(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
G01N 33/53

(11) 공개번호 특2003-0031895
(43) 공개일자 2003년04월23일

(21) 출원번호 10-2002-7014098
(22) 출원일자 2002년10월21일
번역문 제출일자 2002년10월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/12934
(86) 국제출원출원일자 2001년04월20일
(87) 국제공개번호 WO 2001/81890
(87) 국제공개일자 2001년11월01일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,

(30) 우선권주장 60/199,057 2000년04월22일 미국(US)

(71) 출원인 엠-바이오테크, 인코포레이티드
미국 84119 유타 솔트레이크 시티 수트 #씨 에스. 1070 더블유. 2411

(72) 발명자 한인석
미국84092유타샌디터렌달레인11591
마그다쥴레죤
미국84105유타솔트레이크이스트미시간애비뉴1412
류석
미국84119유타솔트레이크#12사우스700웨스트3891
진영산
서울특별시양천구신월7동신안파크아파트3502호

(74) 대리인 김진원

심사청구 : 없음

(54) 하이드로겔 바이오센서 및 이를 이용한 건강경보시스템

요약

바이오센서(10)는 단단하고 생체적합한 인클로저(20)내의 하이드로겔(30)을 갖는다. 하이드로겔(30)은 고정된 ABM(analyte binding molecule)과 고정된 애널라이트를 갖는다. 고정 애널라이트는 ABM에 대한 자유 애널라이트의 결합을 촉진하여, 하이드로겔(30)내의 가교결합수를 변화시키고, 이는 자유 애널라이트 농도에 비례해 제한된 공간에서 하이드로겔의 팽창율(따라서, 삼투압)을 변화시킨다. 압력변환기(40)로 하이드로겔의 압력변화를 측정하면, 바이오센서(10)는 종래의 바이오센서에서 생기는 산소결핍과 간섭의 문제 없이 자유 애널라이트 분자의 농도를 정확히 측정할 수 있다. 압력변환기(40)에 기능적으로 연계된 배터리(64) 작동식 텔레미터(60)는 컴퓨터(62)에 기능적으로 연결된 경보시스템을 포함한 수신기(66)에 무선 데이터신호를 전송한다. 또, 경보시스템은 이런 센서를 이용해 애널라이트 값이 소정 변수 밖에 있는 환자에게 자동으로 통보할 수 있고, 나쁜 상태를 치료하기 위해 약품을 자동으로 주사할 수 있다.

대표도

도 3

명세서

기술분야

본 발명은 미 국립보건원이 승인한 R43DK55985(승인번호)로 정부지원을 받은 것으로서, 정부가 일정 권리를 갖고 있다.

본 발명은 유체내의 자유 애널라이트 분자의 농도를 측정하기 위해 하이드로겔을 이용하는 바이오센서에 관한 것으로, 구체적으로는 선택된 애널라이트를 지속적으로 감시하도록 환자에게 이식하기에 적합한 바이오센서에 관한 것이다. 본 발명은 또한 환자 체액중의 애널라이트 값의 해로운 변화 또는 환자의 나쁜 변화상태에 대해 환자 및/또는 환자 치료자에게 경보하는 장치에 바이오센서가 연결되어 있는 건강경보시스템에 관한 것이다.

배경기술

과거 십여년간, 당뇨병 등의 합병증을 방지하기 위한 보조재로서 애널라이트를 감시하는 바이오센서의 개발에 많은 노력이 집중되어 왔다. 생체내의 애널라이트 값을 정확하면서 지속적으로 감시하기에 충분히 특효가 있으면서도 민감한 이식형 애널라이트 센서의 개발은 상당한 진보를 가져왔다. 이런 센서는 또한 환자의 애널라이트 값에 관한 데이터 수집과 생화학적 연구를 상당히 촉발하고 있다.

전기화학적 원리를 기초로 임상실습에서 포도당과 같은 애널라이트 분석을 위해 그리고 애널라이트 인식을 위해 포도당산화효소(GOD; glucose oxidase)와 같은 효소를 이용하는 여러가지 새로운 이식기술이 개발되었다. 전기화학적 변환기를 기초로한 이식형 애널라이트 바이오센서가 가장 널리 개발되었고, 이런 종류의 센서들은 전위차계 센서, 전도성 측정센서, 전류측정센서로 더 세분될 수 있다. 현재, 전위차 측정법이나 전도성 측정법은 모두 생체내 애널라이트 감시에 적절하지 않은 것으로 보이는데, 그 이유로는 (a) 생리적 환경에서 애널라이트 이외의 다른 종들에 의한 간섭, (b) 애널라이트 농도에 대한 낮은 민감도와 로그함수적 종속성 때문이다. 애널라이트 농도에 대한 신호는 선형적인 것이 아주 바람직한데, 이는 이식된 애널라이트 센서가 시간에 따라 반복적으로 교정되어야 할 필요가 있기 때문이다. 그러나, 마이크로프로세서를 이용하면 비선형 교정곡선도 타당하게 취급할 수 있다.

생체내 감시를 위한 가장 발전된 애널라이트 센서로는, 애널라이트와의 반응에 따라 과산화수소를 생성하는 효소가 고정된 하이드로겔이 들어 있고 전류측정법을 이용해 과산화수소를 측정하는 전기화학적 센서가 있다. 이 기술을 이용하

면 선형 교정곡선을 생성할 수 있다. 전류측정법에서는, 전극표면으로의 과산화수소의 확산량에 비례하거나 또는 전극표면으로의 산소의 확산량에 비례하는 전류를 생성하는 전극을 이용한다. 주변 애널라이트 농도의 증가는 격막으로의 애널라이트의 확산량을 증가시키고 격막내의 반응율을 증가시켜야 한다. 다음, 효소반응율의 증가는 국부적인 과산화수소 농도를 증가시키면서 격막내의 국부적 산소농도를 감소시켜야 한다. 이렇게 되면 과산화수소계 전극센서에 의해 감지된 전류가 증가되거나, 산소계 전극센서에 의해 감지되는 전류가 감소되어야 한다. 산소흐름의 검출을 기초로 하는 후자의 방식에서는 효소 없는 하이드로겔내에 배치되는 제2 산소계 전극센서를 필요로 한다. 제2 전극은 기준전극으로 이용된다.

그러나, 전류계 센서는 생체내 감시장치로 상용화되기 전에 여러가지 장애를 극복해야만 한다. 전류 애널라이트 센서는 가까운 장래에 이런 어려운 문제점들을 해결할 것 같지 않다. 첫번째 문제는 전기화학적 간섭에서 기인한다. 애널라이트(과산화수소 또는 산소)는 전극에서 전류를 생성하는 유일한 물질이어야 한다. 따라서, 산소계 및 과산화수소계 애널라이트 센서들 둘다에 대해, 애널라이트에는 투과성을 갖지만 전기화학적 효과를 생성할 수 있는 내부간섭물질에는 불투과성인 내부격막을 사용해야만 한다. 과산화수소계 센서의 임상연구에 의하면, 이식기간 동안 민감도 저하가 관찰되었고, 그 현상은 단백질에 의한 센서표면의 차단으로는 설명될 수 없었다. 민감도 상실에 대해 가능한 한가지 설명으로는, 과산화수소로 매개된 효소의 비활성화이다. 산소계 센서에 대해서는 효소와 카탈라제를 같이 고정하여 이 문제를 피할 수 있는데, 이는 카탈라제가 과산화수소를 소비하기 때문이다. 다음, 애널라이트에 대한 산소의 부족은 애널라이트 값을 측정하는 바이오센서의 성능에 영향을 줄 수 있다. 이 문제를 " 산소결핍" 이라 한다.

이상 설명한 바이오센서 외에도, 높은 애널라이트 값에 반응해 당뇨환자의 혈관에 직접 인슐린을 주사하도록 개발된 장치에 하이드로겔을 사용했다. 한가지 방식으로는, 생리학적 상태(pH2-pH10)에서 대전된 화학적으로 고정된 펜던트 기들을 갖도록 하이드로겔을 구성한다. 포도당 분자와 포도당-특이 결합 분자(GBM; glucose-specific binding molecule, 예 콘카나발린 A) 역시 겔에 고정된다. 자유 포도당을 갖지 않는 용액내의 하이드로겔 내부에서, 고정된 포도당 분자들은 고정된 GBM들에 결합하여, 공유결합이 없는 '가교결합'을 이룬다. 자유 포도당을 갖는 유체에 하이드로겔이 노출됨에 따라, 결합경쟁이 GBM으로부터 고정 포도당으로 이동하여, '가교결합'의 수를 감소시킨다. 이런 가교결합의 감소로 인해 하이드로겔의 팽창이 증가되는데, 이는 하이드로겔내에 대전된 펜던트 모이어티가 존재하기 때문이다. 사실상, 하이드로겔 팽창은 겔 분자들 사이의 공극율 및/또는 공극크기를 증가시킨다. 이들 인슐린-전달 하이드로겔들은 또한 인슐린은 함유하고, 공극크기의 증가로 인해 인슐린이 외부로 확산되어 환자의 혈관내로 들어갈 수 있다. (인슐린 분자는 비교적 커서 가교결합이 밀접한 겔 매트릭스를 통해서는 확산되지 않는다.) 이에 대해서는 다음을 참조하시오. A. Obaidat 일행의 Characterization of Protein Release through Glucose-sensitive Hydrogel Membranes, 18 BIOMATERIALS 801-806(1997); Y. Ito 일행의 An Insulin-releasing System that is Responsive to Glucose, 10 Journal of Controlled Release 195-203(1989). 이들 모두 본 명세서에 참고하였다.

그러나, 본 발명자들이 아는 한, pH-민감 경쟁결합 하이드로겔에서 발생하는 팽창력/삼투압의 변화는 지금까지는 인식되지도 않았고 자유 애널라이트 농도측정에 이용되지도 않았다. 종래 기술은 애널라이트 농도의 측정법으로서 애널라이트에 의한 하이드로겔의 팽창의 측정에 대해 언급하지도 않았고, 특히 하이드로겔의 팽창을 측정하기 위한 변환기의 사용에 대해서는 더욱 언급하지 않았다. 압력변환기를 사용하면, 전기화학적 센서에서 부딪치는 문제점들을 피하는 측정도구가 제공된다.

따라서, 애널라이트의 농도에 극히 민감하면서도 인간의 혈액과 같은 복잡한 물질에서 작용할 때에도 비교적 간섭이 없는 바이오센서에 대한 필요성이 존재한다. 애널라이트의 변화에 직접 관련된 바이오센서는 더 필요한데, 이는 애널라이트 농도 자체는 전극에서 측정한 변수보다 훨씬 더 조절가능한 변수이기 때문이다. 이는 이식형 바이오센서에 특히 중요한데, 이런 시스템은 잠재적인 간섭원으로부터 비교적 자유롭기 때문이다. 또, 애널라이트 검출과정에서 산소를 소모

하지 않는 하이드로겔 계의 바이오센서가 필요하다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 목적은 이런 바이오센서를 제공하는데 있다. 본 발명의 다른 목적은 적당한 특정 결합파트너가 발견되거나 구성될 수 있는 모든 애널라이트의 농도를 측정하는 일반적 방법을 제공하는데 있다.

본 발명은 펜던트 대전 모이어티, 애널라이트 분자, 내부적으로 고정된 애널라이트 결합파트너 분자들을 갖는 하이드로겔 내부의 삼투압을 측정하는 하이드로겔계 바이오센서를 포함한다. 하이드로겔의 삼투압이나 팽창율을 측정하기 위해, 테스트 유체(환자의 혈액이나 기타 용액)와 압력측정수단 사이에 삼투압 접촉을 허용하도록 반투과성 개방부를 갖는 단단한 인클로저에 하이드로겔을 수용하고, 압력측정수단은 하이드로겔의 삼투압이나 팽창율을 측정하기 위해 하이드로겔과 기능적으로 관련된다. 이 장치는 경쟁 측정법을 이용하는데, 여기서 하이드로겔로 확산되는 자유 애널라이트 분자들은 자유 애널라이트 농도에 비례하여 고정 애널라이트 분자들을 이동시킨다. 이런 이동으로 인해 고정 애널라이트와 고정 애널라이트 결합파트너 분자들 사이의 " 가교결합" 도가 떨어지고, 하이드로겔이 또한 펜던트 대전 모이어티들을 함유하기 때문에, " 가교결합" 의 저하는 압력검출수단에 의해 검출될 수 있는 팽창율이나 삼투압의 변화를 가져온다.

따라서, 본 발명의 바이오센서는 생리상태에서 대전된 펜던트 모이어티, 하이드로겔에 고정되어 자유 애널라이트를 결합할 수 있는 애널라이트 결합분자, 하이드로겔에 고정된 애널라이트 분자를 갖는 중합체 하이드로겔과, 하이드로겔의 삼투압을 측정하기 위한 압력검출수단을 포함한다. 바람직한 실시예에서, 압력측정수단은 하이드로겔내의 삼투압 변화로 인해 격막에 가해진 압력을 변화시키도록 위치한 격막, 및 이런 압력변화를 검출하도록 격막과 기능적으로 연계된 압력변환기로 구성된다. 본 발명의 바이오센서는 하이드로겔 내부에 고정될 수 있는 모든 애널라이트를 검출하도록 설계될 수 있고, 이들 애널라이트를 위해 충분한 특이성과 결합친화력을 갖는 (고정된) 결합파트너를 발견할 수 있다(표 1 참조).

애널라이트 농도를 판독하기 위해서, 다른 측정기술에 일반적으로 적용되는 바와 마찬가지로, 애널라이트 농도가 알려진 용액에 대해 검출된 압력변화를 교정할 필요가 있다. 따라서, 다른 실시예의 바이오센서는 데이터신호를 보고하기 위해 압력검출수단에 연계된 보고수단과, 데이터신호를 수신하도록 기능적으로 배치되고 이 신호를 소정 교정곡선과 비교하여 측정된 애널라이트 농도를 반영하는 애널라이트 데이터신호를 생성하도록 구성된 컴퓨터 수단을 포함한다.

바람직한 실시예에서, 보고수단은 컴퓨터 수단에 기능적으로 연결된 수신기에 무선 데이터신호를 전송하는 배터리 작동식 텔레미터이다. 더 바람직한 실시예에서, 컴퓨터 수단은 경보시스템과 연계된다. 컴퓨터 수단은 PC일 수도 있지만, 마이크로프로세서가 더 바람직하다.

더 바람직한 실시예에서, 컴퓨터 수단은 애널라이트 농도가 소정 가용범위를 벗어났을 때 알람신호를 제공하는 경보수단을 포함하거나 연결된다. 더 바람직한 실시예에서, 환자의 신체에 부착되거나 이식된 바이오센서는 GPS(global positioning system) 장치를 포함한다.

따라서, 여기 설명된 본 발명은 전화기나 무선송신수단을 통해 환자에서 떨어진 원격지의 치료사에게 바이오센서가 검출한 나쁜 상태를 경고하는 바이오센서를 이용한 건강경보시스템을 포함한다. 바람직한 실시예에서, 이 시스템은 GPS와 무선전화기를 구비함으로써, 환자가 여행중일 때에도 환자를 감시하고 경보할 수 있다. 이 시스템의 바이오센서는 임상적인 건강관련 신체적 변수들(예 환자 체액중의 선택된 애널라이트의 농도 등, 이에 한정되지 않음)을 검출하도록 구성된 모든 센서일 수 있다. 이 시스템은 또한 신체적인 변화의 악영향을 호전시키도록 적정량의 약을 관리하여 센서에 응답하는 자동 약품관리요소를 포함한다.

본 발명은 또한 용액내의 자유 애널라이트의 농도를 결정하는 방법도 포함한다. 이 방법은 펜던트 대전된 모이어티, 애널라이트 분자 및 공유고정된 애널라이트-특정결합분자를 구비하는 하이드로겔을 제공하는 단계; 테스트 유체와 하이드로겔을 접촉시킬 수 있으면서 자유 애널라이트가 하이드레겔로 확산될 수 있도록 구성된 하나 이상의 투과부를 갖는 단단한 구조물내에 하이드로겔을 넣는 단계; 자유 애널라이트 농도가 알려진 일련의 교정 용액들과 하이드로겔을 순차적으로 접촉시키는 단계; 애널라이트 농도에 대한 삼투압 교정곡선을 생성하도록 교정용액 각각에 대해 하이드로겔의 삼투압을 측정하는 단계; 최종 삼투압을 측정하는 단계; 및 최종 삼투압을 교정곡선과 비교하여 테스트 유체의 애널라이트 농도를 결정하는 단계;를 포함한다.

삼투압 측정단계들은 인클로저 내부에 하이드로겔과 접촉되게 압력감지수단을 배치하여 하이드로겔의 삼투압을 측정하고 이를 반영하는 데이터신호를 생성하여 이루어지는 것이 바람직하다.

도면의 간단한 설명

이하, 첨부 도면들을 참조하여 본 발명에 대해 자세히 설명하면 다음과 같다.

도 1은 경쟁적 결합/팽창 기구의 일례를 보여주는 도면;

도 2는 ABM(analyte binding molecule) - 함유 공중합체의 일례를 보여주는 도면;

도 3은 시료에 담글 수 있고 환자의 피하에 이식될 수 있는 바이오센서를 보여주는 본 발명의 바람직한 예의 부분단면도;

도 4는 컴퓨터에 전기적으로 접속된 바이오센서를 보여주는 본 발명의 다른예의 부분단면도;

도 5는 하이드로겔에 애널라이트가 확산되어 하이드로겔이 팽창되고 압력변환기가 텔레미터를 통해 컴퓨터에 신호를 보내는 것을 보여주는 바람직한 실시예의 부분단면도;

도 6은 압력변환기의 측단면도;

도 7은 다이오드 쿼드 브리지회로의 일부인 소형 다이오드들을 갖는 회로기판을 포함한 압력변환기의 측단면도;

도 8은 바람직한 다이오드 쿼드 브리지회로의 회로도;

도 9는 무선 다이얼링으로 작동되는 자동경보시스템의 일례의 블록도;

도 10은 도 9의 자동경보시스템의 여러 부분에 대한 전원의 개략도;

도 11은 도 9의 경보시스템의 신호조정회로의 개략도;

도 12는 도 9의 경보시스템의 비교기와 제어회로의 개략도;

도 13은 도 9의 경보시스템의 송신기와 수신기의 개략도;

도 14는 도 9의 경보시스템의 다이얼링 체계의 개략도;

도 15는 경보시스템에 응답해 주사하기 위한 주사기와 함께 사용되는 도 9의 자동경보시스템의 블록도;

도 16은 자동건강경보시스템의 일례의 블록도;

도 17은 도 16의 경보시스템에 대한 전원회로도;

도 18은 도 16의 경보시스템의 신호조정회로도;

도 19는 도 16의 경보시스템의 마이크로컨트롤 장치의 회로도;

도 20은 도 16의 경보시스템의 GPS와 송신기의 회로도;

도 21은 도 16의 경보시스템의 신호조정기의 블록도;

도 22는 도 16의 경보시스템의 마이크로컨트롤 유니트의 블록도.

실시예

첨부 도면에 용액내의 애널라이트 농도 측정을 위한 바이오센서(10)가 도시되어 있다. 최광의로 설명하면, 바이오센서(10)는 자유 애널라이트의 농도에 비례하여 삽투압을 변화시키는 특수한 중합체 하이드로겔(30); 하이드로겔(30)에 고정되고, 고정 애널라이트 및 자유 애널라이트와 경쟁적으로 결합하여, 하이드로겔(30)로 하여금 삼투압을 변화시키도록 하는 ABM; 하이드로겔(30)의 삼투압 측정수단(40); 및 하이드로겔(30)의 삼투압 측정값을 기초로 애널라이트의 농도를 보고하는 수단(60)을 이용한다. 바람직한 실시예에서, 바이오센서(10)는 단단한 생체적합적 인클로저(20)를 포함하고, 인클로저는 개방단부(24)를 덮는 반투과막(26)과, 반투과막(26)과 폐쇄단부(24) 사이의 유연한 격막(28)과, 이들 두개의 막 사이의 중합체 하이드로겔(30)을 구비하며, 하이드로겔(30)에는 그 삼투압을 하이드로겔(30)의 자유 애널라이트에 비례하여 변화시키도록 하는 모이어티(moieties)를 포함한다.

인클로저(30)는 혈중 애널라이트 값을 감시하기 위해 시료에 담궈 신체에 직접 이식되도록 고안된다. 본 실시예에서, 바이오센서(10)는 하이드로겔(30)에 고정된 ABM을 이용한다. 하이드로겔(30)의 삼투압 측정수단(40)은 격막(28)과 기능적으로 관련된 압력변환기(40)인 것이 바람직하다. 애널라이트 값 보고수단(60)은 컴퓨터(62)에 기능적으로 연결된 수신기에 무선 데이터신호를 보내는 배터리(64) 작동식 텔레미터(60)가 바람직하다. 당업자라면 이 바이오센서(60)를 쉽게 변형할 수 있을 것이다. 텔레미터(60) 대신, 바이오센서(10)를 신체에 최소한도로 침투시킬 경우에는 컴퓨터(62)에 전기적으로 직접 연결된 것을 사용할 수도 있다. 하이드로겔(30)의 삼투압 변화를 측정하는 도구로는 현재 압력변환기(40)가 바람직하지만, 당업자라면 하이드로겔(30)의 삼투압 변화를 측정하고 보고하는 다른 수단을 고안할 수 있을 것이다. 다른 방법으로는 압력변환기(40) 대신에 압전형 센서나 압전저항형 센서를 사용할 수 있다.

인클로저, 반투과막, 격막

도 3에 도시된 바와 같이, 바이오센서(10)의 인클로저(20)는 개방단부와 폐쇄단부를 갖는 원통형이 바람직하다. 개방단부는 반투과막(26)으로 밀봉된다. 반투과막(26)과 폐쇄단부 사이에는 격막(28)을 배치한다. 후술하는 바와 같이, 하이드로겔(30)은 반투과막(26)과 격막(28) 사이에 들어 있다. 인클로저(20)는 단단하고, 불투과성이면서도 생체적합적인 물질로서, 스테인리스 스틸로 구성되는 것이 바람직하고; 혈액응고를 방지하기 위해 헤파린과 결합되고 인클로저(20)에 대한 신체면역반응을 낮추도록 PEG(polyethylene glycol; 폴리에틸렌 글리콜)과 결합되는 것이 바람직하다. 인클로저(20)는 얇은 중합체와 같은 생체적합물질로 코팅되는 것이 바람직하다. 또, 인클로저(20)는 이식을 용이하게 하기 위해 길이 약 5-12mm, 직경 약 0.1-3mm의 원통형이 좋다. 인클로저(20)를 이식하지 않을 경우, 섬유, 플라스틱, 금속 등의 단단하고 불투과성인 어떤 물질도 이용할 수 있다.

반투과막(26)은 미세 애널라이트는 통과시키고 응고혈액, 세포, 단백질 및 하이드로겔(30)은 통과시키지 않는다. 반투과막(26)은 팽창 애널라이트 민감 하이드로겔(30)의 압력을 유지하기에 충분한 강성을 갖는 재료로 구성되는 것이 바람직하다. 바이오센서(10)를 신체에 이식하려면, 반투과막(26)은 불활성이고 비독성 재료가 바람직하다. 반투과막으로 적당한 재료로는 셀룰로스 아세테이트, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 폴리우레탄 등의 중합체 군에서 선택하면 되지만, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 반투과성 재료는 면역원성 반응, 혈액응고, 세포의 표면부착을 낮추기 위해 헤파린과 PEG에 결합되는 것이 좋다. 이런 인클로저와 반투과막의 예가 헬러의 미국특허 5,593,852, 윌킨스의 미국특허 5,431,160, 호겐 에치의 미국특허 5,372,133, 지에르의 미국특허 4,919,141 및 거프의 미국특허 4,703, 756에 설명되어 있고, 이들 특허 모두 본 발명에 참고하였다.

격막(28)은 유연하면서도 변환기(40)와 같이 사용하기에 유용한 도전재가 바람직하다. 이런 격막은 당 분야에 알려져 있다. 바람직한 격막(28)으로는 KOVAR이나 INVAR 36이란 상표로 펜실베니아 랭카스터시의 해밀턴 테크널러지에서 판매하는 합금으로 구성된다. 격막(28)의 두께는 적절한 점용접과 민감도를 위해 약 12.5㎛가 바람직하다. 이런 격막에 대해서는 유타대학의 Thesis의 Baek SG.(1992)에 설명되어 있다. 격막(28)은 인클로저(20)의 반투과막(26)과 폐쇄단부(24) 사이에서 인클로저(20)에 용접된 시일이 좋다. 인클로저(20)의 반투과막(26)과 격막(28) 사이의 공간에 하이드로겔(30)을 채운다. 후술되는 측정수단(40)과 보고수단(60)은 인클로저(20)의 격막(28)과 폐쇄단부(24) 사이의 공간에 배치된다.

애널라이트 결합분자

표 1에는 본 발명의 방법과 바이오센서를 적용할 수 있는 애널라이트와 애널라이트 결합파트너의 리스트가 기재되어 있다. 애널라이트 결합파트너 분자는 충분히 높은 특이도와 결합도로 애널라이트를 결합해야만 한다. 예컨대, 항체(ABM)는 특이도가 높은 항원(애널라이트)과 단단히 결합한다.

[표 1]

애널라이트 결합분자(ABM)	애널라이트
항체	항원
효소, 키나제	보조인자, 기질, 억제제
단백질 A	IGG
콘카나발린 A	D-당
렉틴	카보히레이트
붕산	1,2-cis-디올당
티올	시스테인
수용체(세포막 수용체, 세포질 수용체, 핵산수용체)	증식인자, 호르몬, 금속이온, 인산과 같은 개질분자
헤파린, DNA, RNA	프로타민, 폴리리신, 폴리아르기닌
폴리U, 폴리A, 폴리리신, 폴리아르기닌	누클레오티드
commassie blue, 아주르 A	아르기닌, 레신, 단백질
킬레이트제를 포함한 금속결합분자	Ca 이온, Mg 이온 등
트리아진 염료	누클레오티드

하이드로겔 제제 - 대전된 펜던트기, 고정된 애널라이트, ABM

pH에 민감하거나 대전된 펜던트기를 갖는 겔을 포함한 중합체 매트리스들과 하이드로겔의 일반적인 제법들에 대해 설명하겠는바, 이에 대해서는 Brondsted H 일행의 고분자전해질 겔: Harland RS., Prud Homme PK, eds ACS: 285, 1992의 Properties, Preparation and Application; Ghandehari H 일행의 1996 J. Macromol. Chem. Phys. 197:

965; Ishihara K 일행의 1984 Polym. J. 16:625를 참조하고, 이들 모두 본 명세서에 참고하였다. pH-민감형 하이드로겔의 제법에 관한 특징들 역시 2001년 3월 8일 공개된 PCT/US00/23194와 미국특허출원 09/308,392, 09/824,552에 설명되어 있고, 이들 모두 본 명세서에 참고하였다.

하이드로겔은 다양한 기능기들을 포함하거나 개질될 수 있다. 당업자라면 ABM과 애널라이트를 하이드로겔 백본에 접합하는데 이들 기능기들을 사용할 수 있다. 이들 기능기들은 카르복실, 히드록실, 알킬, 히드록실알킬, 옥실알킬, 옥시히드록시알킬, 당류, 카르복실, 카르복시아미디알킬, 방향족 아미노, 페놀릭 히드록실, 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 결합반응으로는 디아조늄 결합, 이소티오시아노 결합, 히드라지드 결합, 아미드 형성, 디설파이드 결합, 이메틸아세틸 결합, 말레 무수물 결합, 티오락톤 결합, 디클로트리아진 결합이 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 두개의 기능기 사이의 이와같은 결합반응은 잘 정리되어 있고 당업자에게는 잘 알려진 것이다. 예컨대, 하이드로겔내의 카르복실기는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC; carbodiimide hydrochloride)와 디시클로헥실카르보디이미드와 같은 결합제를 이용해 펩티드의 아미노기에 공유결합될 수 있다. EDC는 뒤에 펩티드의 아미노기와 반응하는 카르복실산기를 활성화시켜, 카르복실산기와 아미노기 사이에 공유 아미드 결합을 형성한다. 이것은 1982, Anal Lett. 15, 147-160와 1982, J. Biochem 92 1413-1424에 설명되어 있다.

ABM과 애널라이트내의 펩티드 사슬의 일차 아미노기는 또한 벤질 카르바메이트, 카보네이트, N-석신이미딜 3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(SPDP), 설포-LC-SPDP, 석신이미딜 4-(N-멜레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실레이트(SMCC), 설포-SMCC, m-말레이미도벤조일-N-히드록시석신이미드 에스테르(MBS), 설포-MBS, N-석신이미딜(4-이오도아세틸) 아미노벤조에이트(SIAB), 설포-SIAB, 석신이미딜 4-(p-말레이미도페닐) 부틸레이트(SMPB), 설포-SMPB, 디티오비스(석신이미딜프로피오네이트), 3,3'-디티오비스(석신이미딜프로피오네이트), 디석신이미딜 수버레이트, 비스(설포석신이미딜) 수버레이트, 디석신이미들 타타레이트(DST), 설포-DST, 비스[2-(석신이미도옥시카르보닐옥시)에틸]설폰(BSOCOES), 설포-BSOCOES, 에틸렌 글리콜비스(디석신이미딜석시네이트)(EGS), 설포-EGS 등의 가교결합제 및/또는 결합제를 이용해 기능기(예; 티올, 히드록실, 아크릴클로라이드, 설페이트, 설포닐 클로라이드, 포스페이트, 포스페이트 클로라이드, 이미드)를 포함한 하이드로겔에 접합될 수 있다. 티올, 히드록실, 아크릴클로라이드, 설페이트, 설포닐 클로라이드, 포스페이트, 포스페이트 클로라이드, 이미드와 같은 여러 펜던트 기능기를 갖는 다른 애널라이트와 ABM 역시 상기 결합제 및 가교결합제를 이용해 하이드로겔 사슬에 접합될 수 있다.

하이드로겔 백본에 달린 대전 모이어티에 관한한, 이들 모이어티는 ABM 파트너로부터의 고정 애널라이트의 변위에 응답해 하이드로겔의 팽창을 야기하는 동력원이다. 따라서, 소정의 대전 모이어티들 어떤 것이 포함되어도, 이들 모이어티는 순 변화를 일으키기에 충분한 량으로 존재해야만 한다는 것이 분명하다. 전하가 음성이거나 양성 여부는 상관 없고, 순전하가 중요하다.

바람직한 하이드로겔 제법에 있어서, 알릴 알코올과의 에테르화 반응 및/또는 메타크릴오일 클로라이드와의 누클리어필 반응을 통해 아민기, 히드록실기 등의 기능기를 함유한 ABM과 애널라이트에 비닐기가 부착된다. 아크릴아미드, 히드록실에틸 메타아크릴레이트(HEMA) 등의 모노머 및 가교결합제와 애널라이트와 ABM의 공중합은 자유 라디칼반응으로 형성되는 것이 바람직하다. 중합체사슬은 펜던트기로서 화학적으로 고정된 애널라이트와 ABM을 함유하는 것이 바람직하다. 하이드로겔은 다공성인 것이 좋다. 공극율은 공중합반응에 분말염을 과잉 첨가하거나 버블링하는 등의 여러 방법으로 제어되는 것이 바람직하다. 하이드로겔은 자유 애널라이트가 하이드로겔상의 고정 ABM에 대한 경쟁적 결합으로 인해 하이드로겔에 도입될 때 팽창하는 것이 바람직하다. 팽창율은 용액내의 자유 애널라이트 농도에 비례하는 것이 좋다. 애널라이트와 ABM, 모노머 및 가교결합제의 반응비는 자유 애널라이트의 농도변화에 의한 하이드로겔의 팽창/수축을 가져오는, 압력변환기로 측정할 수 있는 압력을 제공하기에 최적인 것이 바람직하다.

팽창율/삼투압 및 자유 애널라이트 농도에 대한 민감도의 변화범위는 하이드로겔내의 고정된 애널라이트 및 ABM 분자의 양/비율은 물론, 펜던트 대전된 모이어티들에 의해 운반되는 과잉 전하(순 양전하 또는 음전하)의 양 및/또는 분포도에 좌우되는 것이 명백하다. 이들 3개 주요 성분들의 양과 비율은 어느정도는 특정 애널라이트의 성질에 따라 좌우될 수도 있다. 어떤 경우에도, 본 발명의 측정법과 장치의 원리 및 이런 하이드로겔에 대한 일반적인 화학적 합성법을 알면, 3개 성분들의 최적값을 모든 관심있는 애널라이트에 대해 쉽게 결정할 수 있다.

포도당 바이오센서

본 발명의 바이오센서의 특정 예는 포도당 바이오센서로서, 2001.3.8일 공개된 PCT/US00/23194에 설명되어 있고, 그 내용이 본 명세서에 참고되었다. 포도당 바이오센서에서, 애널라이트 결합파트너는 콘카발린 A이다.

압력검출수단

바이오센서는 하이드로겔의 압력검출수단(40)을 포함한다. 이 요소는 중요하다. 자유 애널라이트의 농도변화에 직접 관련된 바이오센서(10)는 중요한 외부 간섭원을 회피한다. 자유 애널라이트 자체는 전극에 의해 직접 측정된 변수가 아닌 조절된 변수이다.

도 6-7에 도시된 바와 같이, 측정수단으로는 압력변환기(40)가 바람직하다. 압력변환기는 당 분야에 알려져 있고, 당업자라면 바이오센서(10)의 특정 요구사항에 맞는 변환기를 구성할 수 있을 것이다. 변환기의 일례가 Harrison DR, Dimeff J. Rev. Sci. Instrum. 44:1468-1472(1973), Harrison 일행의 미국특허 3,869,676(발명의 명칭: Diode-Quad Bridge Circuit Means)에 설명되어 있고, 이들 모두 본 명세서에 참고하였다.

도 7에 도시된 바와 같이, 바이오센서(10)는 소형 황동관(72)을 끼우기 위한 교정공(70), 땜납 구리선(74), 꼰 실드(76), 절연체(78) 및 동축케이블(80)을 포함할 수 있다.

가장 바람직한 실시예에서, 측정수단은 전술한 격막(28)과 관련된 용량성 압력변환기(40)이다. 바람직한 변환기(40)는 절연체(48)에 의해 서로 떨어진 제1 전극(44)과 제2 전극(46)을 포함한다. 바람직한 실시예에서 제1, 제2 전극들(44,46)은 물론 절연체(48)는 동축으로 정렬된 실린더이다. 격막(28)은 제1 전극(44)의 상단에 용접되어, 바람직하게 변환기(40)의 커패시터 부위의 전극들중 하나로 변환된다. 제1 전극은 격막(28)에 연결되고, 격막(28)은 공기간극(50)을 통해 제2 전극(46)에서 떨어져 있다.

격막(28)이 하이드로겔(30)에 물리적으로 접촉하기 때문에, 하이드로겔(30)의 압력변화에 따라 격막(28)이 변하므로, 제2 전극(46)과 격막(28) 사이의 공기간극(50)의 크기가 변하게 되어, 커패시턴스가 변하게 된다. 커패시턴스 값의 변화는 다이오드쿼드 브리지회로(52)를 이용해 원격으로 검출된다. 이들 압력변환기(40)는 유동 중합체 액체내의 압력변화가 1 파스칼 정도의 작은 값일 경우에도 훌륭하게 측정한다.

다른 압력변환기에 대해 Takaki의 미국특허 5,711,291, Fowler의 미국특허 5,752,918에 설명되어 있고, 본 명세서에 참고하였다. 압력변환기의 상세 설명은 본 명세서에 참고로 한 아래의 문헌들을 참고하시오. Baek SG. Ph.D. Thesis, University of Utah, (1991); Magda JJ, Baek SG, Larson RG, DeVries KL Polymer 32:1794-1797, (1991); Magda JJ, Baek SG, Larson RG, DeVries KL. Macromolecules 24:4460-4468, (1991); Magda JJ, Lou J, Baek SG. Polymer 32:2000-2009, (1991); Lee CS, Tripp B, Magda JJ. Rheologica Acta 31:306-308, (1992); Lee CS, Magda JJ, DeVries KL, Mays JW. Macromolecules 25:4744-4750, (1992); Magda JJ, Baek SG. Polymer 35:1187-1194, (1994); Fryer T. Biotelemerry III, Academic Press, New York, pp.279-282, (1976); Tandeske. D., Chapter 5 in Pressure Sensors Selection and Application, Marcel Dekker, New York, 1991; Updike SJ, Shults MC, Rhodes RK, Gilligan BJ, Luebow JO, von Heimburg D. ASAIO J. 40:157-1

63, (1994); Foulds NC, Frew JE, Green MJ. Biosensors A Practical Approach (Cass AEG. eds.) IRL Press Oxford University, pp. 116-121, (1990).

바람직한 압력변환기(40)에 대해 살명했지만, 당업자라면 다른 측정수단도 고안할 수 있을 것이다. 다른 실시예에서는 강유전 변환기, 강유전 압력센서를 포함한다. 압력이나 체적증가를 측정하는 다른 수단을 이용할 수도 있다. 이들 모두 전술한 본발명에 포함된다고 할 수 있다.

보고수단 - 텔레미터

끝으로, 바이오센서(10)는 애널라이트 분자의 농도를 일단 측정한 뒤 그 농도를 보고하는 수단(60)을 포함한다. 이 요소는 바이오센서(10)의 특정 용도는 물론 사용자의 필요도에 따라 크게 변한다. 가장 간단한 형태로는, 도 4에 도시된 바와 같이, 압력변환기(40)를 PC 등의 컴퓨터에 간단히 전기접속한다. 컴퓨터는 변환기(40)의 데이터와 교정곡선을 비교하여, 보고수단을 통해 출력용 가용 데이터를 생성한다. 일 실시예에서, 컴퓨터는 애널라이트 분자농도가 소정값을 넘을 경우 경고음을 낸다. 다른 실시예에서, 컴퓨터는 모니터와 같은 보고 출력부에 데이터를 출력한다. 또다른 실시예에서, 컴퓨터는 피드백 루프를 제어하여 애널라이트 분자 농도의 변화에 따라 과정을 변화시킨다.

도 3과 같은 바람직한 실시예에서, 바이오센서(10)는 인체에 이식될 수 있는 센서이다. 이 경우, 보고수단(60)은 컴퓨터에 기능적으로 연결된 수신기에 데이터신호를 송신하는 배터리 작동식 텔레미터(60)가 바람직하다. 컴퓨터는 이 데이터신호를 교정곡선과 비교하고 보고수단을 통해 농도를 보고한다. 보고수단은 애널라이트 값이 너무 높거나 낮을 경우 환자에게 주의를 주는 경고음을 내는 것이 바람직하다.

바이오센서 이용법

본 발명은 또한 바이오센서(10)를 이용해 용액내의 애널라이트 농도를 측정하는 방법도 포함한다. 이 방법은 다음과 같은 단계들을 포함하는바: 첫째, 전술한 바와 같은 바이오센서(10)를 제공한다. ABM은 바람직하게 화학적 접합을 이용해 하이드로겔(30)에 화학적이나 물리적으로 고정된다. 바이오센서(10)를 먼저 완충액에 담근다음 제어용액에 넣는 것이 좋다. 다음, 생성된 데이터를 교정곡선과 비교하여 바이오센서(10)를 교정한다. 바이오센서(10)를 꺼내 다른 완충액으로 세척한 다음, 바이오센서(10)를 용액에 담근다. 애널라이트 분자는 중합체 하이드로겔(30)내로 확산될 수 있어, 자유 애널라이트가 ABM에 대한 고정 애널라이트에 경쟁적으로 결합된다. 자유애널라이트와 고정애널라이트 사이의 경쟁적 결합으로 인해, 하이드로겔(30)의 삼투압이 증가하고 팽창된다(도 5 참조). 이런 팽창은 측정수단(40)으로 측정된다. 측정수단(40)으로는 압력변환기가 바람직하다. 압력변환기(40)는 하이드로겔(30)의 삼투압을 측정하는데 사용되고, 삼투압은 하이드로겔(30)내의 자유 애널라이트 농도에 비례한다. 이 측정값에 관한 변환기(40)의 데이터를 보고수단(60)으로 보낸다. 이식형 바이오센서(10)에서는 배터리 작동식 텔레미터(60)를 이용해 데이터를 컴퓨터에 전송한다. 이 데이터는 컴퓨터 모니터, 경고음 또는 피드백 시스템을 통해 사용자에게 보고될 수 있다. 사용중에, 혈액시료를 채취하고 애널라이트 판독값들을 바이오센서(10)의 보고값과 비교하여 시스템을 재교정할 수 있다. 컴퓨터로 작동되는 교정수단을 사용해 모든 오차를 수정할 수 있다.

이상 바람직한 하나 이상의 실시예를 참조해 본 발명을 설명했지만, 당업자라면 본 발명이 이에 한정되지 않음을 알 수 있을 것임은 명백하다. 오히려, 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구범위와 관련해서 정의되어야 한다.

건강경보시스템의 동작원리

센서의 출력은 항상 감시되고 사전 설정값(또는 임계값)과 비교된다. 센서 출력이 설정범위를 넘으면, 알람신호가 생성된다. 알람신호는 자동 다이얼링과 같은 일정 알람 프로토콜을 작동시키고 검출된 상태에 따른 사전기록 메시지를 전송하는데 이용될 수 있다.

도 9의 블록도는 자동다이얼링을 이용해 당뇨병환자에게 경보를 하고 간호사에게 신호를 보내며 혈당치가 저혈당치까지 떨어졌을 때 메시지를 보내는 작동모델의 블록도이다.

도 9-15에 도시된 일 실시예에서, 자동경보장치의 주요 요소는 전원(100), (생리상태를 감시하기 위한 바이오센서(10)나 기타 센서와 같은) 센서, 신호조정회로(104), 비교회로(108), 송신기/수신기(112a,112b), 다이얼 작동기(116), 제어회로이다.

전원(100)은 동력을 필요로 하는 장치의 모든 요소에 전기에너지를 제공한다. 장치의 이동성을 감안하여, 전원으로는 건전지를 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 모든 요소의 동력조건(전압, 커패시티)과의 전지의 호환성은 어느정도 사용되는 형태를 결정한다. 현재 가능한 것으로는 9V의 대용량 배터리가 가장 바람직하다고 믿어진다. 그러나, 기술개발 추세를 감안하면, 2개의 배터리를 이용하는 쌍극 전원이 회로설계하기가 더 쉽다. 로우배터리(low-battery) 표시기는 필수 부분이다.

센서로부터의 신호의 품질에 따라 신호조정회로(104)의 필요성이 좌우된다. 주변소음이 많은데서 센서신호가 생기면, 장치의 신뢰도 확보를 위해 신호조정회로(104)가 필요하다(도 11 참조). 통상, 높은 입력-임피던스 차동증폭기는 모든 종류의 센서에 동작된다. " 계기용 증폭기" 라 불리우는 포장된 회로를 시중에서 구입할 수 있다. 그러나, 프로토타입 장치용으로는, 4개의 증폭기를 제공하면 quad-op amp IC(예, National Semiconductor의 LM384)가 적당할 것이다. 차동증폭기는 공통모드 잡음을 제거하는데 훌륭하다. 차동증폭기의 이득은 양호한 선형범위의 신호를 제공하도록 조정될 수 있다. 차동증폭동작 이후 고주파 잡음은 저역통과필터에 의해 더 감소된다. RC 시정수는 0.1-1초가 적당하다. 예컨대, 10kΩ과 10mF을 이용하면 1초의 RC 시정수를 얻을 수 있다.

도 9-15의 실시예에서, 모니터된 신호(여기서는 신호조정회로의 출력)는 비교기에 의해 항상 설정치와 비교된다. 임계치는 전위차계를 이용해 조정된다. 모니터된 신호가 임계치를 넘으면, 비교기의 출력은 그 상태가 '0'에서 '1'로 또는 'off'에서 'on'으로 변한다. 이런 상태변화는 다음 디지탈회로를 작동시키는데 이용된다. 가장 간단한 회로가 전기기계 스위치를 'on' 위치로 동작시키고, 이로인해 송신회로가 전원에 연결되는바; 이 목적으로는 LM311형 비교기가 가장 적당하다.

비교회로(108)는 여분의 제어회로(130)를 구비해야만 한다(도 12 참조). 이 제어회로는 경보가 잘못 보내졌을 때는 장치를 중단시킨 다음 리세팅하기 위한 것이다. 또, 어떤 경우에도 사용자가 임의로 다이얼링할 수 있도록 여분의 스위치를 제공해야 한다. 이들 모든 변수들은 디지탈 D-플립플롭 IC(C7474)를 이용하면 이루어질 수 있다.

필요하다면, 센서(10)가 정상적으로 및 경보상태로 작동될지를 결정하는데 비교회로(108)를 이용할 수도 있다. 센서 출력이 경계값을 포함한 예측 동작범위를 넘을 경우, 비교회로(108)는 센서(10)의 오작동을 표시한다.

송신기/수신기(112a,112b)는 장치에서 원격지에 있는 전화기(114)를 동작시키는데 필요하다(도 13 참조). 전화기(114)의 무선동작은 통상의 FM 방식으로 달성될 수 있다. 일반적으로, 송신기는 반송파 발생기(140), 신호발생기(144), 신호를 반송파에 혼합하기 위한 변조기(148), 전력부스터(152), 복사기(156)로 구성된다. 반송주파수는 수십 내지 수백 ㎒의 범위에 있다. 수신기로부터 픽업된 신호는 다른 전자장치의 주변잡음으로 인한 잘못된 다이얼링을 피하도록 독특해야만 한다. 수신기(112b)는 송신기(112a)와는 반대로 동작한다. 송신기/수신기(112a/112b)는 궁극적으로 소비자 위주로 설계되어야 하지만, 원격제어 장난감에 사용되는 송수신기를 약간 변형한 것도 적당할 수 있다. (이상의 설명을 감안하면, 당업자라면 전자메일과 같은 다른 형태의 원격통신을 이용할 수도 있다).

원격경보신호에 대한 다이얼링은 당업자에게 공지된 여러 방식으로 이루어질 수 있다. 이런 시스템이 도 14에 개략적으로 도시되어 있는바, 원격전화에 익숙한 사람이라면 이런 저런 구성을 구현하는 여러 방법에 익숙할 것이다.

현재의 응답전화시스템, 다이얼링/메시징에 대한 현재의 응답기능을 이용하려면 어느정도 변형이 필요하다. 전체적으로, 모든것은 전화기로 준비되는 것이 바람직하다. 수신기로부터의 경보신호에 의한 스위칭은 단순화될 필요가 있다.

그 외에도, 경보시스템은 당뇨환자의 저혈당증을 치료하는 시스템으로 기능할 수도 있다. 도 15에는 도 9에 도시된 것과 비슷한 경보시스템이 개략적으로 도시되어 있다. 그러나, 이 시스템은 경보신호에 응답해 환자에게 포도당,다른 당 또는 약품을 투여하는 주사기(150)를 더 포함한다. 당업자라면, 주사기(150)가 센서(10)에 의해 검출된 신체상태에 따라 적절량으로 주사할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 주사기(150)는 시스템에 선으로 연결될 수도 있고, 송신기(112a)로 제어될 수도 있다.

주사기(150) 외에도, 이 시스템은 전화기(114)에 연결된 GPS(160)를 포함할 수도 있다. GPS(160)는 치료가 필요할 경우 환자를 신속히 찾을 수 있다. 이런 시스템은 특히 당뇨병을 갖고 있으면서도 사이클링, 사냥, 낚시 등의 활동을 하는 환자에게 좋다.

다른 실시예 - 도 16-23

자동경보시스템의 바람직한 예가 도 16에 도시되어 있고, 이 실시예에 유용한 회로가 도 17-23에 도시되어 있다. 도 16에 도시된 바와 같이, 주요 요소로는 센서(생리상태를 모니터하기 위한 바이오센서(10)나 기타 센서), 전원(200), 신호조정기(204), GPS 수신기(260), MCU 회로기(270), 데이터송신기(214)가 있다.

전원(200)은 동력을 필요로 하는 모든 요소에 전기에너지를 공급한다. 장치의 이동성을 감안하면 배터리를 사용하는 것이 좋다. 그러나, 모든 요소의 동력조건(전압, 커패시티)과의 전지의 호환성은 어느정도 사용되는 형태를 결정한다. 현재 가능한 것으로는 3.3V의 재충전 배터리와 충전장치를 전원으로 사용하는 것이 바람직하다.

배터리 충전기로는 SMPS(Switching Mode Power Supply)(200a)를 이용해 약 85-265V 범위의 AC 입력전압을 +5V의 DC 정전압으로 변환하는 것이 좋다. SMPS의 출력 DC 전압을 이용하면, 배터리 용량과 잔류값에 따라 재충전 배터리가 충전회로(200b)에 의해 충전된다. 이런 충전장치로는, 재충전배터리(200c)용으로 Li 이온, Ni 이온, Ni-H를 이용하는 것이 바람직하다. 로우배터리 표시기와 충전상태 표시기는 필수 부분이다.

재충전배터리는 +3.3V까지 충전될 수 있고, 이 전압은 LCD와 송신기를 제외한 모든 회로와 MCU(micro controller unit)에 공급된다. LCD와 송신기를 작동시키는데는 +5V의 추가전압이 필요하고 이 전압은 DC-DC 컨버터(200d)를 이용해 배터리에서 얻는 것이 바람직하다.

센서로부터의 신호의 품질에 따라 신호조정회로(204)의 필요성이 좌우된다. 주변소음이 많거나 전압입력이 낮은데서 센서신호가 생기면, 장치의 신뢰도 확보를 위해 신호조정회로(104)가 필요하다(도 11 참조). 신호조정회로(204)는 센서로부터의 입력신호를 증폭하고 잡음을 제거하도록 설계된다. " 계기용 증폭기" 라 불리우는 포장된 다단계 증폭회로를 시중에서 구입할 수 있다. 그러나, 프로토타입 장치용으로는, 잡음없는 저전압 신호의 증폭을 위한 다중 증폭기들을 제공하여 chopper-op amp IC(예, Maxim의 MAX420이나 MAX421) 및/또는 quad-op amp IC(예, National Semiconductor의 LM384)가 적당할 것이다. 차동증폭기는 공통모드 잡음을 제거하는데 훌륭하다. 차동증폭동작 이후 고주파 잡음은 저역통과필터에 의해 더 감소된다. RC 시정수는 0.1-1초가 적당하다. 예컨대, 10kΩ과 10mF을 이용하면 1초의 RC 시정수를 얻을 수 있다.

초퍼-안정화 앰프 IC(신호조정회로(204)의 A1-A6)는 신호조정회로에 있어서 프로토타입 장치에 사용하기에 적당

하다. op-앰프는 입력특성이 정확한 모노리딕 초퍼 op-앰프이다. 증폭회로(204a)의 A1, A2와 같은 버퍼회로로서의 전형적인 고입력-임피던스 차동증폭기는 증폭회로(204a)의 VR1(가변저항)과 같은 저항기로 제로 크로싱을 조절하기 위한 모든종류의 센서용으로 동작한다. A1, A2는 C3-C6와 같이 초핑주파수가 약 400Hz인 콘덴서로 전압을 조정하여 선형증폭을 하는데 적당하다. 마일러 커패시터인 C1은 신호잡음을 낮추기 위한 것이고, VR1은 Vout을 제로크로싱으로 하도록 조정된다. 콘덴서(C7)는 고주파에서의 이득을 낮추고 잡음을 제거한다.

제1 증폭회로(A3)(204)는 잡음을 낮추기 위한 저역통과필터와 증폭기로 구성된다. 저역통과필터는 증폭에 앞서 잡음을 낮춘다. 초퍼안정화 연산증폭기로서의 A3(204)는 여과된 센서신호를 증폭한다. 저전압신호용으로, 연산증폭기(A3)는 입력 오프셋 전압이 1μVtyp로 낮고 드리프트 오프셋이 0.02μV/Ctyp로 낮은 것이 바람직하다. 증폭회로의 정합규칙은 R1=R3, R6/R7=R4/R5, 이득=(1+2R1/Rx)*R6/R4, Rx=(VR1*R2)/(VR1+R2)이다.

제2 증폭회로(204b)는 제2 저역통과필터(R12,C13), 버퍼회로(A5), 광대역 잡음을 낮추기 위한 증폭기(A4)로 구성된다. 저항기(R9,R10)가 이득(=1+R10/R9)의 신뢰도를 결정하기 때문에, 이들 저항기는 저온계수와의 오차가 +/-1%인 것이 바람직하다. D1, D2는 고전압 입력에 대해 회로를 보호하기 위한 다이오드이다.

신호조정회로(204)의 마지막 구간은 오프셋 보상기능(VR2, VR3)과 제3 증폭기능(A6)을 하는 것이 바람직하다. 크리티컬하게 댐핑된 루프 반응을 만들기 위해 콘덴서(C17)를 선택하는 것이 바람직하다. 신호 오버슈트와 잡음도가 입력전압(Vcc)보다 크면, 입력전압(Vcc)이 다이오드(D4)의 전방에서 바이패스되는 것이 좋다. 신호 오버슈트와 잡음도가 접지전압보다 낮으면, 입력전압(Vcc)이 다이오드(D5) 후방에서 바이패스되는 것이 바람직하다.

제어회로의 기능들은 소정 기준신호를 입력센서신호와 비교하여, 알람상태를 결정하고, 센서신호의 새로운 값을 저장하며, 메모리에 저장된 값들을 추적하고, 긴급접촉을 위해 데이터 송신기와 연결되며, 주사기를 동작시키고, 알람부저를 작동시키며, 환자로부터의 키입력에 반응해야만 한다.

자동경보시스템의 주요 제어장치로서, 시스템의 모든 트랜잭션에 대해 8비트 마이크로프로세서를 사용하는 것이 바람직하다. C 언어와 같은 컴퓨터언어나 어셈블러는 트랜잭션을 코드화하고, 이 트랜잭션은 수동으로 마이크로프로세서의 구현을 위해 컴파일된다. 알람상태, GPS 탐색코드, 센서로부터의 신호 자체는 프래시메모리, SRAM, DRAM, EEPROM 등의 메모리반도체에 저장될 수 있다. 8K 바이트의 EEPROM(172a)을 사용하는 것이 좋다.

마이크로프로세서의 주요 기능은 실시간 감시 및 자동경보시스템을 설정하는데 있다. 전력소모가 낮은 8비트 마이크로프로세서는 실시간 감시활동과 자동경보시스템을 감독한다. 이 목적으로는 도시바의 TMP87CH48이 바람직하다.

환자는 리셋, 신호값 디스플레이, 탐색코드 디스플레이, 기타 기능키 등을 눌러 자동경보시스템을 수동으로 작동시킬 수 있다. 제어장치는 사용자가 기능을 작동시키도록 누르는 키에 맞는 전압값의 키 입력을 인지하고 번역한다. 디스플레이 용량이 20 문자, 2 라인인 디스플레이로는 TN형 LCD나 RCM2072R의 ROHM(273a)가 바람직하다. 다른 제어기능으로는 알람신호가 잘못 보내지거나 장치가 오작동될 경우 장치를 정지시키고 리세트하는 기능(270b)이 있다.

비상시에는, 제어장치가 주사기를 동작시키고 알람부저(271a)를 작동시키라는 출력펄스신호(275a)를 제공하는 요소를 갖는다. 주사기는 마이크로프로세서가 아날로그 출력회로를 " 하이" 에서 " 로우" 로 또는 " 로우" 에서 " 하이" 로 동작시킬 때 가동된다.

제어장치의 모니터링 기능을 통해, 비상시에는 환자의 정보가 계속해서 데이터 송신기로 전송된다. 환자정보는 환자의 ID 코드, 알람상태, X,Y,Z GPS 탐색코드, 센서로부터의 현재 생리값을 포함한다.

당업자라면, 바이오센서, 자동경보통보시스템(GPS), 긴급처리시스템(자동주사기 등)을 조합하여 건강을 돌볼 수 있을 것이다. 생리적으로 위험을 초래할 수 있는 상태를 환자에게 경고할 뿐만 아니라, 상황이 소정 임계치를 넘으면 환자의 새로운 위치정보를 치료사에게 통보한다.

송신기(214a)는 통신장치(214)를 작동시키는데 필요하다. 데이터 송신기(214a)는 휴대용 무선통신장치를 포함한 전화기 등의 통신장치(214)일 수 있고, 자동경보시스템과의 데이터교환을 위한 외부 데이터포트를 가지며, 원격지의 장치에 알람상태와 데이터를 자동으로 알려줄 수 있다. 데이터 송신기와 자동경보시스템 사이의 연결은 케이블과 커넥터로 이루어지는 것이 좋다. 케이블과 커넥터의 선정은 사용되는 무선 데이터통신시스템에 따라 다르다. 또, 블루투스와 같은 무선 접속 프로토콜을 이용하면 장치들 사이에 데이터를 전송할 수 있다.

자동경보시스템으로부터의 알람상태, 위치정보, 기타 필수정보는 원격지의 장치에 따라 음성메시지나 문자메시지 형태로 전송될 수 있다.

무선통신시스템으로는 CDMA, TDMA, GSM, 기타 무선통신 운영표준을 지원하는 무선개인전화기가 바람직하다. 원격 인터넷 서비스를 갖춘 PDA(Personal Digital Assistance)는 다른 형태의 무선 휴대통신장치일 수 있다.

대개, 송신기(214a)는 반송파 발생기, 신호발생기, 신호를 반송파에 혼합하기 위한 변조기, 전력부스터, 복사기로 구성된다. 반송주파수는 수십 내지 수백 ㎒의 범위에 있다. 수신기로부터 픽업된 신호는 다른 전자장치의 주변잡음으로 인한 잘못된 송신을 피하도록 독특해야만 한다. 자동경보시스템에는 AM이나 FM 무선통신을 적용하여, 적당한 통신프로토콜을 채택할 수 있으며, AM 또는 FM 수신기는 송신기(214a)의 데이터를 수신하도록 설계된 AM이나 FM 수신기를 정합할 수 있다.

GPS 장치의 주요 기능은 자동경보장치를 지닌 환자가 자신의 위치를 모르거나 무의식상태이거나 또는 자기 위치를 설명할 수 없을 경우 알람 수신자에게 위치정보를 제공하는 것이다.

NMEA 프로토콜을 지원하는 GPS 수신기(260a)를 자동경보시스템에 사용하면 좋다. 이 수신기는 이진형태로 X, Y, Z 위치좌표를 제공하고, 이 코드를 통상의 RS232C 직렬통신으로 제어장치로 전송한다. GPS 수신기는 보통은 대기모드에 있고, 환자가 위험상태에 있을 때 환자 위치를 치료사에게 알려주도록 자동으로 작동한다.

도 21-23은 프로토타입 장치의 자동경보시스템의 3개 주요 요소의 블록도이다. 도21에는 SMPS(switch mode power supply)와 충전기가, 도 22에는 신호조정회로가, 도 23에는 전체 제어장치가 도시되어 있다.

자유 전압입력 SMPS 회로와 충전기 블록의 블록도인 도 21에 도시된 바와 같이, AC 전압(AC 85-265V)을 모두 파형으로 변환하는 브리지회로(291) 앞에서 AC 전력노이즈가 AC 입력필터(290)에서 여과된다. RC 필터회로(292)는 DC 전력노이즈가 여과됨과 동시에 모든 파형을 DC 전압으로 변환한다. 그럼에도 불구하고, 변환된 DC 전압이 스파크 잡음을 가지므로, 스누버회로(293)를 이용해 제거할 수 있으면 좋다.

변환된 DC 전압의 값은 조정회로(294)에 의해 충전될 배터리의 전압용량보다 약간 높은 4.5 내지 5V 사이에서 조정될 수 있는 것이 좋다. 변환된 DC 전압은 DC 전압값을 조정하는 동안 생기는 잡음을 낮추도록 LC 필터(296)에서 여과되는 것이 좋다. 배터리 충전회로(295)는 재충전 배터리의 충전량에 따라 충전전류와 전압을 조정한다.

도 22에는 신호조정기의 블록도가 도시되어 있다. 센서의 신호값은 매우 낮으며 주변소음에 노출되어 있다. 증폭에 앞서 낮은 신호를 RC 필터인 저역통과필터(LPF1)로 여과하는 것이 바람직하다. 그렇지 않으면, 신호와 잡음이 둘다 증폭되어, 신호를 잡음과 구분할 수 없다.

여과된 신호를 약 10의 이득으로 증폭하는 것이 바람직하다. 낮은 신호값에서 증폭이득이 크면 신호가 열화될 우려가 있고 잡음에서 신호를 복구할 수 없다. 증폭된 신호를 종래의 RC 필터(LPF2)로 여과하여 잡음을 더 낮춘다.

증폭기2(285)의 이차증폭으로서, 100의 증폭이득이 제어장치내의 A/D 컨버터의 충분한 동적범위를 제공하는데 연계되고, LPF3(286) 역시 잡음을 낮추는데 이용된다.

전술한 증폭기들의 전체 증폭이득은 10이 100배로 증폭되어 1000이 되어야 하지만, 총 1000의 이득은 실제로는 얻을 수 없다. 이는 연산증폭기, 저항기, 커패시터와 같은 장치들이 자체 에러를 갖고있기 때문이다. 이런 이득 불일치를 보상하려면, 증폭조정회로(287)에서 가변저항기를 조정해야만 한다. 센서의 초기 입력신호를 이용해 전체 증폭이득을 조정할 수 있다. 바람직하게, 전압서지로부터 손상을 방지하려면 서지필터(288)를 추가한다.

도 23의 블록도와 같이, MCU(microprocessor control unit)(270)은 GPS 수신기(260), 무선통신장치(214), 신호조정기(204), 부저/기록음성부(271), 메모리(272), 디스플레이(273), 키입력부(274), 자동주사기구(275), 리셋스위치(276)의 모든 부분을 제어한다. MCU는 크리스탈(277)에 의해 결정될 수 있는 지정된 속도로 동작한다. MCU(270)는 자동경보시스템의 동작에 필요한 데이터의 저장검색을 위해 메모리에 접속할 수 있다. 사용자는 리셋스위치(276)를 작동시켜 MCU(270)를 초기화할 수 있다. 리셋스위치(276)는 마치 시스템을 끈다음 다시 키는 것처럼 전체 시스템과 함께 MCU(270)를 초기상태로 되돌린다. MCU는 자동경보시스템의 정보를 LCD(273)에 표시한다. 사용자들은 사전에 할당된 키입력부(274)를 눌러 MCU(270)에 명령을 내릴 수 있고, 키입력부는 전압값으로 검출되는 것이 바람직하다.

위치코드를 갖고 있는 GPS 위성(261)으로부터의 신호들은 먼저 중심주파수 1575.42㎒와 대역폭 20㎒의 BPF(Band Path Filter)(260a)에 의해 여과되는바, 상기 대역폭은 GPS의 정상적인 주파수대역이다. 위성(261)의 신호는 코드화된 데이터 형태로 수신되므로, GPS 제어모듈(260b)에서 해독되어야 한다. 해독된 X/Y/Z 방향의 좌표데이터들은 RS232C 직렬통신으로 MCU(270)에 전송된다.

신호조정기(204)의 아날로그 신호는 A/D 컨버터를 내장하는 MCU(270)에 의해 디지털신호로 변환된다. 디지털신호는 환자상태를 감시하도록 소정 임계치와 비교하는데 이용된다.

알람부저(271)를 작동시키기 위한 MCU(270)의 출력신호는 전류구동기(271a)를 통과하여 소리크기를 제어한다. 경고음과 함께, 위험상태가 감지되면, MCU(270)은 자동주사기(275)에 활성신호를 보낸다.

경보가 울리면, 기록되고 입력된 정보는 물론 환자의 위치좌표들이 통신장치(214)에 의해 소정 수신처로 전송된다. 자동경보시스템에는 무선 통신장치(214)가 바람직하다.

이상 삼투압 변화가 혈중 애널라이트 값의 변화를 반영하는 하이드로겔 바이오센서의 관점에서 본 발명의 건강경보시스템을 설명했지만, 이 건강경보시스템은 완전히 다른 형태의 바이오센서, 예컨대 심박수, 혈액응고요소, 기타 다른 원하는 건강결정인자를 검출하는 센서, 또는 혈중 애널라이트값을 결정하는데 삼투압 이외의 다른 측정법을 이용하거나 당뇨환자와 무관한 혈중 애널라이트를 측정하는 센서를 대신 사용할 수도 있다. 환자와 관련된 관계자에 대한 경보 전달, 그리고 긴급사태시 관계자에 대한 환자 위치정보의 제공은 심각한 상태로 고통을 겪으면서도 여행, 하이킹, 낚시 등을 즐기는 환자에게 유익할 것이다.

당업자라면 자동 전화통보시스템과 바이오센서를 조합하여 건강을 증진시키는데 상당히 유리한 점을 제공할 수 있을 것이다. 생리적으로 위험을 초래할 수 있는 상태를 환자에게 경고할 뿐만 아니라, 상황이 소정 임계치를 넘으면 환자의 새로운 위치정보를 치료사에게 통보한다. 따라서, 예컨대, 당뇨환자가 저혈증 쇼크를 겪으면, 치료사(또는 환자의 친척)가 적절한 의학적 조치를 취할 수 있다. 이런 시스템은 홀로 살거나 이동이 제한된 사람들에게 특히 유리하다. GPS 장치를 포함할 경우 여행자에게 특히 좋은데, 경보를 받은 치료사가 환자의 위치에 관한 정보를 수신하기 때문이다.

이상 한가지 이상의 실시예를 참조하여 본 발명을 설명했지만, 당업자라면 본 발명이 이에 제한되지 않음을 분명히 알 수 있을 것이다. 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구범위에 의해서만 정해져야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

체액중의 애널라이트 분자농도를 측정하기 위한 바이오센서에 있어서:

생리상태에서 대전된 펜던트 모이어티를 갖는 중합체 하이드로겔;

하이드로겔에 고정되고 자유 애널라이트와 결합될 수 있는 애널라이트 결합분자;

하이드로겔에 고정된 애널라이트 분자; 및

하이드로겔의 삼투압을 측정하기 위한 압력검출수단;을 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 하이드로겔과 테스트중인 유체 사이에 접촉되고, 자유 애널라이트 분자들이 유체로부터 하이드로겔로 확산되게 하는 하나 이상의 투과영역을 갖는 단단한 인클로저내부에 하이드로겔이 배치되는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 압력검출수단이 하이드로겔과 접촉되게 인클로저 내에 배치된 격막과, 격막의 압력을 측정하도록 격막에 기능적으로 연결된 압력변환기를 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 4.

제1항에 있어서, 하이드로겔의 압력변화를 반영하는 데이터신호를 보고하기 위해 상기 압력검출수단과 기능적으로 연계된 보고수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 5.

제2항에 있어서, 상기 투과영역이 단단한 인클로저의 개방단부에 있고, 상기 개방단부는 자유 애널라이트 분자들이 하이드로겔로 확산되게 하는 반투과막으로 밀봉되는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 6.

제4항에 있어서, 상기 인클로저가 헤파린 및 폴리에틸렌 글리콜과 접합되는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 7.

제4항에 있어서, 상기 인클로저가 반투과막과 이 반투과막상의 생분해성 중합체로 코팅되는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 8.

제1항에 있어서, 상기 애널라이트 결합분자가 항체, 효소, 격막수용체, 키나제, 단백질 A, 폴리 U, 폴리 A, 폴리 리신, 트리아진 염료, 누클레오시드, 붕산, 티올, 헤파린, 다당류, 쿠마시 블루(coomassie blue), 아주르 A, 금속-결합 펩티드, 단백질, 킬레이트제로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 고정된 애널라이트가, 항원, 효소 보조인자, 효소 기질, 효소 억제제, IGG, 당, 탄수화물, 핵산, 누클레오티드, 누클레오시드, 시스테인, 아르기닌, 리신, 프로타민, 헤파린, 염료, 금속이온으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 대전된 펜던트기들이 자유 애널라이트 분자의 농도변화에 대응하여 팽창하는 하이드로겔의 양을 최적화하도록 선택된 밀도에 있는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 11.

제1항에 있어서, 상기 고정된 애널라이트 분자들과 고정된 애널라이트 결합분자들이 각각 자유 애널라이트 분자의 농도변화에 대응하여 팽창하는 하이드로겔의 양을 최적화하도록 선택된 밀도에 있는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 12.

제3항에 있어서, 상기 압력변환기가 강전변환기, 강전저항 변환기 및 용량변환기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 13.

제4항에 있어서, 상기 보고수단의 데이터신호를 수신하도록 연결된 컴퓨터 수단을 더 포함하고, 상기 컴퓨터 수단은 데이터신호를 교정곡선과 비교하여 체액내의 자유 애널라이트의 농도를 계산하고 자유 애널라이트 농도를 나타내는 출력신호를 생성하도록 구성된 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 14.

제4항에 있어서, 상기 보고수단이 배터리 작동식 텔레미터이고, 데이터신호를 수신하도록 환자에서 떨어진 장소에 위치하는 수신수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 15.

제14항에 있어서, 데이터신호를 교정곡선과 비교하여 체액내의 자유 애널라이트의 농도를 계산하고 이 애널라이트 농도를 나타내는 출력신호를 생성하도록 상기 수신수단에 기능적으로 연결된 컴퓨터 수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 16.

제14항에 있어서, 상기 컴퓨터수단이 검출된 애널라이트 농도를 소정 안전범위와 비교하고 검출된 애널라이트 농도가 안전범위를 벗어나면 경보신호를 생성하도록 구성된 것을 특징으로 하는 바이오센서.

청구항 17.

용액내의 자유 애널라이트 농도를 결정하는 방법에 있어서:

펜던트 대전된 모이어티, 애널라이트 분자 및 공유고정된 애널라이트-특정결합분자를 구비하는 하이드로겔을 제공하는 단계;

테스트 유체와 하이드로겔을 접촉시킬 수 있으면서 자유 애널라이트가 하이드레겔로 확산될 수 있도록 구성된 하나 이상의 투과부를 갖는 단단한 구조물내에 하이드로겔을 넣는 단계;

자유 애널라이트 농도가 알려진 일련의 교정 용액들과 하이드로겔을 순차적으로 접촉시키는 단계;

애널라이트 농도에 대한 삼투압 교정곡선을 생성하도록 교정용액 각각에 대해 하이드로겔의 삼투압을 측정하는 단계;

최종 삼투압을 측정하는 단계; 및

최종 삼투압을 교정곡선과 비교하여 테스트 유체의 애널라이트 농도를 결정하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 상기 삼투압 측정단계가 인클로저 내부에 하이드로겔과 접촉되게 압력감지수단을 배치하여 하이드로겔의 삼투압을 측정하고 이를 반영하는 데이터신호를 생성하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 상기 압력감지수단이 하이드로겔과 접촉되게 인클로저 내부에 배치된 격막과, 이 격막의 압력을 측정하도록 격막에 기능적으로 연결된 압력변환기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20.

생리적으로 좋지 않은 환자의 상태를 원격지의 관계자에게 경보하는 건강경보시스템에 있어서:

환자의 생리표시기의 변화를 감지하도록 배치된 바이오센서;

바이오센서에 의해 감지된 선택된 해로운 변화들에 응답하여 알람신호를 생성하도록 바이오센서에 기능적으로 연결된 경보수단;

상기 알람신호를 원격지로 전송하기 위한 송신수단; 및

상기 알람신호를 수신하고 원격지의 관계자에게 통보해주는 원격수신수단;을 포함하는 것을 특징으로 하는 건강경보시스템.

청구항 21.

제20항에 있어서, 상기 송신수단은 전화기와 기타 휴대용 무선통신장치를 다이얼하기 위한 다이얼러를 포함하고, 송신기로부터의 신호를 수신하는 수신기를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 건강경보시스템.

청구항 22.

제20항에 있어서, 원격 수신기로 상기 알람신호 외에 환자의 위치를 나타내는 위치신호를 전송하기 위해 상기 송신수단에 기능적으로 연결된 GPS 장치를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 건강경보시스템.

청구항 23.

제21항에 있어서, 바이오센서의 경보에 응답해 환자에게 적당한 치료제를 자동으로 주사하여 혈중 애널라이트 값을 소정 변수범위로 되돌리기 위한 주사수단을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 건강경보시스템.

청구항 24.

제21항에 있어서, 상기 바이오센서는 선택된 애널라이트의 농도변화에 응답해 삼투압 변화를 겪는 하이드로겔이 들어 있는 이식형 장치인 것을 특징으로 하는 건강경보시스템.

청구항 25.

제24항에 있어서, 상기 바이오센서의 하이드로겔이 선택된 애널라이트의 농도변화에 응답해 자동적으로 약품을 방출할 수 있는 것을 특징으로 하는 건강경보시스템.

청구항 26.

제20항에 있어서, 상기 바이오센서가 포도당 센서인 것을 특징으로 하는 건강경보시스템.

청구항 27.

제20항에 있어서, 상기 바이오센서가 심박센서인 것을 특징으로 하는 건강경보시스템.

청구항 28.

유체내의 애널라이트의 자유분자 농도를 측정하는 센서에 있어서:

개방단부와 밀폐단부를 갖고, 개방단부는 반투과막으로 덮여 있는 단단한 인클로저;

상기 반투과막과 밀폐단부 사이에서 인클로저 내부에 위치한 격막;

생리적 pH에서 대전된 펜던트 모이어티들을 갖고, 반투과막과 격막 사이에 위치하여 격막에 압력변화가 가해지면 삼투압 변화가 수반되는 하이드로겔;

하이드로겔 내부에 고정된 애널라이트 결합분자들;

하이드로겔 내부에 고정된 애널라이트 분자들; 및

격막에 기능적으로 연계된 압력변환기;를 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 29.

제28항에 있어서, 상기 압력변환기에 기능적으로 연계된 배터리 작동식 텔레미터를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 30.

유체내의 애널라이트의 분자농도를 측정하기 위해 바이오센서를 이용하는 방법에 있어서:

밀폐단부, 반투과막으로 덮여 있는 개방단부, 및 상기 반투과막과 밀폐단부 사이에 위치하여 압력변화를 받으면 하이드로겔의 삼투압 변화가 수반되도록 하는 격막을 갖는 단단한 생체적합성 인클로저; 생리적 pH에서 대전된 펜던트 모이어티들을 갖고 반투과막과 격막 사이에 위치하여 격막에 압력변화가 가해지면 삼투압 변화가 수반되는 하이드로겔; 하이드로겔 내부에 고정된 애널라이트 결합분자들; 하이드로겔 내부에 고정된 애널라이트 분자들; 및 격막에 기능적으로 연계되어 격막에 가해진 삼투압을 감지하고 이를 반영하는 데이터신호를 제공하는 압력변환기를 포함하는 바이오센서

를 제공하는 제1 단계;

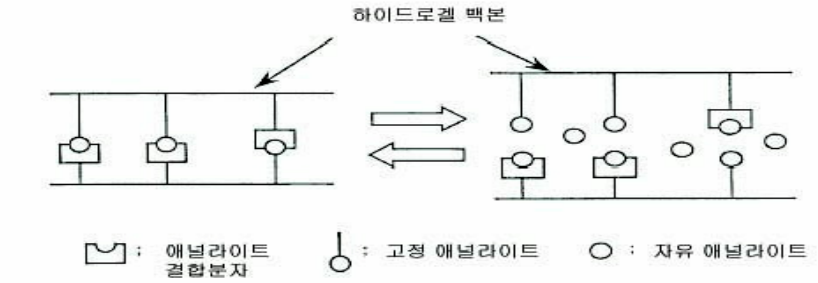
데이터신호를 수신하도록 연결되어 데이터신호를 자유 애널라이트 분자의 농도에 대한 소정의 삼투압 고정곡선과 비교하고 농도값을 출력하는 컴퓨터 수단을 제공하는 제2 단계;

바이오센서를 유체에 집어넣고 자유 애널라이트 분자들이 하이드로겔 내부의 평형상태로 확산되기에 충분한 시간을 주는 제3 단계; 및

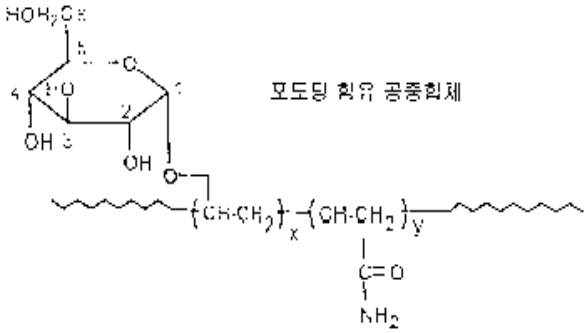
상기 컴퓨터수단에 의해 출력된 농도값을 판독하는 제4 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

도면

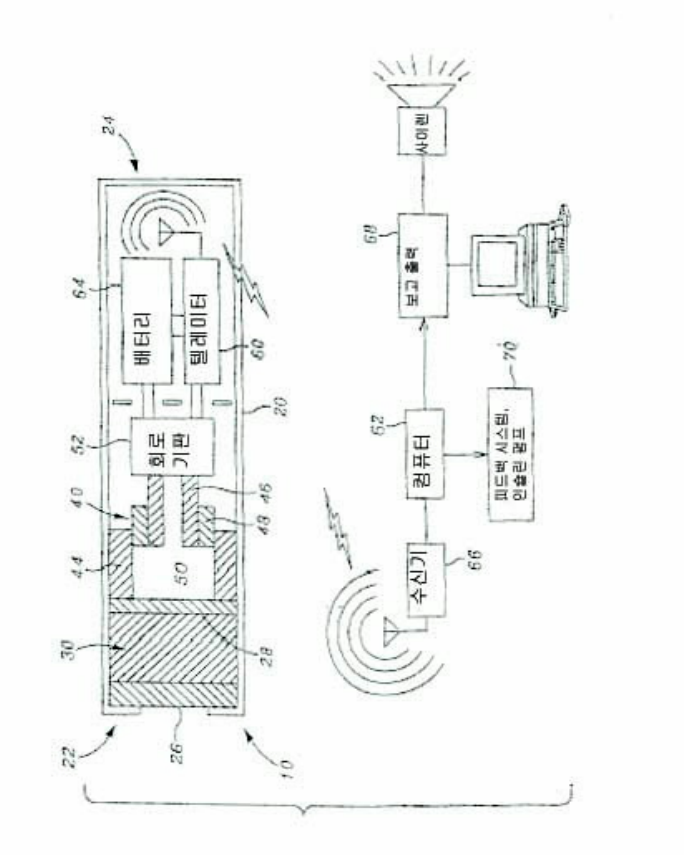
도면 1



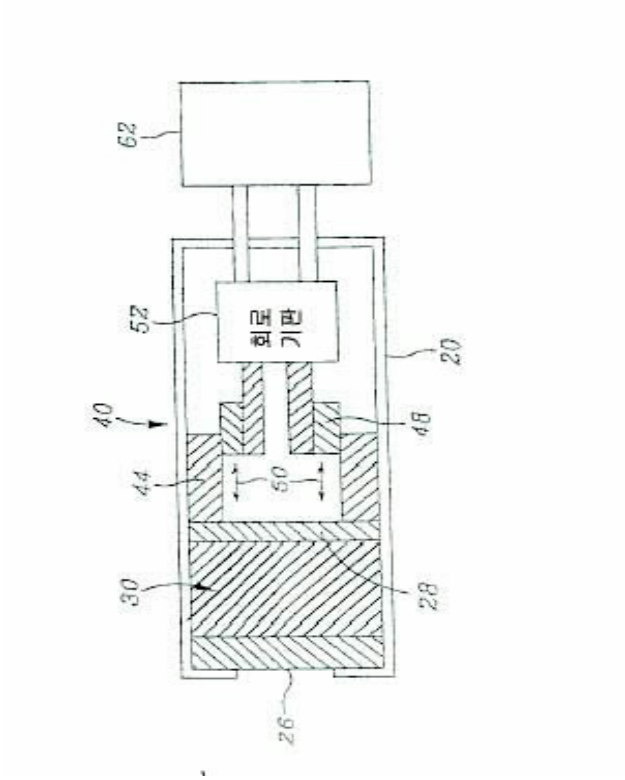
도면 2



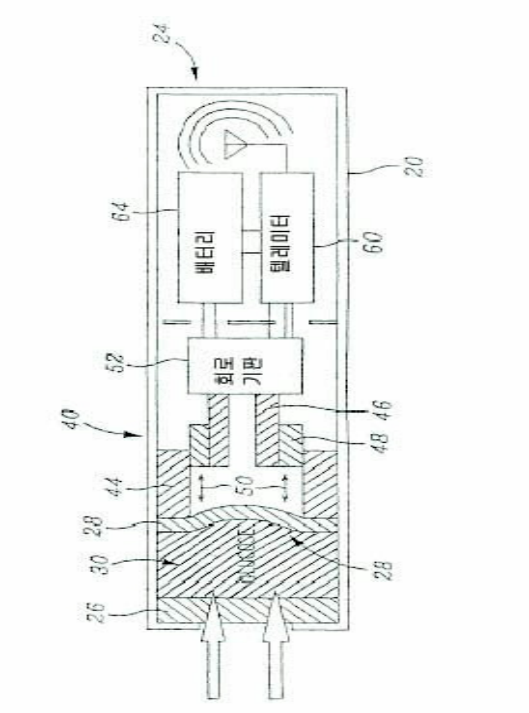
도면 3


24
64
베터리
텔레미터
60
20
52
회로 기판
40
46
48
44
50
30
28
22
26
10
사이렌
68
보고 출력
70
52
컴퓨터
피드백 시스템, 인출리 릴프
수신기
66

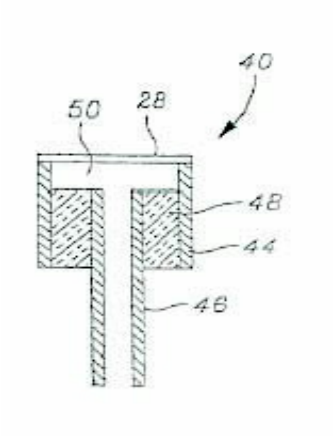
도면 4



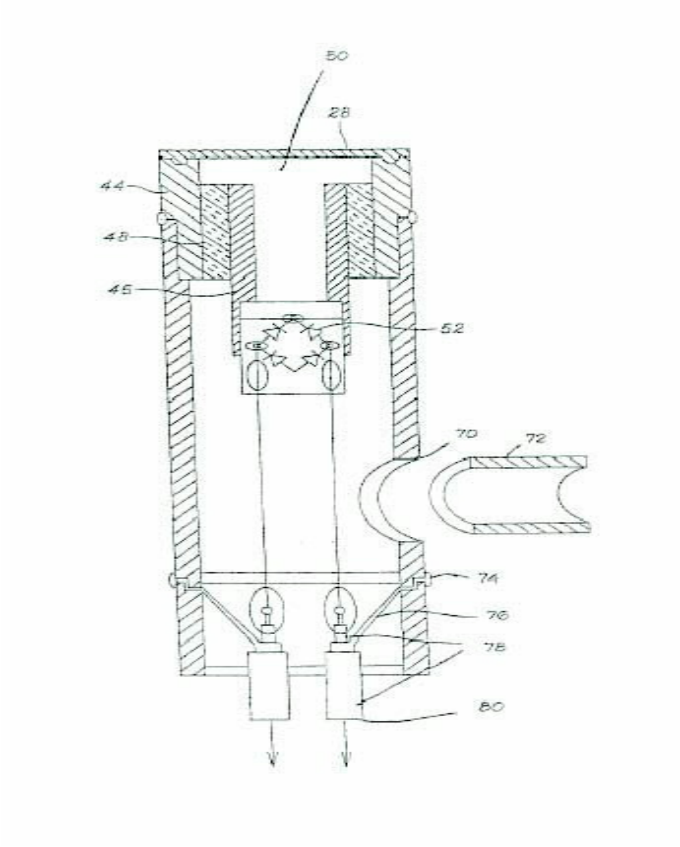
도면 5


24
20
64
베터리
텔레미터
60
52
회로 기판
46
48
40
44
50
28
30
28
26

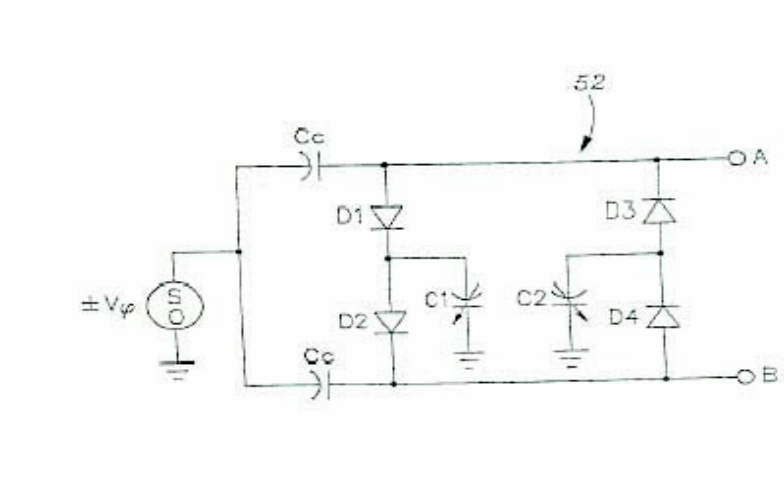
도면 6


40
50
28
48
44
46

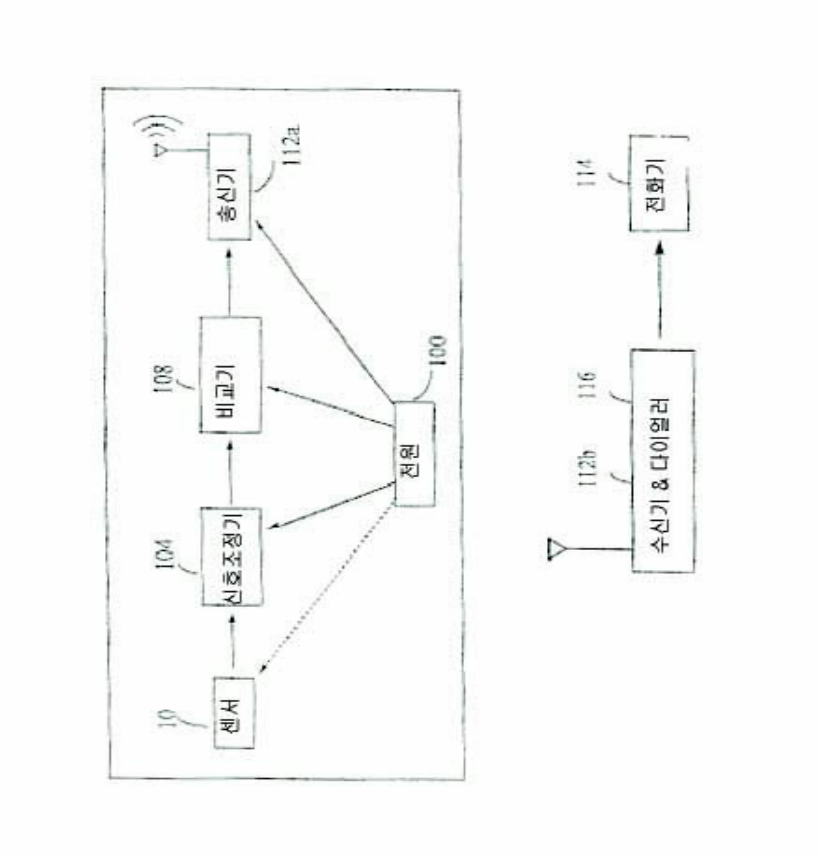
도면 7



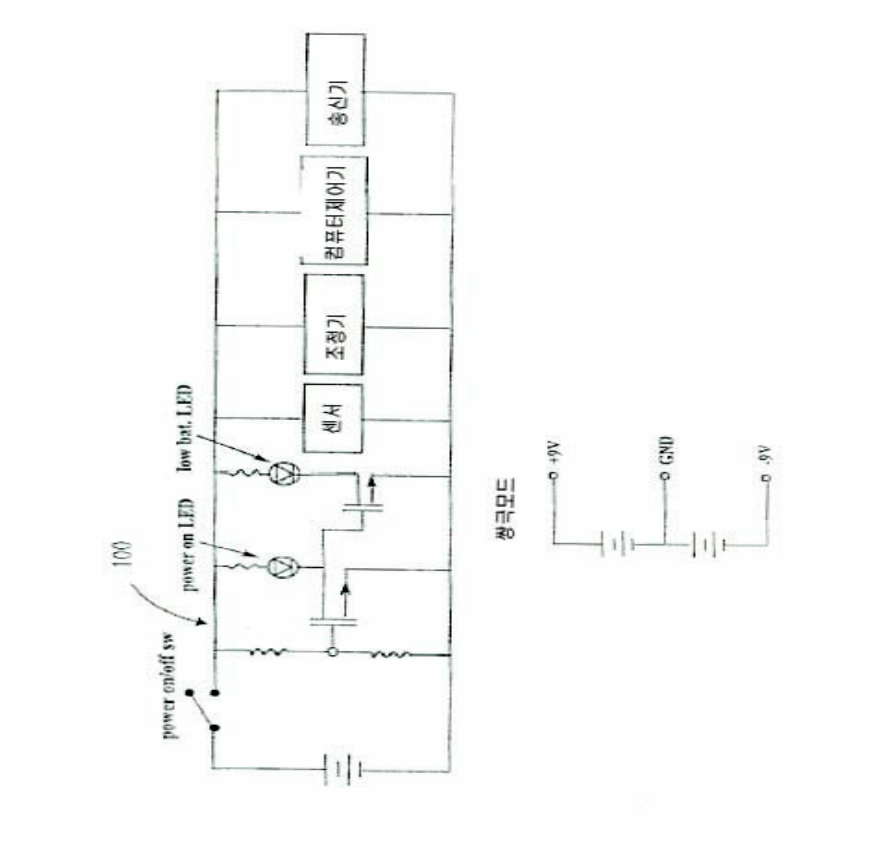
도면 8



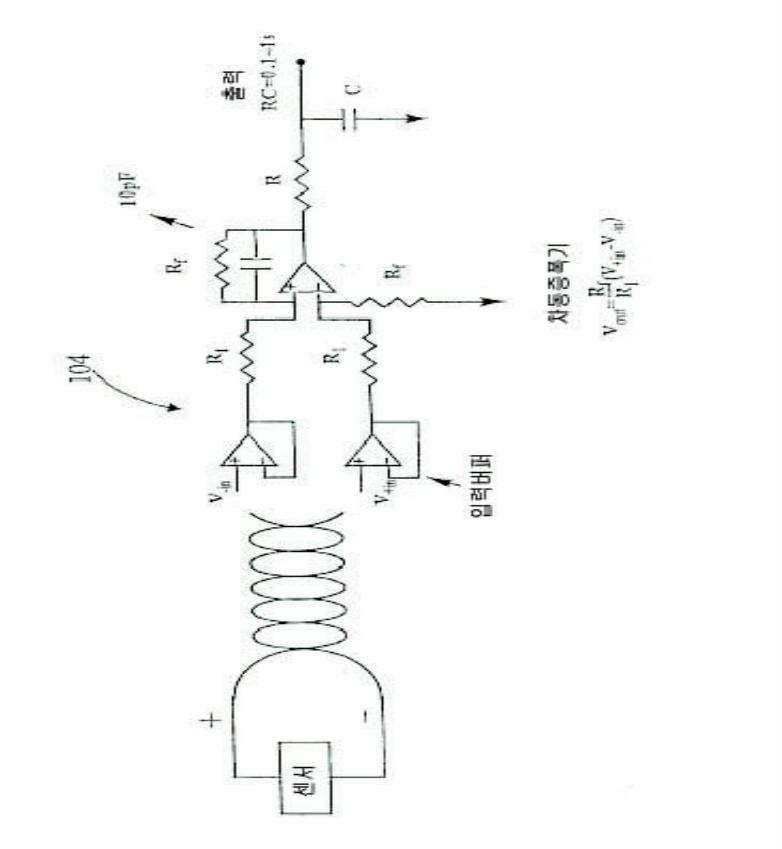
도면 9


112a
송신기
108
비교기
100
전원
104
신호조정기
10
센서
114
전화기
116
112b
수신기 & 다이얼러

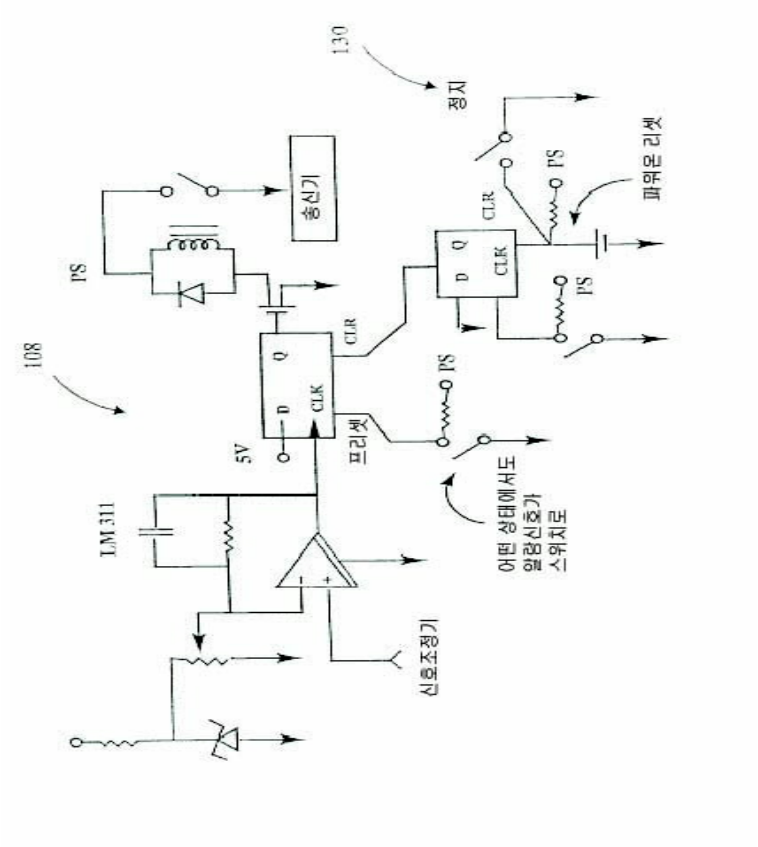
도면 10


송신기
컴퓨터제어기
조정기
센서
low bat. LED
power on LED
100
power on/off sw
병극모드
+9V
GND
-9V

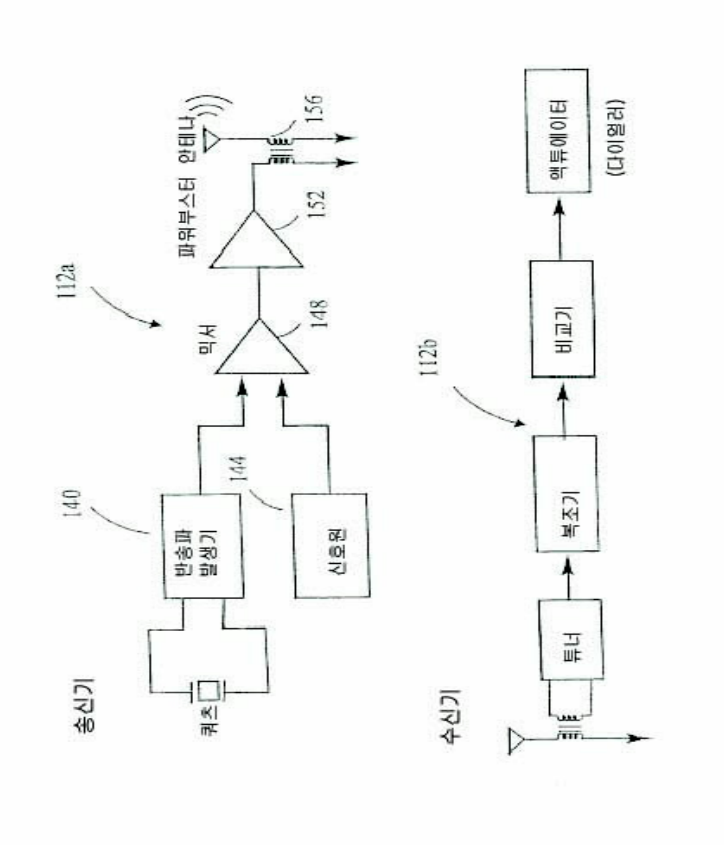
도면 11


출력
RC=0.1~1s
C
10pF
R
R_f
R_f
R_1
R_1
104
V_{-in}
V_{+in}
입력버퍼
차동증폭기
$V_{out}=\frac{R_f}{R_1}(V_{+in}-V_{-in})$
+
-
센서

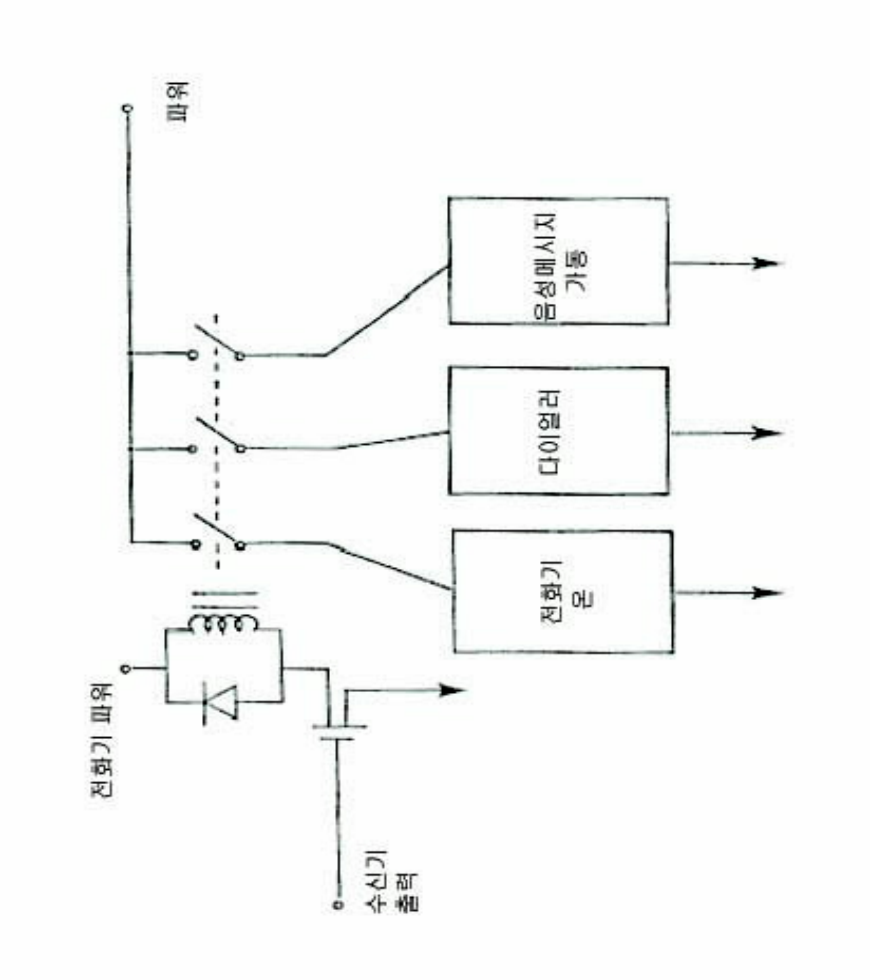
도면 12


130
정지
PS
파워온 리셋
CLR
Q
D
CLK
PS
PS
송신기
108
CLR
Q
D
CLK
PS
5V
프리셋
LM 311
어떤 상태에서도
알람신호가
스위치로
신호조정기

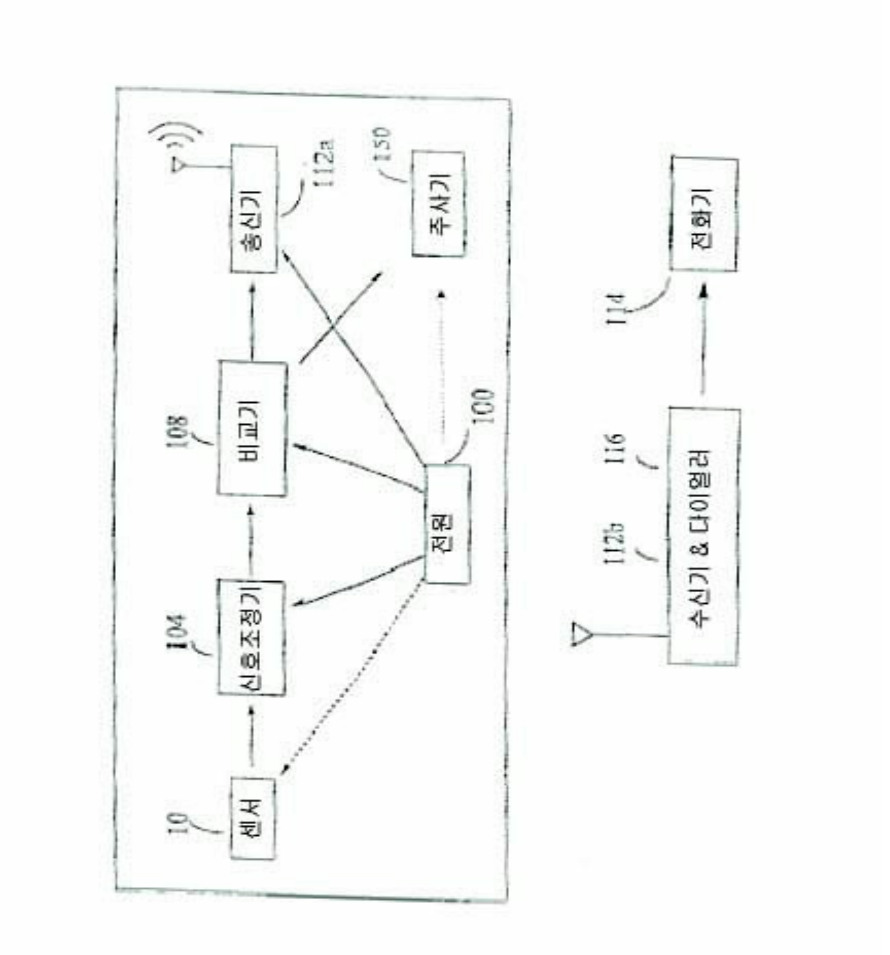
도면 13


송신기
112a
140
반송파 발생기
144
신호원
믹서
148
파워부스터
152
안테나
156
쿼츠
수신기
112b
튜너
복조기
비교기
액튜에이터
(다이얼러)

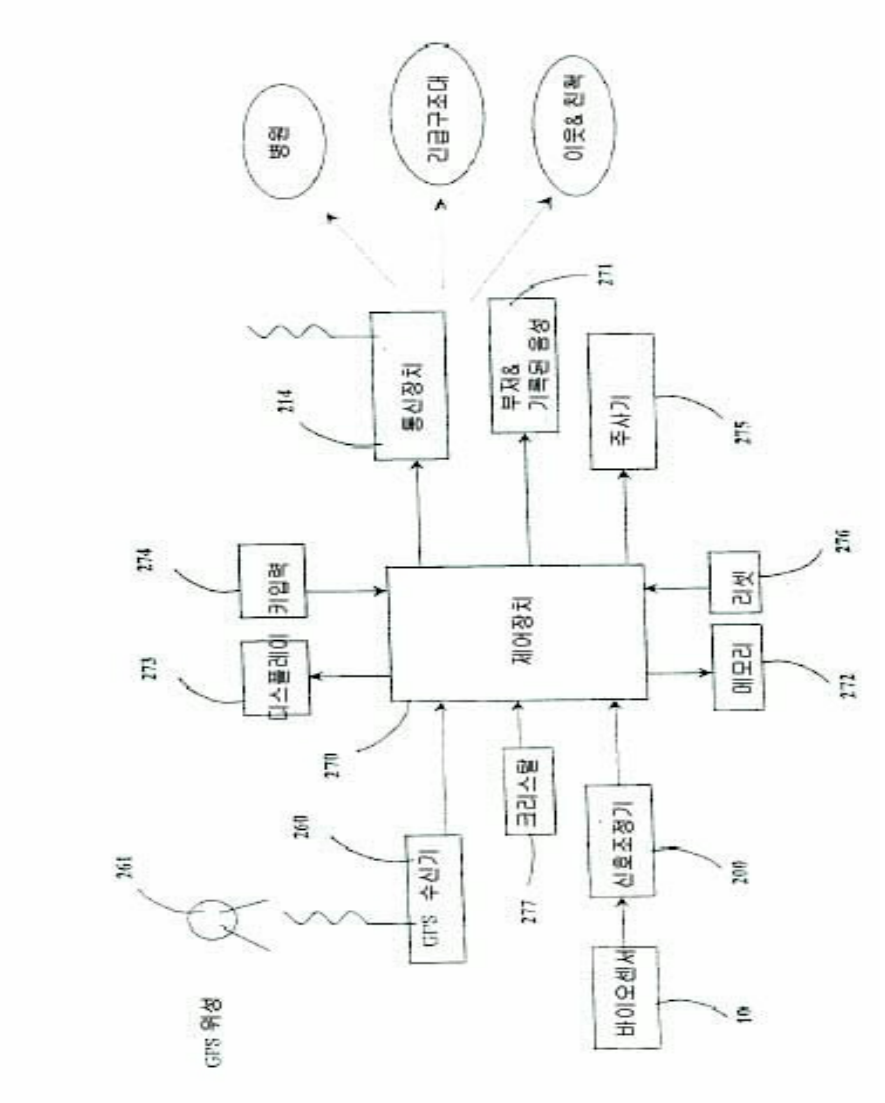
도면 14



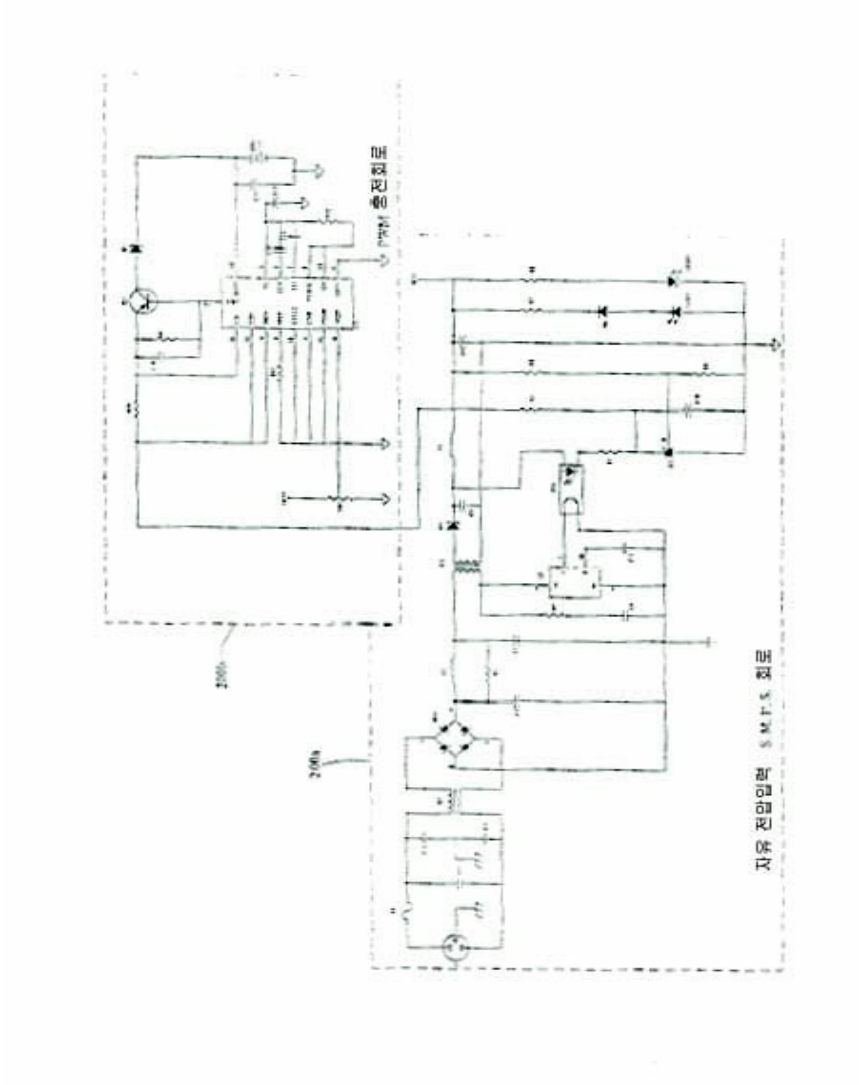
도면 15


센서
10
신호조정기
104
비교기
108
송신기
112a
전원
100
주사기
150
수신기 & 다이얼러
112b
116
전화기
114

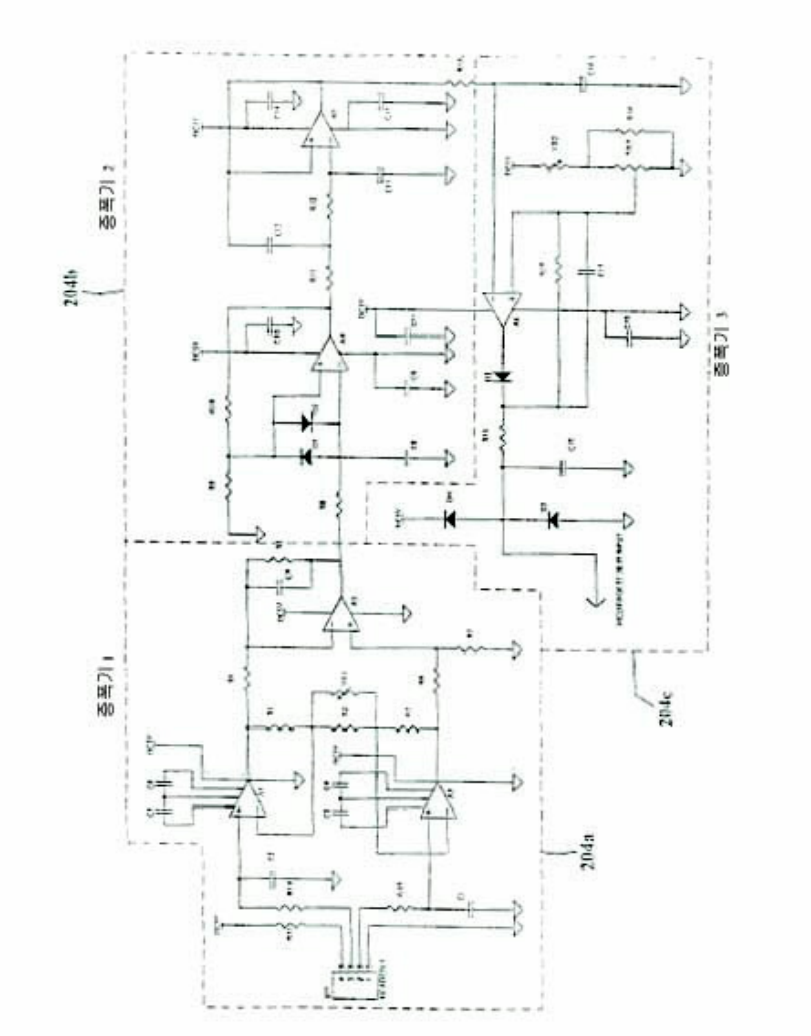
도면 16


병원
긴급구조대
이웃&친척
통신장치
214
무전&
기록및음성
271
주사기
275
카입력
274
디스플레이
273
제어장치
270
리셋
276
메모리
272
크리스탈
277
신호조정기
200
바이오센서
10
GPS 수신기
260
GPS 위성
261

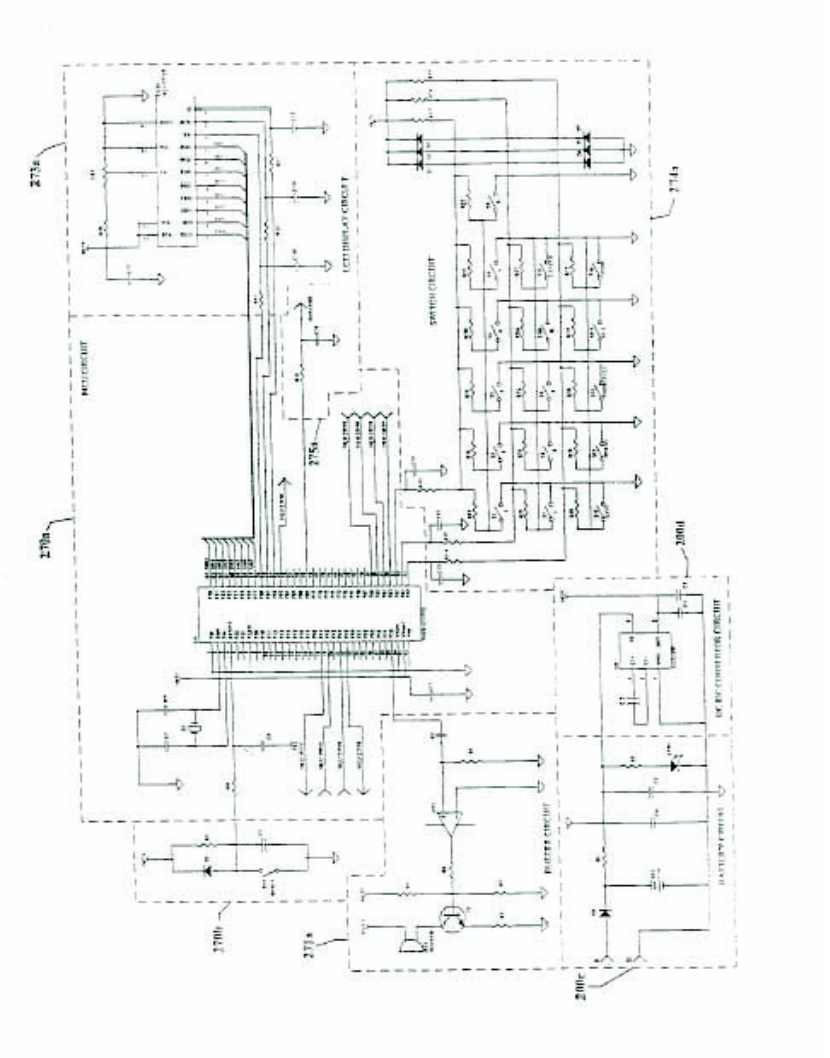
도면 17



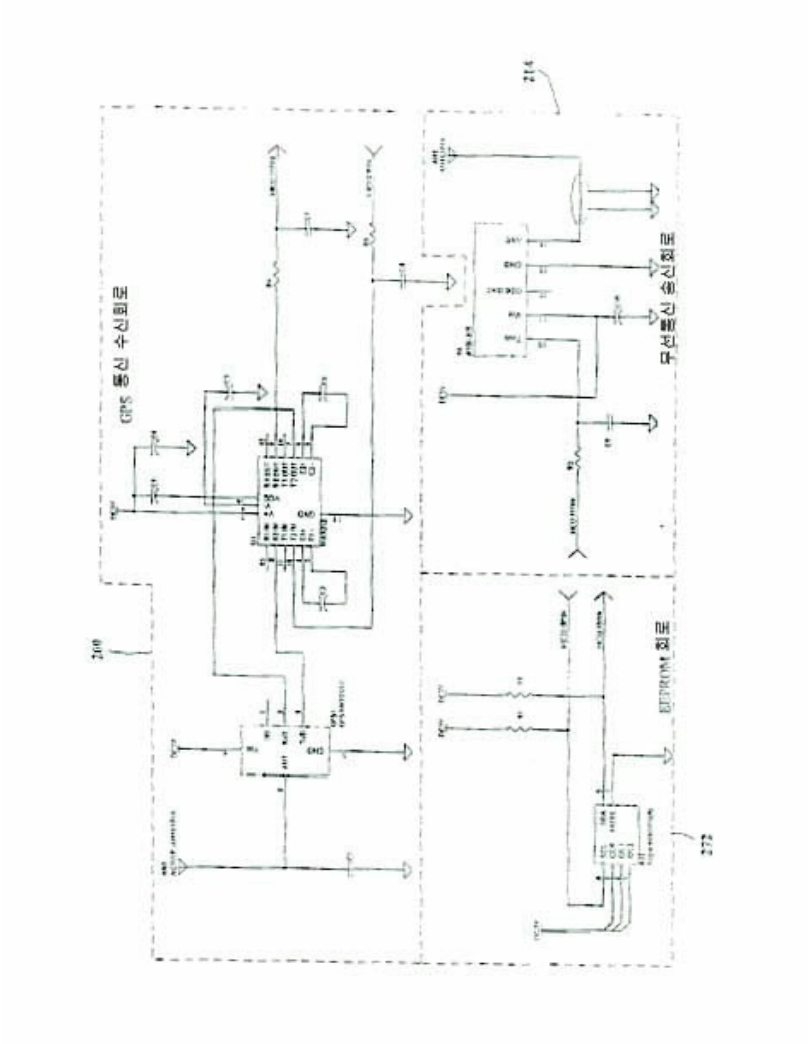
도면 18



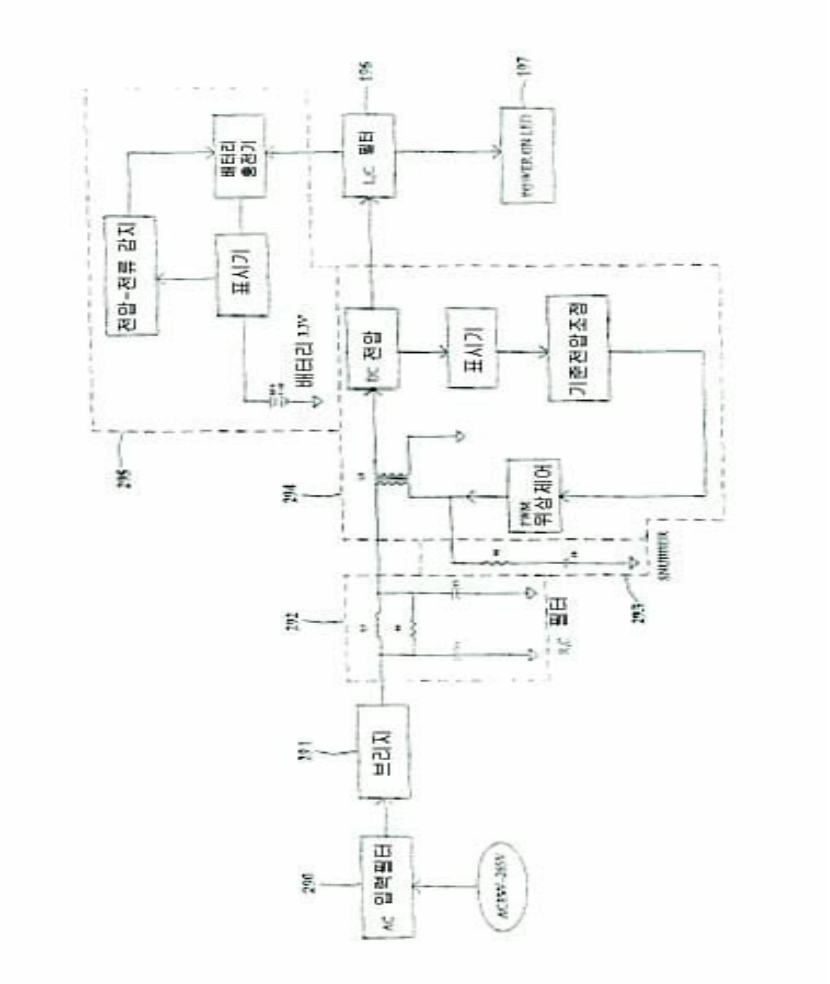
도면 19



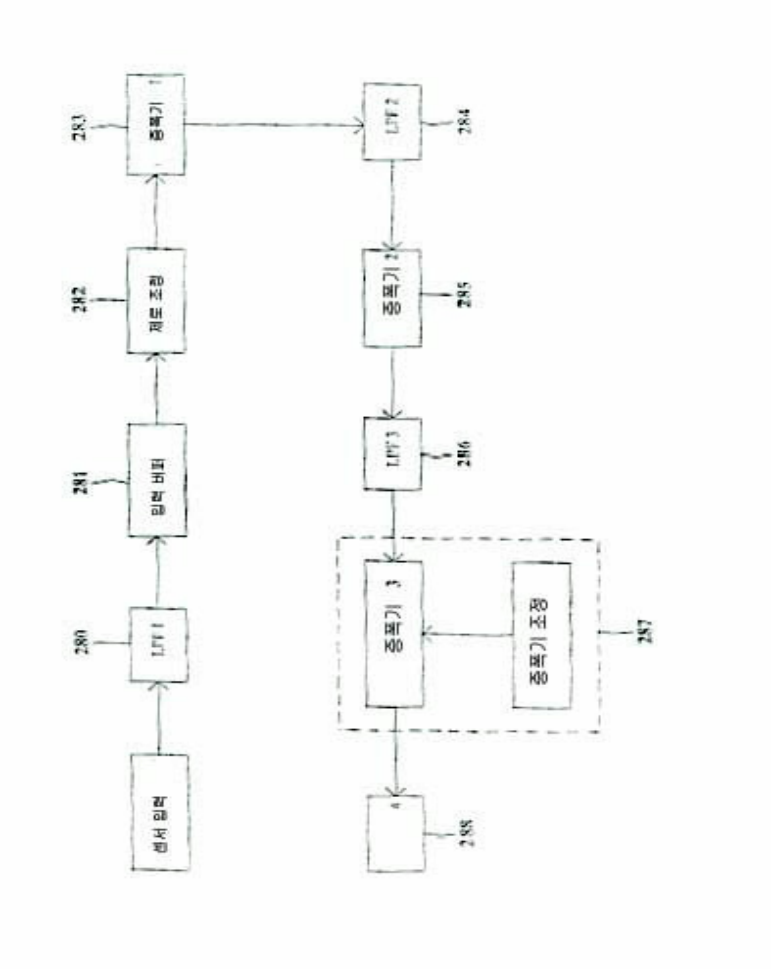
도면 20



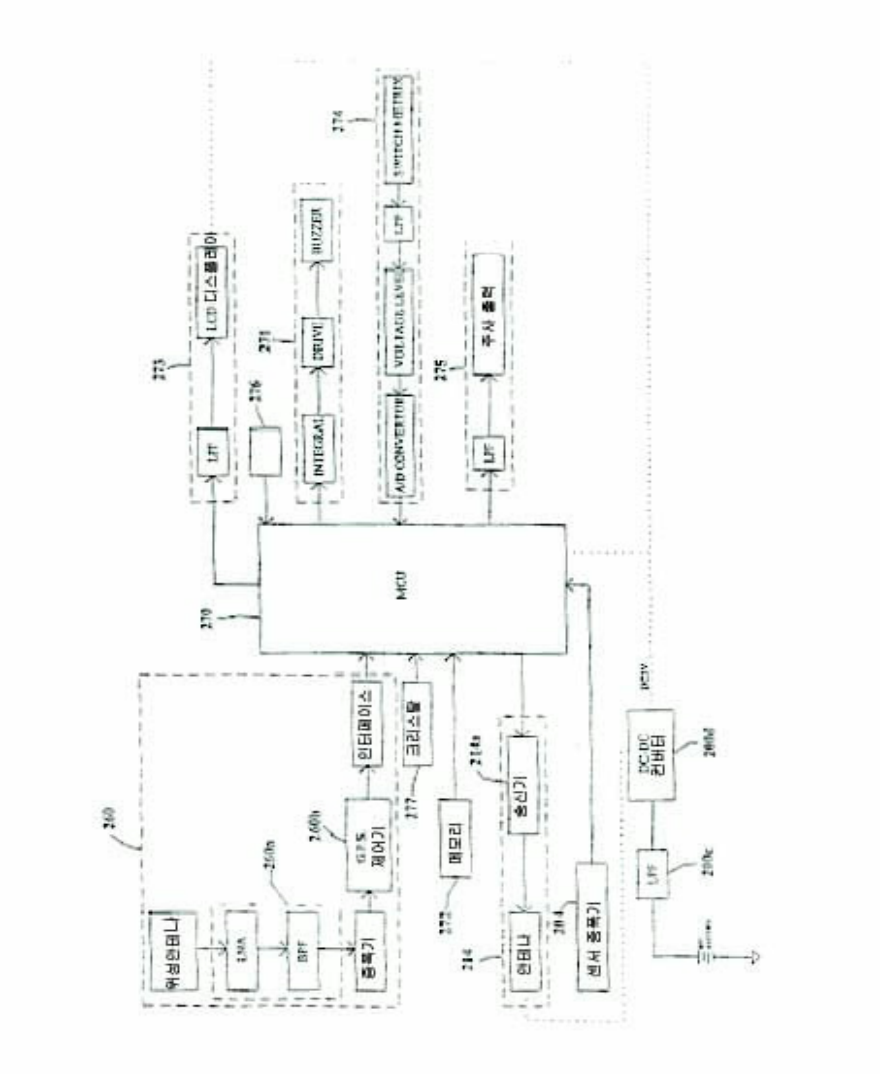
도면 21


196
197
배터리 충전기
LC 필터
전압-전류 감지
표시기
배터리 137
DC 전압
표시기
기준전압조정
PWM 위상제어
필터
브리지
AC 입력필터

도면 22


283
종폭기 1
LPF 2
284
282
제트 조정
종폭기 2
285
281
입력 버퍼
LPF 3
286
280
LPF 1
종폭기 3
종폭기 조정
287
센서 입력
288

도면 23


LCD 디스플레이
LPF
BUZZER
DRIVE
INTEGRAL
SWITCH MATRIX
LPF
VOLTAGE LEVEL
A/D CONVERTER
주사 출력
LPF
MCU
인터페이스
크리스탈
메모리
송신기
전원 공급기
DC/DC 컨버터
LPF
음성마이크
LNA
BPF
증폭기
제어기

专利名称(译)	水凝胶生物传感器和使用它的健康警告系统		
公开(公告)号	KR1020030031895A	公开(公告)日	2003-04-23
申请号	KR1020027014098	申请日	2001-04-20
[标]申请(专利权)人(译)	中号BIOTECH		
申请(专利权)人(译)	该死的生物技术，激光炮的鼻子		
当前申请(专利权)人(译)	该死的生物技术，激光炮的鼻子		
[标]发明人	HAN IN SUK 한인석 MAGDA JULES JOHN LEW SEOK 류석 JEAN YOUNG SAN		
发明人	한인석 마그다줄레존 류석 진영산		
IPC分类号	G01N33/543 G01N33/483 G01N33/487 G01N33/66 G01N33/53 A61B5/145 G01N13/04 G01N1/02 A61B5/00		
CPC分类号	G01N33/54373 G01N33/5302 G01N33/66 G01N13/04 A61B5/14865 G01N2001/021 A61B5/14532 G01N33/48792		
优先权	60/199057 2000-04-22 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

生物传感器10在硬的生物相容性外壳20中具有水凝胶30。水凝胶30具有固定的分析物结合分子（ABM）和固定的分析物。固定肛门光是便于自由肛门光的结合，水凝胶30是交联的改变的数目的组合，这在有限的空间中的凝胶的比例为游离肛门光浓度二氢膨胀系数（并且因此，渗透压），诸如用于反弹道导弹的变化。当通过压力传感器40测量水凝胶的压力变化时，生物传感器10可以精确地测量游离沸石分子的浓度，而没有传统生物传感器中缺氧和干扰的问题。与压力换能器40功能相关联的电池64操作遥测60将无线数据信号发送到接收器66，接收器66包括功能上耦合到计算机62的警报系统。此外，警报系统可以使用这些传感器自动通知分析值超出预定参数的患者，并自动注射药物以治疗不良状况。 3