를 갖는 샘플의 경우 부정확한 검정 결과를 발생시킬 수 있다.

[0012] 통상적으로, 시약 조성물 내의 바람직하지 않은 및/또는 조기 화학 변형은 건조제 근처에 시험 센서를 저장함으로써 억제된다. 시험 센서의 원하는 저장수명을 유지하기 위해 시약 조성물의 분해를 방지하기 위해 시험 센서 1차 포장, 예컨대 병 또는 호일 파우치에서 건조제를 통상적으로 사용한다. 시험 센서 저장 시스템에 대한 통상적인 건조제는 시험 센서를 포함하는 포장으로 누출되는 수분을 신속히 흡착할 수 있다. 시험 센서를 보호하기 위해 사용되는 건조제의 예로는 심지어 낮은 습도 환경에서도 수분을 신속히 흡착하는 분자체를 들 수 있다.

[0013] 건조제에 의한 시험 센서의 보호에 대한 단점은 시약 조성물의 1종 이상의 성분이 조성물 내의 이의 기능을 보유하기 위해 수분의 임계 수준을 요구할 수 있다는 것이다. 예를 들면, FAD 의존적 포도당 디하이드로제네이트 효소(FAD-GDH)는 이의 원래 활성 배치를 유지하기 위해 일부 잔류 수분을 요하는 것으로 생각된다. 임계 수준보다 낮은 시약 조성물로부터의 수분의 고갈은 효소 등각 변화 및 불활성화를 발생시킬 수 있다.

[0014]

시약 조성물 내의 과량의 효소를 함유시킴으로써 또는 시약 조성물에 대해 효소를 안정화시키는 것으로 생각되는 물질을 첨가함으로써 시험 센서의 과도한 건조로 인한 효소 활성의 손실이 통상적으로 해소된다. 시험 센서 시약 조성물 내의 효소를 안정화시킬 수 있는 물질의 예로는 당, 예컨대 트레할로스 또는 수크로스 및 당 일콜, 예컨대 만니톨, 만니톨 또는 소르비톨을 들 수 있다. 이러한 물질은 효소 활성을 보존하기 위해 동결건조 공정에서 사용될 수 있다. 예를 들면, EP 1 785 483 A1 참조. 그러나, 효소 또는 다른 고체, 예컨대 안정화제의 높은 로딩은 다른 어려움을 제시할 수 있다. 효소 성분이 통상적으로 고가이므로, 검정에 필요한 수준을 넘게 효소 로딩을 증가시키는 것은 바람직하지 않다. 또한, 효소 또는 다른 고체는 샘플에 의한 시약 조성물의 재수화를 느리게 하여, 특히 더 낮은 온도에서 더 긴 검정 시간을 발생시킬 수 있다. 분석물질 및/또는 매개체와 같은 시약 조성물 내의 다른 성분과의 상호작용에 요구되는 것을 넘어서, 시험 센서 내의 과량의 효소가 또한 센서의 정확도를 감소시킬 수 있다.

[0015]

따라서, 개선된 바이오센서 시스템, 특히 샘플 내의 분석물질의 농도의 더욱 더 정확한 및/또는 정밀한 측정을 제공할 수 있고/있거나 더욱 더 짧은 분석 시간을 제공할 수 있는 것에 대한 필요성이 계속 존재한다. 더욱이, 원하는 정확도, 정밀도 및/또는 분석 시간을 공급하면서 넓은 범위의 저장 조건에 걸쳐 증가한 저장수명을 갖는 개선된 바이오센서 시스템에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명의 시스템, 장치 및 방법은 종래 바이오센서 시스템과 관련된 하나 이상의 단점을 극복한다.

발명의 내용

[0016]

일 양태에서, 본 발명은 복수의 시험 센서를 포함하는 샘플 내의 분석물질의 농도를 측정하기 위한 바이오센서 시스템을 제공한다. 각각의 시험 센서는 전도체 중 하나가 작업 전극인 2종 이상의 전도체를 포함하고, 추가로 작업 전극 상에 또는 근처에 배치된 시약 조성물을 포함한다. 바이오센서 시스템은 추가로 건조제를 포함하는 용기를 포함한다. 복수의 시험 센서를 50°C의 온도에서 2 주 동안 용기 내에 밀봉한 후 용기로부터 제거하고, 그 후 각각의 시험 센서를 2종 이상의 전도체를 통해 측정 장치에 연결시킨 후 분석물질을 포함하는 복수의 샘플 중 하나와 접촉시키고, 각각의 샘플 내의 분석물질 농도를 시험 센서 및 측정 장치에 의해 측정할 때, 복수의 샘플은 10 mg/dl~600 mg/dl 범위에 걸치는 분석물질 농도를 갖고, 각각의 측정된 분석물질 농도의 편중은, 분석물질 농도가 100 mg/dl 미만인 샘플의 경우 ±10 mg/dl 내이고, 분석물질 농도가 100 mg/dl 이상인 샘플의 경우 ±10% 내이다.

[0017]

다른 양태에서, 본 발명은 복수의 시험 센서를 포함하는 샘플 내의 분석물질의 농도를 측정하기 위한 바이오센서 시스템을 제공한다. 각각의 시험 센서는 전도체 중 하나가 작업 전극인 2종 이상의 전도체를 포함하고, 추가로 작업 전극 상에 또는 근처에 배치된 시약 조성물을 포함하고, 시약 조성물은 산화환원 효소를 포함한다. 바이오센서 시스템은 추가로 건조제를 포함하는 용기를 포함한다. 복수의 시험 센서를 50°C의 온도에서 2 주 동안 용기 내에 밀봉한 후 용기로부터 제거할 때, 각각의 시험 센서의 시약 조성물은 75% 이상의 산화환원 효소의 활성을 보유한다.

[0018]

본 발명의 범위는 오직 특허청구범위에 의해서만 한정되고 이 요약 내에서 설명에 의해 영향을 받지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0019]

본 발명은 하기 도면 및 상세한 설명을 참조하여 더 잘 이해될 수 있다. 도면에서의 구성성분은 반드시 확대될 필요가 없고, 대신 본 발명의 원칙을 설명시에 강조되어야 한다.

도 1a 내지 도 1c는 포도당 농도가 400 밀리그램/데시리터(mg/dl)인 전혈 샘플에 대한 시험 센서로부터의 출력신호를 나타낸 것이다. 시험 센서를 분자체 건조제(1A)와, 실리카 젤 건조제(1B)와 또는 건조제(1C) 없이 밀봉한다.

도 2a 및 도 2b는 포도당 농도가 50, 100, 400 또는 600 mg/dl인 전혈 샘플의 포도당 검정을 위한 검정 편중의 그래프를 나타낸 것이다.

도 3a 및 도 3b는 다양한 유형 및 수준의 건조제를 갖는 용기 내에 밀봉된 시험 센서에 대한 포도당을 포함하지 않는 전혈 샘플의 포도당에 대한 배경 전류의 그래프를 나타낸 것이다.

도 4는 다양한 유형 및 수준의 건조제를 갖는 용기 내에 -20°C에서, 50°C에서 또는 실온에서 2 주 동안 저장된 시험 센서에 대한 인-센서 효소 활성의 그래프를 나타낸 것이다.

도 5는 다양한 유형의 건조제와 50°C에서 2 주 동안 밀봉된 시험 센서에 대한 및 효소 안정화제를 갖는 시약 조

성물 및 이를 갖지 않는 시약 조성물에 대한 인-센서 효소 활성("효소 회수율(%)"의 그래프를 나타낸 것이다.

도 6은 -20°C에서 2 주 동안 저장된 시험 센서에 대한 R5/4 비 매개변수에 대한 50°C에서 2 주 동안 저장된 시험 센서에 대한 R5/4 비 매개변수의 변화의 그래프로서, 시험 센서가 시험 센서의 작업 전극 위에 다양한 수준의 효소 밀도를 갖는 그래프를 나타낸 것이다.

도 7은 시험 센서를 사용한 생물학적 유체의 샘플 내의 분석물질 농도를 측정하는 바이오센서의 도식 표현을 도시한 것이다.

도 8은 건조제 및 복수의 시험 센서를 포함하는 밀봉 용기를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

바이오센서 시스템은 용기 내에 잔류 수분 수준을 보유하는 건조제를 갖는 용기 내에 밀봉된 시험 센서를 포함한다. 저 습도 환경에서, 건조제는 수분을 신속히 흡착하지 않아서, 시험 센서의 시약 조성물이 효소를 이의 활성 배치로 유지시키기에 알맞은 수분 수준을 유지시키도록 할 수 있다. 이러한 건조제를 포함하는 용기 내에 저 장된 시험 센서는 통상적인 건조제를 포함하는 용기 또는 건조제를 포함하지 않는 용기 내에 저장된 필적할 만한 시험 센서보다 더 정확한 및/또는 정밀한 분석물질 농도의 측정을 제공할 수 있다. 따라서, 시험 센서를 비 최적 조건 하에 오랜 시간 기간 동안 저장할 때에도 시험 센서는 신속한 검정 시간으로 정확한 검정을 일관하여 갖는다.

[0021]

바이오센서 시스템은 각각의 시험 센서가 전도체 중 하나가 작업 전극인 2종 이상의 전도체 및 작업 전극 상에 또는 근처에 배치된 시약 조성물을 포함하는 복수의 시험 센서를 포함한다. 바이오센서 시스템은 추가로 건조제를 포함하는 용기를 포함한다. 복수의 시험 센서를 용기 내에 밀봉한다.

[0022]

용기 내의 건조제는 바람직하게는 40°C에서 10%~20% RH의 환경과 접촉할 때 수 중에서 이의 중량의 15% 이하를 흡착한다. 더 바람직하게는, 건조제는 40°C에서 10%~20% RH의 환경과 접촉할 때 수 중에서 이의 중량의 10% 이하를 흡착한다. 더 바람직하게는, 건조제는 40°C에서 10%~20% RH의 환경과 접촉할 때 수 중에서 이의 중량의 5%~10%를 흡착한다.

[0023]

40°C에서 10%~20% RH의 환경과 접촉할 때 수 중에서 이의 중량의 5%~10%를 흡착하는 건조제의 예로는 실리카겔을 들 수 있다. 실리카겔은 0% 내지 약 60%의 RH 값에 대해 주변 환경의 상대 습도에 대략으로 비례하는 수준으로 수분을 흡착할 수 있다. 대조적으로, 시험 센서 용기 내에 통상적으로 사용되는 분자체 건조제는 10%~20% RH를 갖는 환경으로부터 신속히 다량의 수분을 흡착할 수 있다. 분자체는 40°C에서 5% RH의 환경과 접촉할 때 수 중에서 이의 중량의 15% 내지 20%를 흡착할 수 있고, 그 후 상대 습도가 증가하면서 추가의 수분을 최소량 흡착할 수 있다.

[0024]

40°C에서 10%~20% RH의 환경과 접촉할 때 수 중에서 이의 중량의 15% 이하를 흡착하는 건조제의 예로는 중합체 블렌딩된 분자체의 조성물을 들 수 있다. 건조제를 중합체와 블렌딩함으로써 건조제의 효율은 감소할 수 있다. 중합체 내의 건조제가 환경에 오직 부분적으로 노출되므로, 수분 흡착은 순수한 건조제의 흡착 속도보다 느린 속도에서 일어날 수 있다. 40°C에서 10%~20% RH의 환경과 접촉할 때 수 중에서 이의 중량의 15% 이하를 흡착하는 건조제의 다른 예로는 분자체와 실리카겔의 블렌드를 들 수 있다. 블렌드 내 분자체 및 실리카겔의 유형 및 상대 양의 선택은 낮은 상대 습도에서 블렌딩 조성물에 의해 흡착된 전체 수분의 맞춤 조정을 허용할 수 있다.

[0025]

도 1a 내지 도 1c는 데시리터당 400 밀리그램(mg/dL)의 포도당 농도 및 40%의 헤마토크리트 함량을 갖는 전혈 샘플에 대한 시험 센서로부터의 출력 신호를 보여준다. 시험 센서를 시험 센서당 통상적인 건조제 "분자체 13 x"를 22.5 mg 갖는 용기(도 1a), 시험 센서당 실리카겔을 30 mg 갖는 용기(도 1b), 건조제를 갖지 않는 용기(도 1c) 내에 밀봉한다. 각각의 유형의 용기의 경우, 용기의 반을 50°C에서 2 주 동안 저장하고, 나머지 반을 -20°C에서 2 주 동안 저장한다. 50°C에서의 2 주간의 열 응력 환경은 이의 저장수명의 종료시 바이오센서의 성능을 평가하기 위해 통상적으로 이용되는 가속 응력 조건이다. 저장 기간 후, 전혈 샘플의 전기화학적 검정을 수행하기 위해 시험 센서를 사용한다.

[0026]

미국 특허 공보 제2008/0173552호 및 미국 특허 공보 제2009/0145779호에 기재된 바대로, 측정 장치에 의한 시험 센서로의 신호 유력은 케이트 전류법 펄스 시퀀스이고, 하나 이상의 출력 전류 값은 샘플의 분석물질 농도와 상관된다. 케이트 전류법 펄스 시퀀스 및 출력 전류 값과 분석물질 농도의 상관관계와 관련하여 상기 특허 출원의 개시내용은 본원에 참조문헌으로 포함된다. 도 1a 내지 도 1c의 그래프를 작도하는 데 이용되는 펄스는 7개

의 이완에 의해 분리된 8개의 여기를 포함한다. 8개의 여기에 결친 초는 약 0.4 초이고, 7개의 이완에 결친 초는 약 1 초이다. 3개의 출력 전류 값을 8개의 여기를 통한 초 동안 기록한다.

[0027] 분석물질을 포함하는 일련의 스톡 용액 중의 분석물질의 공기 농도에 대해 분석에서 특정 시간에 출력 전류를 좌표 표시하여 하나 이상의 출력 전류 값과 샘플의 분석물질 농도 간의 상관관계를 작성할 수 있다. 입력 신호로부터의 출력 전류 값을 샘플의 분석물질 농도와 상관시키기 위해, 여기로부터의 초기 전류 값은 바람직하게는 감쇠로 뒤따르는 것보다 크다. 바람직하게는, 샘플의 분석물질 농도와 상관된 출력 전류 값 또는 값들은 시험 센서의 최대 동역학 성능을 반영하는 전류 데이터를 포함하는 감쇠로부터 취한다. 출력 전류에 기초하는 산화환원 반응의 동역학은 여러 인자에 의해 영향을 받는다. 이러한 인자로는 시약 조성물이 재수화하는 속도, 효소 시스템이 분석물질과 반응하는 속도, 효소 시스템이 전자를 매개체로 전달하는 속도 및 매개체가 전자를 전극으로 전달하는 속도를 들 수 있다.

[0028] 시험 센서의 최대 동역학 성능은 감쇠하는 전류 값을 갖는 여기의 초기 전류 값이 다수의 여기에 대해 최대일 때 케이트 전류법 펄스 시퀀스의 여기 동안 도달될 수 있다. 바람직하게는, 감쇠하는 전류 값을 갖는 여기에 대해 얻은 시간 전류 값에서의 가장 마지막이 다수의 여기에 대해 얻은 시간 전류 값에서의 가장 큰 마지막일 때 시험 센서의 최대 동역학 성능이 도달된다. 더 바람직하게는, 감쇠하는 전류 값을 갖는 여기의 최초 전류 값이 다수의 여기에 대해 최대이고 동일한 여기에 대해 얻은 시간 전류 값에서의 가장 마지막이 다수의 여기에 대해 얻은 시간 전류 값에서의 가장 큰 마지막일 때 시험 센서의 최대 동역학 성능이 도달된다. 최대 동역학 성능은 감쇠하는 전류 값을 갖는 제1 여기에서 도달될 수 있거나, 감쇠하는 전류 값을 갖는 후속하는 여기, 예컨대 제2 여기, 제3 여기 또는 더 이후의 여기에서 도달될 수 있다.

[0029] 분석물질을 포함하는 샘플이 시험 센서와 접촉한 후 전기화학적 시험 센서가 이의 최대 출력 전류 값을 얻는 시간인 "피크 시간"의 매개변수의 측면에서 최대 동역학 성능을 기재할 수 있다. 최대 출력 전류 값은 바람직하게는 샘플의 분석물질 농도와의 상관관계에 이용된다. 바람직하게는, 시험 센서에 대한 피크 시간은 시험 센서의 샘플의 도입의 약 7 초 미만, 더 바람직하게는 약 5 초 미만이다. 바람직하게는, 피크 시간은 시험 센서에 대한 샘플의 도입의 약 0.4 내지 약 7 초 내, 더 바람직하게는 약 0.6 내지 약 6.4 초 내, 더 바람직하게는 약 1 내지 약 5 초 내, 더 바람직하게는 약 1.1 내지 약 3.5 초 내이다.

[0030] 도 1a를 참조하면, 통상적인 건조제를 갖는 용기 내에 밀봉된 시험 센서는 -20°C에서 2 주 동안 저장한 후보다 50°C에서 2 주 동안 저장한 후에 더 긴 피크 시간을 갖는다. 대조적으로, 실리카 건조제와(도 1b) 또는 건조제 없이(도 1c) 밀봉된 센서는 -20°C에서 2 주 동안 이의 저장에 비해 50°C에서 2 주 동안 저장시 이의 피크 시간의 증가를 갖지 않는다.

[0031] 시험 센서 포도당 결과가 통상적으로 고정된 시점에서 측정된 전류로부터 유도되므로, 시험 센서의 전류 프로필의 임의의 변화는 일정하지 않은 포도당 검정 결과를 발생시킬 수 있다. 이 부정확도의 증가는 10 초 이하와 같은 더 짧은 시간에 수행되는 검정의 경우에 특히 명확하다. 도 1a 내지 도 1c에 시험된 시험 센서의 경우, 통상적인 건조제와 밀봉된 시험 센서에 대한 전류 프로필의 증가는 바이오센서의 편중의 바람직하지 않은 증가를 발생시킨다.

[0032] 바이오센서의 측정 성능은 이의 정확도 및/또는 정밀도의 측면에서 정의되어 있다. 정확도 및/또는 정밀도의 증가는 바이오센서의 측정 성능의 향상을 제공한다. 정확도는 기준 분석물질 판독과 비교하여 바이오센서의 분석 물질 판독의 편중의 측면으로 나타낼 수 있고, 더 큰 편중 값은 정확도가 덜함을 나타낸다. 정밀도는 평균과 관련하여 다수의 분석물질 판독 사이의 편중의 확산 또는 변동의 측면으로 나타낼 수 있다. 편중은 바이오센서로부터 측정된 하나 이상의 값 및 생물학적 유체에서의 분석물질 농도에 대한 하나 이상의 승인 기준 값 사이의 차이이다. 따라서, 측정된 분석에서의 하나 이상의 오차는 바이오센서 시스템의 측정된 분석물질 농도의 편중을 발생시킨다. 편중은 샘플 내의 분석물질 농도에 따라 "절대 편중" 또는 "편중(%)"의 측면으로 나타낼 수 있다. 절대 편중은 mg/dl과 같은 측정 단위로 나타낼 수 있고, 100 mg/dl 미만의 분석물질 농도에 이용될 수 있다. 편중(%)은 기준 값에 대한 절대 편중 값의 백분율로 나타낼 수 있고, 100 mg/dl 이상의 분석물질 농도에 이용될 수 있다. 승인 기준 값을 YSI Inc.(미국 오판아이오주 엘로우 스프링스)로부터 구입 가능한 YSI 2300 STAT PLUS™ 포도당 분석기와 같은 기준 기기에 의해 얻을 수 있다.

[0033] 도 2a 및 도 2b는 40%의 혈마토크리트 함량 및 50, 100, 400 또는 600 mg/dl의 포도당 농도를 갖는 전혈 샘플의 포도당 검정에 대한 편중의 그래프를 도시한 것이다. 분석에서 사용된 시험 센서를 시험 센서당 통상적인 건조제 문자체 13x를 0 내지 22.5 mg 포함하는 용기(도 2a) 또는 시험 센서당 실리카 젤을 0 내지 30 mg 포함하는 용기 내에 밀봉하고, 50°C에서 2 주 동안 저장한다.

- [0034] 건조제(0 mg 건조제/시험 센서) 없이, 시험 센서 열 응력 후 혈중 포도당 검정은 적은 포도당(50 mg/dl)을 포함하는 샘플의 경우 15 mg/dl의 양의 편중을 갖고, 100 mg/dl 및 400 mg/dl의 포도당 농도를 갖는 샘플의 경우 7 ~10% 편중을 갖고, 많은 포도당(600 mg/dl)을 포함하는 샘플의 경우 거의 편중을 갖지 않았다. 시험 센서를 통상적인 분자체 건조제(도 2a)와 밀봉하는 것은 적은 포도당 및 정상 포도당을 갖는 샘플의 경우 양의 편중과 상관되지만; 600 mg/dl 포도당을 갖는 샘플의 경우 검정 편중은 건조제 수준이 증가하면서 -10% 및 -15%로 증가한다. 대조적으로, 30 mg/센서 실리카 젤과 저장된 센서에 대한 검정 편중은 100 mg/dl 미만의 포도당을 갖는 샘플의 경우 5 mg/dl 내이고, 100 mg/dl 내지 600 mg/dl 포도당을 갖는 샘플의 경우 ±5% 내이다(도 2b).
- [0035] 통상적인 건조제의 존재 하에 50°C에서 2 주 동안 밀봉된 시험 센서에 대한 검정 편중 및 검정 퍼크 시간의 증가는 실리카 젤의 더 약한 건조제와 또는 건조제 없이 밀봉된 유사하게 처리된 시험 센서에 대한 결과와 비교할 때 놀랍다. 통상적으로, 건조제는 시험 센서의 사용 전에 매개체를 비롯한 시약 총의 성분의 전환을 막기 위해 사용된다. 따라서, 통상적인 건조제와의 시험 센서의 저장은, 특히 높은 포도당 농도를 갖는 샘플을 분석할 때, 건조제 없이 또는 덜 공격적인 건조제와 저장되는 필적할 만한 시험 센서에 비해, 시험 센서의 정확도 및/또는 이의 저장수명을 손상시킬 것으로 예상되지 않는다.
- [0036] 건조제를 갖는 용기 내에 밀봉된 복수의 시험 센서를 포함하는 바이오센서 시스템의 경우, 특정 범위의 농도에 이르는 분석물질의 공지 농도를 갖는 샘플의 분석물질 함량을 측정하기 위해 시험 센서를 사용하고, 그 후 실제 농도와 관련하여 측정의 편중을 계산함으로써 시스템을 평가할 수 있다. 일례에서, 복수의 시험 센서를 50°C의 온도에서 2 주 동안 건조제를 포함하는 용기 내에 밀봉하고, 각각의 시험 센서는 전도체 중 하나가 작업 전극인 2종 이상의 전도체 및 작업 전극 상에 또는 근처에 배치된 시약 조성물을 포함한다. 그 후, 시험 센서를 용기로부터 제거하고, 각각의 시험 센서를 2종 이상의 전도체를 통해 측정 장치에 연결한다. 일단 연결되면, 각각의 시험 센서를 샘플 중 하나와 접촉시키고 샘플 내의 분석물질 농도를 측정하기 위해 사용한다. 이 예에서, 분석 물질 농도가 10 mg/dl ~600 mg/dl 범위에 이르는 샘플의 경우, 각각의 측정된 분석물질 농도의 편중은 바람직하게는 분석물질 농도가 100 mg/dl 미만인 샘플의 경우 ±10 mg/dl 내이고, 분석물질 농도가 100 mg/dl 이상인 샘플의 경우 ±10% 내이다. "10 mg/dl ~600 mg/dl 범위에 이르는 분석물질 농도"란 구절은 샘플의 1종 이상이 10 mg/dl의 분석물질 농도를 갖고, 다른 샘플의 1종 이상이 600 mg/dl의 분석물질 농도를 갖는다는 것을 의미한다. 나머지 샘플은, 임의의 경우, 10 mg/dl 내지 600 mg/dl의 분석물질 농도를 가질 수 있다.
- [0037] 상기 예에서, 각각의 측정된 분석물질 농도의 편중은 바람직하게는 분석물질 농도가 100 mg/dl 미만인 샘플의 경우 ±7 mg/dl 내이고, 분석물질 농도가 100 mg/dl 이상인 샘플의 경우 ±7% 내이다. 더 바람직하게는, 각각의 측정된 분석물질 농도의 편중은 분석물질 농도가 100 mg/dl 미만인 샘플의 경우 ±5 mg/dl 내이고, 분석물질 농도가 100 mg/dl 이상인 샘플의 경우 ±5% 내이다. 바람직하게는, 이 예에서, 복수의 시험 센서의 수는 10개 이상, 바람직하게는 25개 이상, 50개 이상 또는 100개 이상이다. 바람직하게는, 이 예에서, 샘플은 50 mg/dl 내지 600 mg/dl 범위에 이르는 분석물질 농도를 갖는다.
- [0038] 건조제를 갖는 용기 내에 밀봉된 복수의 시험 센서를 포함하는 바이오센서 시스템의 경우, 분석물질의 공지 농도를 갖는 샘플의 분석물질 함량을 측정하기 위해 시험 센서를 사용하고, 그 후 측정의 변동계수(CV(%))를 계산함으로써 시스템을 평가할 수 있다. 상기 예에서, 각각의 측정된 분석물질 농도에 대한 CV(%)는 2.5% 이하이다. 더 바람직하게는, 이 예에서, 각각의 측정된 분석물질 농도에 대한 CV(%)는 2% 이하이다.
- [0039] 표 1은 42%의 혜마토크리트 함량 및 50, 100, 400 또는 600 mg/dl의 포도당 농도를 갖는 전혈 샘플의 포도당 검정에 대한 CV(%)를 기재한 것이다. 분석에서 사용된 시험 센서를 시험 센서당 통상적인 건조제 분자체 13x를 0 내지 22.5 mg 포함하는 용기 또는 시험 센서당 실리카 젤을 0 내지 30 mg 포함하는 용기 내에 밀봉하고, 50°C에서 2 주 동안 저장한다. 기재된 각각의 결과는 10개의 시험 센서에 기초한다.

표 1

50°C에서 2 주 동안 열 응력된 시험 센서에 대한 검정 정밀도

| 유형 | 건조제 (mg/센서) | 글루코스 농도에 대한 %CV(n=10): | | | |
|------|----------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | 50 mg/dL | 100 mg/dL | 400 mg/dL | 600 mg/dL |
| 무 | 0 | 1.9 | 1.8 | 2.4 | 1.3 |
| 분자체 | 7.5 | 2.4 | 4.9 | 1.5 | 2.8 |
| | 22.5 | 2.9 | 2.4 | 2.1 | 2.0 |
| 실리카겔 | 10.0 | 3.3 | 1.6 | 2.5 | 1.4 |
| | 30.0 | 1.5 | 1.1 | 1.3 | 1.1 |

[0040]

[0041] 표 2는 시험 센서를 -20°C에서 2 주 동안 저장하는 것을 제외하고 표 1에 기재된 바와 같은 포도당 검정에 대한 CV(%)를 기재한 것이다. 기재된 각각의 결과는 10개의 시험 센서에 기초한다.

표 2

-20°C에서 2 주 동안 열 응력된 시험 센서에 대한 검정 정밀도

| 유형 | 건조제 (mg/센서) | 글루코스 농도에 대한 %CV(n=10): | | | |
|------|----------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | 50 mg/dL | 100 mg/dL | 400 mg/dL | 600 mg/dL |
| 무 | 0 | 2.9 | 2.9 | 1.6 | 1.0 |
| 분자체 | 7.5 | 1.3 | 1.5 | 3.4 | 1.3 |
| | 22.5 | 5.8 | 4.2 | 1.9 | 1.5 |
| 실리카겔 | 10.0 | 1.8 | 3.3 | 1.6 | 1.3 |
| | 30.0 | 1.8 | 2.1 | 2.0 | 1.3 |

[0042]

[0043] 건조제(0 mg 건조제/시험 센서) 없이, 시험 센서 열 응력 후(50°C에서 2 주) 혈중 포도당 검정은 50 mg/dL~600 mg/dL 범위에 걸친 분석물질 농도를 갖는 샘플의 경우 1.3~2.4%의 변동 계수를 갖는다. 통상적인 분자체 건조제(7.5 또는 22.5 mg/시험 센서) 또는 실리카겔(10.0 mg/시험 센서)과의 시험 센서의 밀봉은 혈중 포도당 검정에 대해 CV(%)의 상한치를 감소시키지 않는다. 그러나, 실리카겔(30.0 mg/시험 센서)과의 시험 센서의 밀봉은 혈중 포도당 검정에 대해 1.5%로 CV(%)의 상한치를 감소시키지 않는다. 시험 센서를 -20°C에서 2 주 동안 밀봉한 후 혈중 포도당 검정에 유사한 경향이 또한 측정된다. 저장 조건의 설정 둘 다의 경우, 실리카겔(30.0 mg/시험 센서)과 밀봉된 시험 센서를 사용하여 수행된 혈중 포도당 검정은 50 mg/dL~600 mg/dL 범위에 이르는 분석물질 농도를 갖는 샘플의 경우 2.1% 미만의 CV(%) 값을 갖는다.

[0044]

도 3a 및 도 3b는 포도당을 포함하지 않는 전혈 샘플의 포도당 검정에 대한 배경 전류의 그래프를 도시한 것이다. 분석에서 사용된 시험 센서를 시험 센서당 통상적인 건조제 분자체 13x를 0 내지 22.5 mg 포함하는 용기(도 3a) 또는 시험 센서당 실리카겔을 0 내지 30 mg 포함하는 용기(도 3b) 내에 밀봉하고, -20°C, 실온("RT", 25°C) 또는 50°C에서 2 주 동안 저장한다. 샘플이 포도당을 포함하지 않으므로, 측정된 배경 전류는 환원된 산화 상태의 물질, 예컨대 환원된 매개체의 존재로 인한 것이다.

[0045]

용기 내에 건조제 없이 저장된 시험 센서는 열 응력 후 바이오센서 배경 전류의 큰 증가를 나타낸다. 이것은 건조제가, 마찬가지로 매개체의 자동 환원을 방지함으로써, 시험 센서에서의 낮은 배경 전류를 유지시키기에 중요하다는 종래 이론과 일치한다. 센서 배경 전류의 증가는 도 2a 및 도 2b에 나타낸 낮은 포도당을 갖는 샘플에 대한 양의 검정 편중에 기여할 수 있다. 통상적인 분자체 건조제의 존재 하에 저장된 시험 센서(도 3a)는 실리카겔의 존재 하에 저장된 시험 센서(도 3b)보다 낮은 배경 전류를 유지하기 위해 건조제를 덜 요한다. 따라서,

통상적인 건조제는 매개체의 조기 환원을 억제하는 기능을 성취하는 것으로 보인다.

[0046] 도 1 내지 도 6에 사용된 시험 센서의 시약 조성물 내의 매개체는 2개의 전자 전달 매개체 3-(2',5'-디설포페닐 이미노)-3H-페노티아진 비스-나트륨염이다. 시험 센서의 저장 동안 수분의 관찰된 효과는 다른 2개의 전자 전달 매개체, 예컨대 다른 유기 쿠논 및 히드로퀴논에 적용되는 것으로 생각된다. 이러한 매개체의 예로는 페나트롤린 쿠논; 페노티아진 및 페녹사진 유도체, 예컨대 3-페닐이미노-3H-페노티아진(PIPT) 및 3-페닐이미노-3H-페녹사진(PIPO); 3-(페닐아미노)-3H-페녹사진; 페노티아진; 및 7-히드록시-9,9-디메틸-9H-아크리딘-2-온 및 이의 유도체를 들 수 있다. 시험 센서의 저장 동안 수분의 관찰된 효과는 또한 1개의 전자 전달 매개체 예컨대 1,1'-디메틸 페로센, 페로시아니드 및 페리시아니드, 루테늄(III) 및 루테늄(II) 헥사아민에 적용되는 것으로 생각된다.

[0047] 퍼크 시간, 편중 및/또는 정밀도와 관련하여 놀라운 결과에 대한 하나의 가능한 설명은 덜 공격적인 건조제가 예상치 못한 높은 수준에서 효소를 보호할 수 있다는 것이다. 실리카 젤과 같은 덜 공격적인 건조제는 통상적인 건조제보다 FAD-GDH 효소와 더 필적하지만, 매개체에 대해 여전히 충분한 보호를 제공하는 것으로 보인다. 검정 편중에 미치는 효소 활성의 손실의 영향은 특히 높은 포도당 샘플의 경우 이전에는 과소평가될 수 있다.

[0048] 도 4는 여러 유형 및 수준의 건조제를 갖는 용기 내에 -20°C(마름모꼴 기호), 50°C(삼각형 기호) 또는 실온(사각형 기호)에서 2 주 동안 밀봉된 시험 센서에 대한 인-센서 FAD-GDH 효소 활성의 그래프를 도시한 것이다. 속이 찬 기호는 통상적인 분자체 건조제에 해당하고, 속이 빈 기호는 실리카 젤 건조제에 해당한다. 어떠한 건조제도 -20°C에서 효소 활성의 손실을 허용하는 것으로 보이지 않는다. 건조제(0 mg 건조제/센서) 없이 포장된 센서의 경우 센서를 50°C에서 2 주 저장한 후 센서 효소 활성에서 약 10% 손실이 있었다. 효소 활성은 심지어 센서당 7 mg 건조제의 비교적 낮은 수준에서도 분자체(▲ 기호)와 포장된 센서의 경우 약 60%로 감소한다. 대조적으로, 실리카 젤과 포장된 센서의 경우 효소 활성은 75~80%(△ 기호)의 효소 활성을 유지하면서 약 25% 더 높다. 심지어 실온에서, 분자체와 저장된 시험 센서(■ 기호)는 실리카 젤과 저장된 시험 센서(□ 기호)보다 약 5% 낮은 효소 활성을 나타낸다.

[0049] 도 1 내지 도 3의 결과와 조합하여, 도 4의 결과는 FAD-GDH 효소가 이의 본래 구조 및 활성을 유지하면서 수분의 한계 수준을 요한다는 분석과 일치한다. 600 mg/dl 포도당의 경우 분자체 건조제가 증가한 음의 편중의 증가(도 2a)는 분자체 건조제와 저장된 시험 센서에 대한 FAD-GDH 효소 활성의 약 40% 손실(도 4)과 상관된다. 대조적으로, 600 mg/dl 포도당의 경우 실리카 젤 건조제가 증가한 상대적으로 일정하고 거의 0인 편중(도 2b)은 실리카 젤 건조제과 저장된 시험 센서에 대한 FAD-GDH 효소 활성의 오직 20~25% 손실(도 4)과 상관된다.

[0050] 도 5는 여러 유형의 건조제를 갖는 용기의 경우 및 효소 안정화제 소르비톨 함유 시약 조성물 및 비함유 시약 조성물의 경우 50°C에서 2 주 동안 밀봉된 시험 센서에 대한 인-센서 FAD-GDH 효소 활성("효소 회수율(%)")의 그래프를 도시한 것이다. 사용된 건조제는 실리카 젤(SG), 분자체 13x(MS-13x), 분자체 4A를 포함하는 병 슬리브(병-MS) 및 2종의 상이한 중합체 블렌딩된 건조제 - 분자체로 코팅된 폴리프로필렌 필름(SLF/MS) 및 실리카 젤로 코팅된 폴리프로필렌 필름(SLF/SG)이다. 중합체 블렌딩된 건조제를 Multisorb Technologies(Buffalo, NY)로부터 얻는다.

[0051] "PD18 대조군" 및 "PD16 대조군"으로 표기된 시험 센서에 대한 시약 조성물은 물, 80 밀리몰(mM) 3-(2',5'-디설포페닐 이미노)-3H-페노티아진 비스-나트륨염 매개체, 마이크로리터당 3.75 효소 단위 FAD-GDH, 중량 평균 분자량(M_w)이 300,000인 0.2%(w/w) 히드록시에틸렌 셀룰로스(HEC) 결합제, M_w 가 90,000인 0.362%(w/w) HEC 결합제, 112.5 mM Na₂HPO₄ 완충제 염, 0.225%(w/w) N-옥타노일-N-메틸-D-글루카민(MEGA-8) 및 0.01%(w/w) 나트륨 메틸코코일 타우레이트(Geropon TC-42)를 포함하는 시약 유체의 침착 및 건조에 의해 형성된다. "PD18 + 0.4% 소르비톨"로 표기된 시험 센서에 대한 시약 조성물은 시약 유체가 또한 0.4%(w/w) 소르비톨을 포함한다는 것을 제외하고는 "PD18 대조군"으로 표기된 센서에서와 같이 형성된다.

[0052] 순수한 분자체 건조제(MS-13x) 또는 병 건조제 슬리브(병-MS)와 저장된 시험 센서는 효소 활성이 약 30% 감소하고, 실리카 젤 건조제(SG)와 저장된 시험 센서는 오직 15% 감소한다. 0.4% 소르비톨에 의한 효소의 안정화는 효소 활성의 손실을 감소시키지만, 분자체 건조제와 저장된 시험 센서는 다시 효소 불활성화의 양의 2배에 허용된다. 순수한 분자체 건조제 또는 실리카 젤 건조제와 저장된 PD18 대조군 시험 센서와 PD16 대조군 시험 센서 사이의 효소 회수율의 차이는 실험 오차 내에 있는 것으로 생각된다.

[0053] 폴리프로필렌과 분자체 건조제(SLF/MS)의 블렌딩은 실리카 젤 건조제에 의해 제공된 것과 필적할 만한 효소 활성의 보유를 제공한다. 따라서, 분자체의 건조 능력의 억제는 효소가 열 응력 동안 이의 활성을 보유하게 한다. 실리카 젤의 건조 능력도 또한 억제된다. 검정 정확도의 감소는 열 응력 동안 수분으로부터의 다른 시약 조성물

성분의 보호의 결여와 관련될 수 있다.

[0054] 건조제를 갖는 용기 내에 밀봉된 복수의 시험 센서를 포함하는 바이오센서 시스템의 경우, 시험 센서가 다양한 조건에서 저장된 후 보유된 시험 센서의 시약 조성물에서의 산화환원 효소의 활성을 측정함으로써 시스템을 평가할 수 있다. 일례에서, 복수의 시험 센서를 50°C의 온도에서 2 주 동안 건조제를 포함하는 용기 내에 밀봉하고, 각각의 시험 센서는 전도체 중 하나가 작업 전극인 2종 이상의 전도체 및 작업 전극 상에 또는 근처에 배치된 산화환원 효소를 포함하는 시약 조성물을 포함한다. 그 후, 시험 센서를 용기로부터 제거하고, 각각의 시험 센서의 시약 조성물 내의 산화환원 효소의 활성을 측정한다. 이 예에서, 각각의 시험 센서의 시약 조성물은 바람직하게는 75% 이상의 산화환원 효소의 활성을 보유한다. 더 바람직하게는, 이 예에서, 각각의 시험 센서의 시약 조성물은 바람직하게는 80% 이상의 산화환원 효소의 활성을 보유하고, 더 바람직하게는 85% 이상의 산화환원 효소의 활성을 보유한다. 바람직하게는, 이 예에서, 복수의 시험 센서의 수는 10 개 이상이고, 바람직하게는 25 개 이상, 50개 이상 또는 100개 이상이다.

[0055] 측정 오차를 설명하기 위해 도 1a 내지 도 1c에 도시된 출력 전류 값과 같은 하나 이상의 출력 전류 값과 샘플의 분석물질 농도와의 상관관계를 조정할 수 있다. 바이오센서 분석과 관련된 오차를 보정하기 위한 하나의 접근법은 출력 전류 값의 중간 전류 값으로부터 도출된 지수 함수에 의해 출력 전류 값으로부터 샘플 내의 분석물질 농도를 측정하기 위해 상관관계를 조정하는 것이다. 지수 함수는 측정된 분석물질 농도의 편중을 생성시키는 분석에서의 하나 이상의 오차에 대해 출력 전류 값으로부터 분석물질 농도를 측정하기 위한 상관관계를 보상할 수 있다. 지수 함수는 분석에서의 하나 이상의 오차로 인한 출력 전류 값과 분석물질 농도 사이의 상관관계에서의 편중(%)에 해당한다.

[0056] 포도당 검정 편중(%)은 하나 이상의 오차 매개변수로부터 얻은 하나 이상의 ΔS 값으로 나타낼 수 있다. ΔS 값은 하나 이상의 오차 매개변수로부터 결정된 출력 전류 값과 분석물질 농도 사이의 상관관계의 기울기 편차를 나타낸다. 상관관계의 기울기는 샘플 포도당 농도의 소정의 변화에 대한 출력 전류의 변화에 해당한다. 출력 전류 값의 변화의 통계 효과를 감소시키고, 출력 전류 값의 변화의 차이를 개선하고, 출력 전류 값의 측정을 표준화하기 위해, 이들의 조합 등을 위해 기울기 또는 기울기 변화에 해당하는 지수 함수를 정규화할 수 있다. 조정된 상관관계는 출력 전류 값으로부터의 생물학적 샘플 내의 분석물질 농도를 측정하기 위해 이용될 수 있고, 통상적인 바이오센서와 비교하여 개선된 정확도 및/또는 정밀도를 가질 수 있다. 지수 함수 및 ΔS 값을 이용한 오차 보정은 예를 들면 발명의 명칭이 "Complex Index Functions"인 12월 8일자에 2009년 출원된 미국 특허 공보 제2009/0177406호 및 국제 특허 출원 제PCT/US2009/067150호에 기재되어 있다. 지수 함수 및 ΔS 값을 이용한 오차 보정과 관련하여 이 특허 출원의 개시내용은 본원에 참조문헌으로 포함된다.

[0057] 따라서, $\Delta S/S$ 를 나타내는 지수 함수를 이용하여 샘플 포도당 농도에 반응성인 출력 전류 값을 샘플의 보정된 포도당 농도로 전환할 수 있다. 또는, 지수 함수 및 $G_{corr} = G_{raw}/(1 + f(\text{지수}))$ (여기서, G_{corr} 는 샘플의 보정된 포도당 농도이고, G_{raw} 는 보상 없이 샘플의 측정된 분석물질 농도이고, $f(\text{지수})$ 는 지수 함수임)와 같은 방정식을 이용하여 보정되지 않은 포도당 농도 값을 이용하여 보정된 포도당 농도 값을 결정할 수 있다.

[0058] 지수 함수는 도 1a 내지 도 1c에 도시된 출력 신호와 같은 출력 신호로부터 추출된 비를 포함할 수 있다. 예를 들면, 비 $R3 = i_{3,3}/i_{3,1}$ (여기서, $i_{3,3}$ 은 제3 신호 감쇠에 대해 기록된 제3 전류 값을 나타내고, $i_{3,1}$ 은 제3 신호 감쇠에 대해 기록된 제1 전류 값을 나타냄)와 같은 개별적인 펄스 신호 감쇠 사이를 내에서 출력 신호 값을 비교할 수 있다. 다른 예에서, 비 $R4/3 = i_{4,3}/i_{3,3}$ (여기서, $i_{4,3}$ 은 제4 신호 감쇠로부터 기록된 제3 전류 값을 나타냄)와 같은 별개의 펄스 신호 감쇠 사이를 사이의 출력 신호 값을 비교할 수 있다. 지수 함수는 출력 신호로부터 도출된 비의 조합을 포함할 수 있다. 일 예에서, 지수 함수는 비 $3/2 = R3/R2$ 와 같은 비의 간단한 비를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 지수 함수는 더 간단한 지수 함수의 더 복잡한 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, 지수 함수 지수-1은 지수-1 = $R4/3 - \text{비 } 3/2$ 로서 표시될 수 있다. 다른 예에서, 지수 함수 지수-2는 지수-2 = $(R4/3)^p - (\text{비 } 3/2)^q$ (여기서, p 및 q 는 독립적으로 양수임)로 표시될 수 있다.

[0059] 바람직하게는, 지수 함수는 헤마토크리트 함량의 변화와 관련된 오차를 보정한다. 예를 들면, 통상적인 바이오센서 시스템은 샘플의 실제 헤마토크리트 함량과 무관하게 전혈 샘플에 대해 40%(v/v) 헤마토크리트 함량을 가정하여 포도당 농도를 보고하도록 구성될 수 있다. 이 시스템에서, 다소 40%의 헤마토크리트를 포함하는 혈액 샘플에서 수행된 임의의 포도당 측정은 오차를 포함하고, 따라서 헤마토크리트 효과에 기여할 수 있는 편중을 갖는다.

- [0060] 헤마토크리트 함량의 변화와 관련된 오차를 보정하는 지수 함수의 계산은 헤마토크리트 함량에 의해 변하는 출력 신호를 생성하는 시험 센서를 사용하여 수월하게 될 수 있다. 몇몇 바이오센서의 경우, R5/4 비 매개변수는 샘플에서의 헤마토크리트의 지시자로서 작용하고, 샘플의 헤마토크리트 함량을 설명하기 위해 측정된 분석물질 농도를 조정하기 위해 사용된다. R5/4 비 매개변수는 도 1a 내지 도 1c의 게이트 전류법 펄스 시퀀스의 제4 펄스 및 제5 펄스에 응답하여 분석물질에 의해 생성된 전류 사이의 관계식을 나타낸다.
- [0061] 도 6은 -20°C에서 2 주 동안 저장된 시험 센서에 대한 R5/4 비 매개변수에 대한 50°C에서 2 주 동안 저장된 시험 센서에 대한 R5/4 비 매개변수의 변화의 그래프로서, 시험 센서가 시험 센서의 작업 전극 위에 다양한 수준의 효소 밀도를 갖는 그래프를 도시한 것이다. 2가지 유형의 데이터 지점은 2종의 상이한 음이온 계면활성제 Phospholan CS131(노닐페놀 에톡실레이트 포스페이트) 및 Geropon TC-42를 나타낸다.
- [0062] 더 높은 농도의 효소에서, 50°C에서 저장된 시험 센서 및 -20°C에서 저장된 시험 센서에 대한 R5/4 비 매개변수 사이의 차이는 더 적다. 이러한 경향은 시약 조성물에서 사용된 음이온 계면활성제의 유형 둘 다에 명확하다. R5/4 비 매개변수가 분석물질 측정을 보정하기 위한 지수 함수에서의 변수로서 이용될 수 있으므로, 환경 인자로 인한 매개변수의 더 적은 변화가 바람직하다. 따라서, 덜 공격적인 건조제에 의해 제공된 효소 활성의 보유 증가는 보정 인자의 변산도를 감소시키는 것의 추가된 이익을 제공할 수 있다.
- [0063] 도 1 내지 도 6에서 사용된 시험 센서의 시약 조성물 내의 효소는 FAD-GDH 효소이다. 시험 센서의 저장 동안 잔류 수분의 관찰된 효과는 알콜 디하이드로게나제, 락테이트 디하이드로게나제, β -히드록시부티레이트 디하이드로게나제, 글루코스-6-포스페이트 디하이드로게나제, 포도당 옥시다제(GOx), 포도당 디하이드로게나제, 포름알데하이드 디하이드로게나제, 말레이트 디하이드로게나제 및 3-히드록시스테로이드 디하이드로게나제와 같은 다른 효소에 적용되는 것으로 생각된다.
- [0064] 바람직한 효소 시스템은 산소 의존적이어서, 실질적으로 산소에 의해 산화되지 않는다. 하나의 이러한 산소 의존적 효소 부류는 포도당 디하이드로게나제(GDH)이다. 상이한 조효소 또는 보조 인자를 사용하여, GDH는 상이한 매개체에 의해 상이한 방식으로 매개될 수 있다. GDH와의 이의 회합에 따라, 플라빈 아데닌 디뉴클레오타이드 (FAD)와 같은 보조 인자가 예컨대 FAD-GDH의 경우 숙주 효소에 의해 단단히 보유될 수 있거나; 피롤로퀴놀린퀴논(PQQ)과 같은 보조 인자가 예컨대 PQQ-GDH에 의해 숙주 효소에 공유 결합될 수 있다. 이러한 효소 시스템의 각각에서 보조 인자는 숙주 효소에 의해 영구적으로 보유될 수 있거나, 효소 시스템을 시약 유체에 첨가하기 전에 조효소 및 아포 효소를 재구성할 수 있다. 예컨대, NAD 의존적 포도당 디하이드로게나제(NAD-GDH)와 조합된 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트 NADP/NADPH⁺ 또는 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 NAD/NADH⁺의 경우에 숙주 효소의 촉매 기능을 보조하기 위해 조효소를 또한 시약 유체에서의 숙주 효소 부분에 독립적으로 첨가할 수 있다.
- [0065] 시험 센서를 위한 시약 조성물의 성분 및 시약 조성물을 형성하기 위한 시약 유체의 성분은 예를 들면 발명의 명칭이 "Low Total Salt Reagent Compositions And Systems For Biosensors"인 2009년 12월 7일자에 출원된 미국 특허 공보 제2009/0178936호 및 국제 특허 출원 제PCT/US2009/066963호에 기재되어 있다. 시약 조성물을 형성하기 위한 시약 조성물 성분 및 유체에 대한 이 특허 출원의 개시내용은 본원에 참조문헌으로 포함된다.
- [0066] 시험 센서 내의 효소 활성 및 시험 센서의 검정 성능 둘 다 센서에 대해 용기에서 사용된 건조제의 유형에 의해 영향을 받는 것으로 보인다. 물 내에 이의 중량의 15% 이하를 흡착하거나, 바람직하게는 물 내의 이의 중량의 10% 이하 또는 5%~10%를 흡착하는 건조제는, 40°C에서의 10%~20% RH의 환경과 접촉할 때, 효소가 이의 활성 상태로 보유되게 하는 시약 조성물 내의 잔류 수분 수준을 제공할 수 있다. 대조적으로, 분자체와 같은 공격적인 건조제에 의한 시약 조성물의 과도한 건조는 효소 불활성화를 발생시킬 수 있다. 덜 공격적인 건조제는 포장 내 습도 수준이 20% RH를 초과할 때에만 분위기로부터 물을 흡착함으로써 시험 센서에 대해 용기 내의 매개체 및 효소에 대한 반대의 수분 요건을 균형화할 수 있다. 따라서, 덜 공격적인 건조제는 효소 활성에 부정적으로 영향을 미치는 일 없이 높은 수분으로부터 매개체를 보호할 수 있다.
- [0067] 도 7은 시험 센서를 사용한 생물학적 유체의 샘플에서 분석물질 농도를 측정하는 바이오센서(700)의 도식 표시를 도시한 것이다. 바이오센서(700)는 측정 장치(702) 및 시험 센서(704)를 포함하고, 턱상형 장치, 휴대용 또는 핸드 헬드형 장치 등을 비롯한 임의의 분석 기기에서 수행될 수 있다. 포도당, 요산, 락테이트, 콜레스테롤, 빌리루빈 등의 농도를 비롯하여 분석물질 농도를 측정하기 위해 바이오센서(700)를 사용할 수 있다. 특정 구성이 도시되어 있고, 바이오센서(700)는 추가의 부품을 포함하는 것을 비롯하여 다른 구성을 가질 수 있다.
- [0068] 시험 센서(704)는 저장소(708) 및 채널(710)을 개구(712)와 형성하는 기부(706)를 갖는다. 저장소(708) 및 채널

(710)은 통풍구를 갖는 뚜껑으로 덮일 수 있다. 저장소(708)는 부분적으로 밀폐된 용적을 확장한다. 저장소(708)는 수팽윤성 중합체 또는 다공성 중합체 매트릭스와 같은 액체 샘플을 보유하는 것을 돋는 조성물을 포함할 수 있다. 시약은 저장소(708) 및/또는 채널(710)에서 배치될 수 있다. 작업 전극(707)에서의 시약 조성물은 낮은 전체 염 시약 조성물을 포함하고, 하나 이상의 효소 시스템, 매개체 및 기타 종을 포함할 수 있다. 동일하거나 상이한 시약 조성물, 바람직하게는 효소 시스템이 부족한 것을 사용하여 카운터 전극(705)을 형성할 수 있다. 시험 센서(704)는 또한 저장소(708)에 인접하게 배치된 샘플 인터페이스(714)를 가질 수 있다. 샘플 인터페이스(714)는 저장소(708)를 부분적으로 또는 완전히 둘러쌀 수 있다. 시험 센서(704)는 다른 구성을 가질 수 있다.

[0069] 샘플 인터페이스(714)는 작업 전극(707) 및 카운터 전극(705)에 연결된 전도체(709)를 갖는다. 전극은 실질적으로 동일한 면 또는 하나 이상의 면에 있을 수 있다. 전극(704, 705)은 저장소(708)를 형성하는 기부(706)의 표면에 배치될 수 있다. 전극(704, 705)은 저장소(708)로 확장 또는 돌출될 수 있다. 유전체 층이 전도체(709) 및/또는 전극(704, 705)을 부분적으로 덮을 수 있다. 샘플 인터페이스(714)는 다른 전극 및 전도체를 가질 수 있다.

[0070] 측정 장치(702)는 센서 인터페이스(718) 및 디스플레이(720)에 연결된 전기 회로(716)를 포함한다. 전기 회로(716)는 신호 발생기(724), 임의의 온도 센서(726) 및 저장 매체(728)에 연결된 프로세서(722)를 포함한다.

[0071] 신호 발생기(724)는 프로세서(722)에 응답하여 센서 인터페이스(718)에 전기 입력 신호를 제공한다. 센서 인터페이스(718)에 의해 전기 입력 신호가 샘플 인터페이스(714)로 전송되어 생물학적 유체의 샘플에 전기 입력 신호가 가해질 수 있다. 전기 입력 신호는 전위 또는 전류일 수 있고, 다수의 펄스, 시퀀스 또는 사이클에 인가될 수 있다. 신호 발생기(724)는 또한 발생기-기록계로서 센서 인터페이스로부터의 출력 신호를 기록할 수 있다.

[0072] 임의의 온도 센서(726)는 시험 센서(704)의 저장소에서의 샘플의 온도를 측정한다. 샘플의 온도를 측정하거나, 출력 신호로부터 계산하거나, 바이오센서 시스템을 수행하는 장치의 온도 또는 주변 온도의 측정에 동일하거나 유사한 것으로 추정될 수 있다. 써미스터, 온도계, 적외선 센서, 열전대열 또는 다른 온도 감지 장치를 사용하여 온도를 측정할 수 있다. 샘플 온도를 측정하기 위해 다른 기술을 이용할 수 있다.

[0073] 저장 매체(728)는 자기, 광학 또는 반도체 메모리, 다른 저장 장치 등일 수 있다. 매체(728)는 고정 메모리 장치, 제거형 메모리 장치, 예컨대 메모리 카드, 원격 접속 등일 수 있다.

[0074] 프로세서(722)는 분석물질 분석 및 컴퓨터 판독 가능한 소프트웨어 코드 및 저장 매체(728)에 저장된 데이터를 이용한 데이터 처리를 수행한다. 프로세서(722)는 센서 인터페이스(718)에서의 시험 센서(704)의 존재에 응답하는 분석물질 분석, 사용자 입력에 응답하는 시험 센서(704)에 대한 샘플의 적용 등을 시작할 수 있다. 프로세서(722)는 센서 인터페이스(718)에 전기 입력 신호를 제공하도록 신호 발생기(724)를 지시한다. 프로세서(722)는 임의의 온도 센서(726)로부터 샘플 온도를 수신할 수 있다. 프로세서(722)는 센서 인터페이스(718)로부터의 출력 신호를 수신할 수 있다. 출력 신호는 저장소(708)에서의 분석물질의 산화환원 반응에 응답하여 생성된다.

[0075] 프로세서(722)는 바람직하게는 시험 센서(704)에의 샘플의 도입 약 3 초 미만 내에 여기로부터의 전류 값(여기서, 초기 전류 값은 감쇠로 뒤따르는 것보다 큼)을 얻기 위해 출력 신호를 측정한다. 더 바람직하게는, 프로세서(722)는 시험 센서(704)에의 샘플의 도입 약 3 초 미만 내에 전류 값을 얻기 위해 그리고 여기로부터 기록된 제1 전류 값(여기서, 제1 전류 값에 뒤따르는 전류 값은 연속하여 감소함)을 얻기 위해 출력 신호를 측정한다. 훨씬 더 바람직하게는, 프로세서(722)는 시험 센서(704)에의 샘플의 도입 약 3 초 미만 내에 전류 값을 얻기 위해 그리고 여기로부터 기록된 제1 전류 값(여기서, 제1 전류 값에 뒤따르는 전류 값은 연속하여 감소함)을 얻기 위해, 그리고 시험 센서의 최대 동역학 성능 동안 전류 값을 얻기 위해 출력 신호를 측정한다.

[0076] 하나 이상의 얻은 전류 값은 프로세서(722)에서의 하나 이상의 상관관계 방정식을 이용하여 샘플의 분석물질 농도와 상관된다. 분석물질 분석의 결과는 디스플레이(720)에 대한 출력일 수 있고, 저장 매체(728)에 저장될 수 있다. 바람직하게는, 분석물질 분석의 결과는 시험 센서에의 샘플의 도입 5 초 이하 내에 디스플레이(720)에 대한 출력이고, 더 바람직하게는 그 결과는 시험 센서에의 샘플의 도입 3 초 이하 내에 디스플레이(720)에 대한 출력이다.

[0077] 분석물질 농도 및 출력 전류 값과 관련된 상관관계 방정식은 그래프로, 수학적으로, 이들의 조합으로 또는 기타 등등으로 표시될 수 있다. 상관관계 방정식은 저장 매체(728)에 저장된 프로그램 번호(PNA) 표, 다른 순람표 또는 기타 등등으로 표시될 수 있다. 분석물질 분석의 실행과 관련된 지시는 저장 매체(728)에 저장된 컴퓨터 판독 가능한 소프트웨어 코드에 의해 제공될 수 있다. 코드는 목적 코드 또는 본원에 기재된 작용을 설명하거나

제어하는 임의의 다른 코드일 수 있다. 분석물질 분석으로부터의 데이터는 프로세서(722)에서의 감쇠 속도, K 상수, 비 등의 결정을 비롯하여 하나 이상의 데이터 처리로 처리할 수 있다.

[0078] 센서 인터페이스(718)는 시험 센서(704)의 샘플 인터페이스(714)에서 전도체(709)와 접촉 또는 전기 연통하는 접촉부를 갖는다. 센서 인터페이스(718)는 샘플 인터페이스(714)에서 전도체(709)에 대한 접촉부를 통해 신호 발생기(724)로부터 전기 입력 신호를 전송한다. 센서 인터페이스(718)는 또한 프로세서(722) 및/또는 신호 발생기(724)에 대한 접촉부를 통해 샘플로부터 출력 신호를 전송한다.

[0079] 디스플레이(720)는 아날로그 또는 디지털일 수 있다. 디스플레이는 LCD, LED, OLED, TFT 또는 디스플레이 숫자 판독에 적용되는 다른 디스플레이일 수 있다.

[0080] 사용시, 개구(712)에의 샘플의 도입에 의해 저장소(708)로 분석용 샘플을 이송한다. 샘플은 채널(710)을 통해 흐르고, 저장소(708)를 충전하면서 이미 포함된 공기를 배출시킨다. 샘플은 채널(710) 및/또는 저장소(708)에 배치된 시약과 화학적으로 반응한다. 바람직하게는, 샘플은 유체이고, 더 바람직하게는 액체이다.

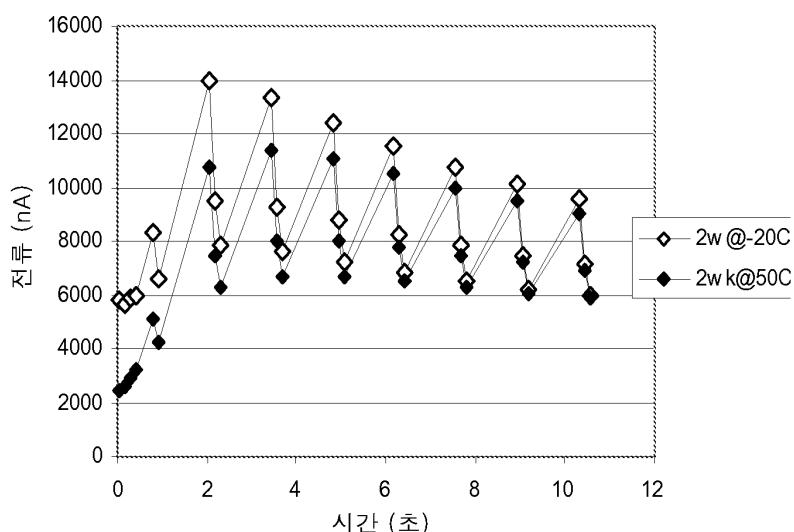
[0081] 시험 센서(704)는 측정 장치(702)에 인접하게 배치된다. 인접은 샘플 인터페이스(714)가 센서 인터페이스(718)와 전기 연통하는 위치를 포함한다. 전기 연통은 센서 인터페이스(718)에서의 접촉부와 샘플 인터페이스(714)에서의 전도체(709) 사이의 입력 및/또는 출력 신호의 와이어 또는 무와이어 전송을 포함한다.

[0082] 도 8은 건조제를 포함하는 용기(810) 및 복수의 시험 센서(830)를 포함하는 바이오센서 시스템(800)을 도시한 것이다. 용기(810)는 용기(810) 내에 시험 센서(830)를 밀봉할 수 있는 마개(812)를 포함한다. 용기(810)는 용기 내의 별개 포장의 건조제(820)를 포함할 수 있다. 용기(810)는 마개(812) 내에 건조제(822)를 포함할 수 있다. 용기(810)는 용기의 벽 내에 건조제(824)를 포함할 수 있다. 용기(810)는 용기의 기부 내에 건조제(826)를 포함할 수 있다. 용기(810)는 플라스틱, 금속 호일 및/또는 유리를 비롯한 다양한 재료로 제조될 수 있다. 용기(810) 내의 건조제의 양 및 유형은 용기에서의 선결정된 수분 수준을 제공하도록 선택될 수 있다.

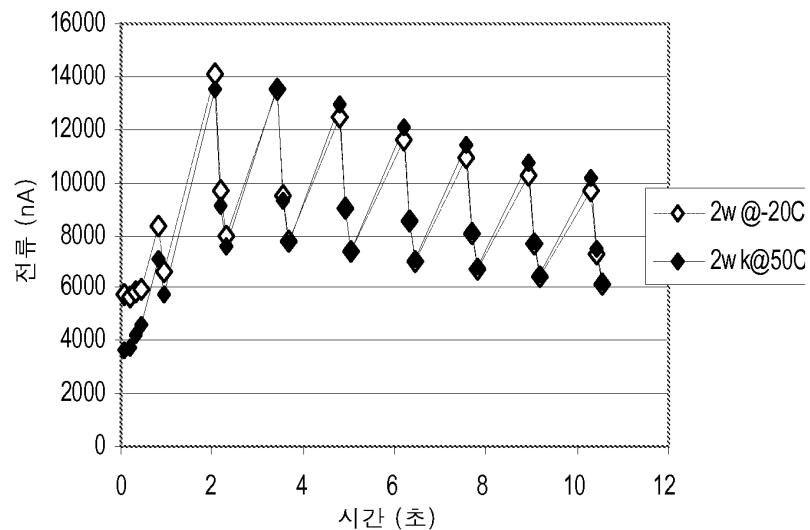
[0083] 다양한 본 발명의 실시양태가 기재되어 있지만, 본 발명의 범위 내에 다른 실시양태 및 실행이 가능하다는 것이 당업자에게 명확할 것이다. 따라서, 본 발명은 특허청구범위 및 이의 등가물의 측면에서 제외하고는 제한되지 않는다.

도면

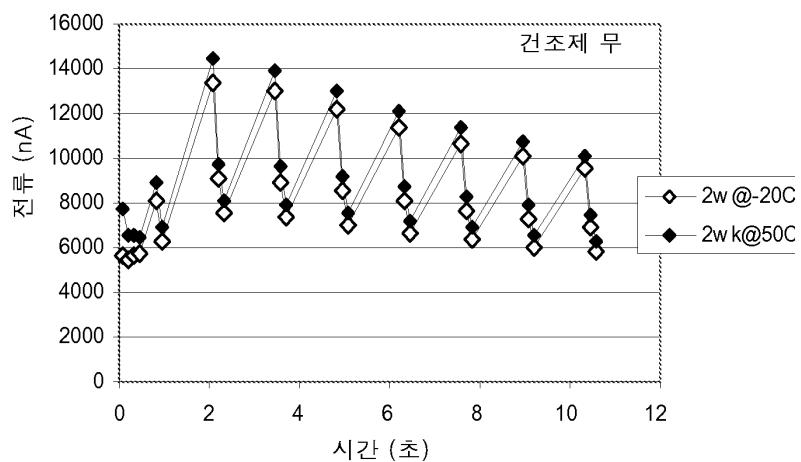
도면 1a



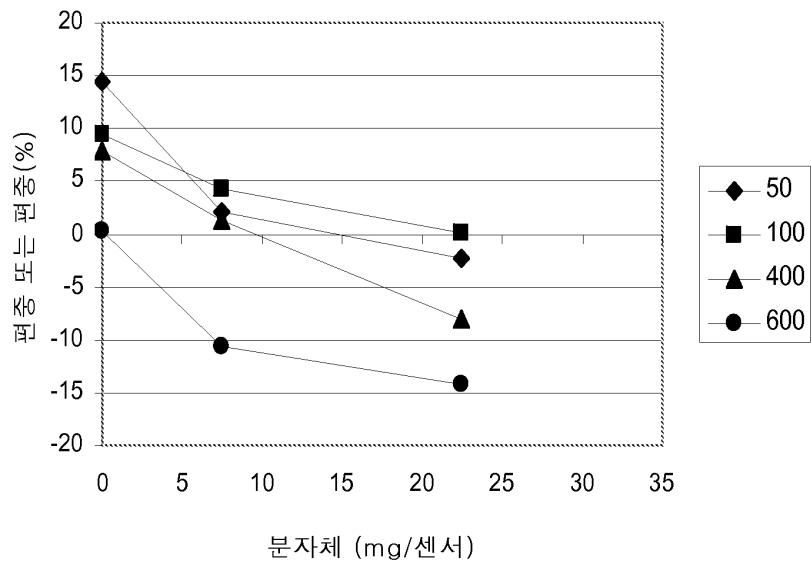
도면1b



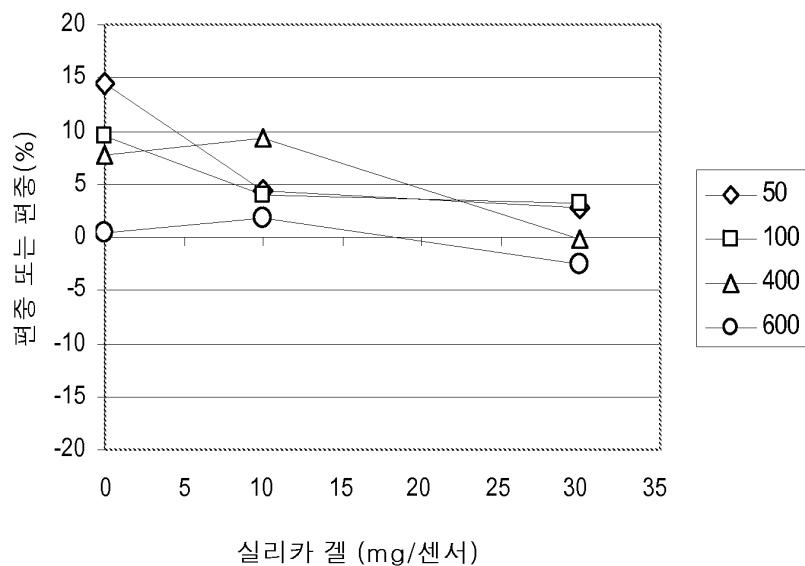
도면1c



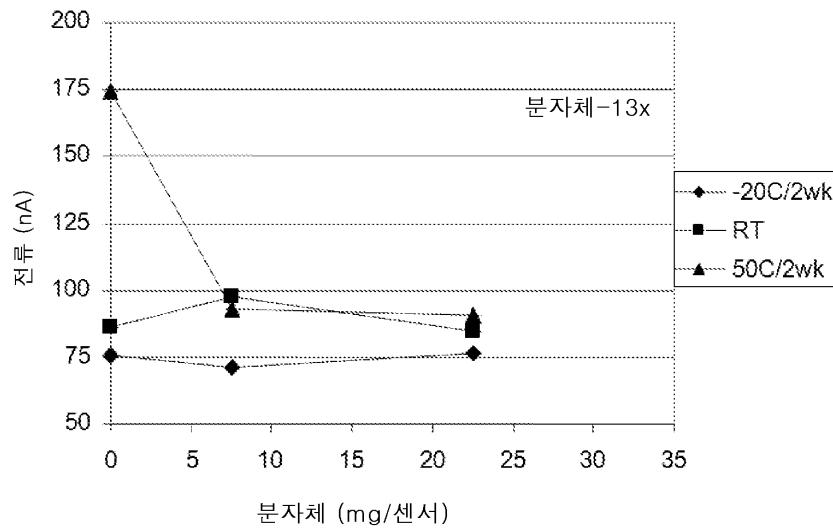
도면2a



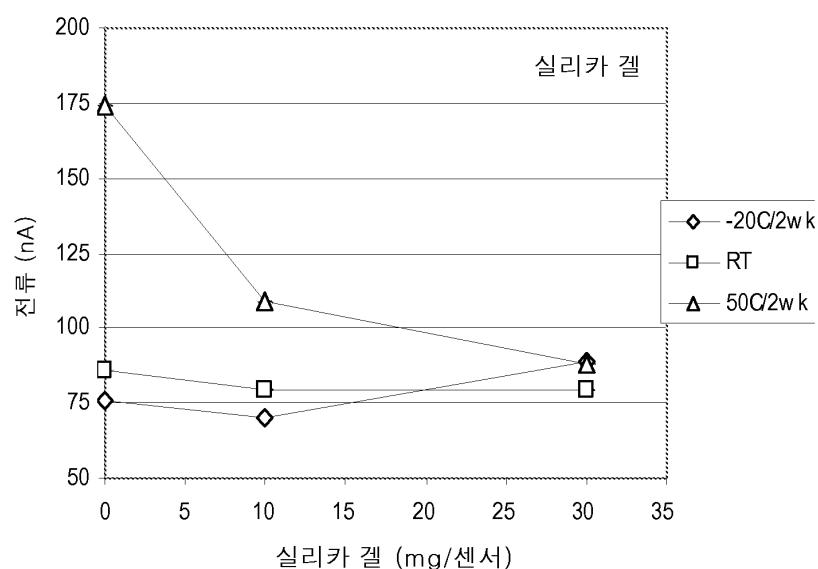
도면2b



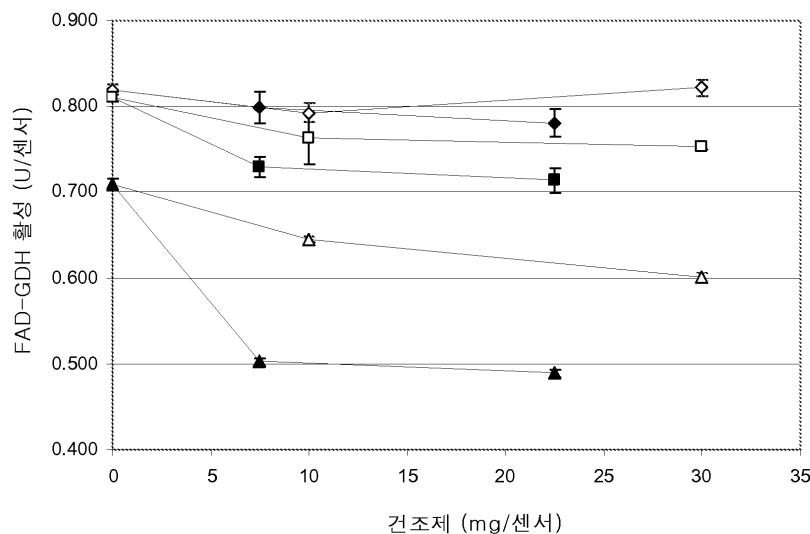
도면3a



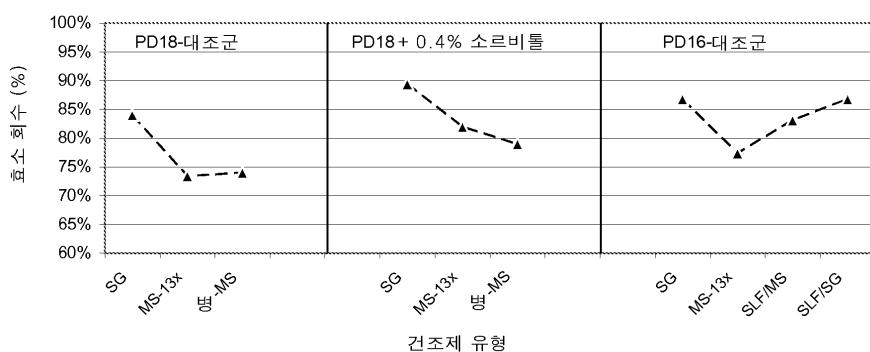
도면3b



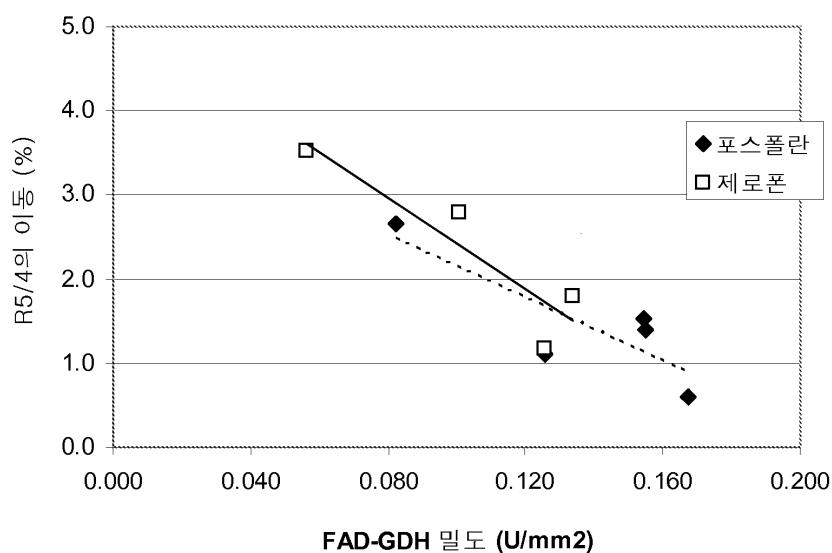
도면4



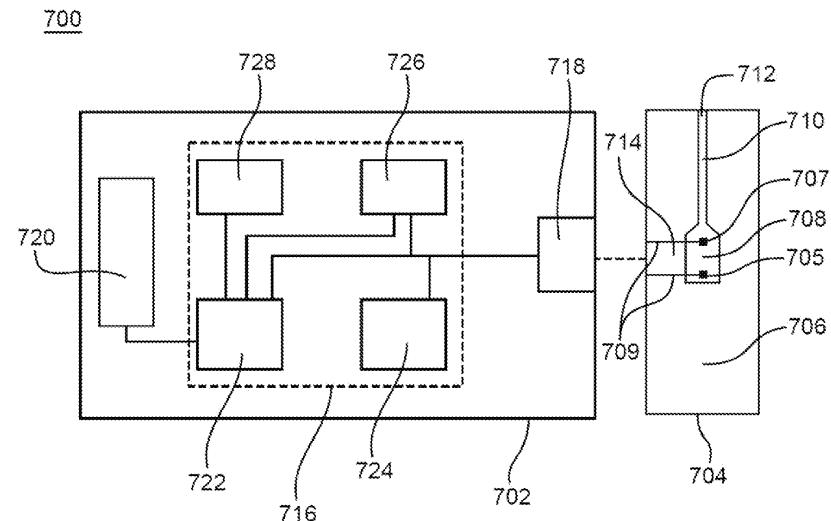
도면5



도면6



도면7



도면8

