



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0117711
(43) 공개일자 2015년10월20일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2006.01) A61B 5/16 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61B 5/0084 (2013.01)
A61B 5/168 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7027017(분할)
(22) 출원일자(국제) 2004년09월10일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2014-7029882
원출원일자(국제) 2004년09월10일
심사청구일자 2014년11월24일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/029462
(87) 국제공개번호 WO 2005/025413
국제공개일자 2005년03월24일</p> <p>(30) 우선권주장
60/501,847 2003년09월11일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
테라노스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아주 94304, 팔로 알토, 페이지 밀
로드 1701</p> <p>(72) 발명자
홈즈 엘리자베스 에이.
미국 캘리포니아주 94301 팔로 알토 #118 채닝 애
비뉴 325
로이 샤우낙
미국 캘리포니아주 94403 샌 마테오 #106 글렌도
라 애비뉴 3222
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

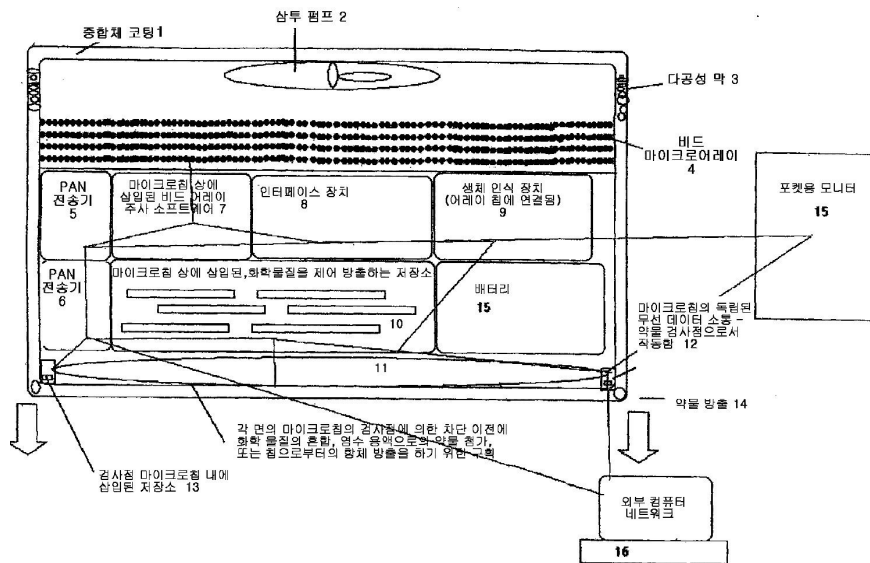
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **피분석물의 모니터링 및 약물 전달을 위한 의료 기기**

(57) 요약

본 발명은 질병 마커 생물 피분석물과 상호작용할 수 있는 생활성제를 포함하는 마이크로어레이; 1종 이상의 치료제를 포함하고 의료 기기로부터 상기 치료제(들)를 방출할 수 있는 저장소; 질병 마커 생물 피분석물과 생활성제 사이의 상호작용의 물리적 파라미터 데이터를 취득할 수 있는 마이크로어레이 스캐닝 장치, 상기 물리적 파라(뒷면에 계속)

대표도



미터 데이터와 피분석물 상호작용 프로파일을 비교할 수 있는 생체 인식 장치, 임의로 저장소로부터의 치료제의 방출을 제어할 수 있는 치료제 방출 장치, 상기 마이크로어레이 스캐닝 장치, 상기 생체 인식 장치 및 상기 치료제 방출 장치 사이의 정보전달을 촉진할 수 있는 인터페이스 장치를 포함하는 복수개의 마이크로칩; 및 의료 기기에 동력을 공급하는 에너지원을 포함하는 것인, 섭취가능하거나, 이식가능하거나 또는 착용가능한 의료 기기에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 체액 샘플을 수득할 수 있는 하나 이상의 미세바늘, 샘플이 흐르는 채널이며 하나 이상의 미세바늘과 유체 통신 상태에 있는 제1의 마이크로채널, 제1의 마이크로채널과 유체 통신 상태에 있고, 완충제가 흐르는 채널이며, 1종 이상의 생활성제를 갖는 마이크로어레이를 추가로 포함하는 제2의 마이크로채널, 생활성제와 체액 중의 피분석물 사이의 상호작용을 검출하는 마이크로어레이 스캐닝 장치, 및 인터페이스 장치를 포함하는, 체액 중의 피분석물을 검출할 수 있는 의료 기기에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61M 37/00 (2013.01)

G01N 33/53 (2013.01)

(72) 발명자

하워드 존

미국 캘리포니아주 95070 사라토가 코미나 예비뉴
20620

왕 쟡왕

미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 #3123 휘스만
로드 100엔.

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 질병 마커 생물 피분석물과 상호작용할 수 있는 생활성제를 포함하는 마이크로어레이;
- b) 1종 이상의 치료제를 포함하고 의료 기기로부터 상기 1종 이상의 치료제를 방출할 수 있는 하나 이상의 저장소;
- c) i) 질병 마커 생물 피분석물과 상기 생활성제 사이의 상호작용의 물리적 파라미터 데이터를 취득할 수 있는 마이크로어레이 스캐닝 장치(microarray scanning device);
- ii) 상기 물리적 파라미터 데이터와 피분석물 상호작용 프로파일을 비교할 수 있는 생체 인식 장치;
- iii) 상기 저장소로부터의 상기 치료제의 방출을 제어할 수 있는 치료제 방출 장치; 및
- iv) 상기 마이크로어레이 스캐닝 장치, 상기 생체 인식 장치 및 상기 치료제 방출 장치 사이의 정보전달을 촉진할 수 있는 인터페이스 장치;
- 를 포함하는 복수개의 마이크로칩;
- d) 의료 기기에 동력을 공급하는 에너지원을 포함하는 의료 기기.

청구항 2

- A) a) 질병 마커 생물 피분석물과 상호작용할 수 있는 생활성제를 포함하는 마이크로어레이;
- b) 1종 이상의 치료제를 포함하고 의료 기기로부터 상기 1종 이상의 치료제를 방출할 수 있는 하나 이상의 저장소;
- c) i) 질병 마커 생물 피분석물과 상기 생활성제 사이의 상호작용의 물리적 파라미터 데이터를 취득할 수 있는 마이크로어레이 스캐닝 장치;
- ii) 상기 물리적 파라미터 데이터와 피분석물 상호작용 프로파일을 비교할 수 있는 생체 인식 장치;
- iii) 상기 저장소로부터의 상기 치료제의 방출을 제어할 수 있는 치료제 방출 장치; 및
- iv) 상기 마이크로어레이 스캐닝 장치, 상기 생체 인식 장치 및 상기 치료제 방출 장치 사이의 정보전달을 촉진할 수 있는 인터페이스 장치
- 를 포함하는 복수개의 마이크로칩; 및
- d) 의료 기기에 동력을 공급하는 에너지원을 포함하는 의료 기기를 환자에게 투여하는 단계; 및
- B) 상기 의료 기기를 상기 환자로부터 제거하거나 상기 의료 기기가 상기 환자를 통과하도록 하는 단계를 포함하는, 환자의 질병을 진단 및 치료하는 방법.

청구항 3

- A) 채액 샘플을 취득할 수 있는 하나 이상의 미세바늘;
- B) 샘플이 흐르는 채널이며, 하나 이상의 미세바늘과 유체 통신 상태에 있는 제1의 마이크로채널;
- C) 제1의 마이크로채널과 유체 통신 상태에 있고, 완충제가 흐르는 채널이며, 1종 이상의 생활성제를 갖는 마이크로어레이를 추가로 포함하는 제2의 마이크로채널;
- D) 생활성제와 채액 중의 피분석물 사이의 상호작용을 검출하는 마이크로어레이 스캐닝 장치; 및

E) 상기 마이크로어레이 스캐닝 장치와 생체 인식 장치 사이의 정보전달을 촉진할 수 있는 인터페이스 장치를 포함하는, 체액 중의 피분석물을 검출할 수 있는 의료 기기.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 진단 및 약물 전달 분야에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 체액 피분석물의 수준을 모니터링하고 임의로 적절한 치료제를 방출할 수 있는 의료 기기 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 생물 고분자의 활성 또는 약물의 농도 수준을 검출할 수 있는 "현장 의료(point of care)" 기기에 대한 요구가 크고, 이는 이들 장치에 의해 환자가 실험실을 방문해야 할 필요성이 줄어들고, 이에 따라 시간 및 경비 모두를 절감할 수 있기 때문이다. 현대의 마이크로어레이 기술의 가장 가치있는 측면 중 하나는 질병을 야기하는 생물 고분자의 기능장애, 기형 또는 돌연변이를 검출할 수 있는 능력이다. 그러나, 이러한 능력은 상기 어레이가 섭취가능하거나, 이식가능하거나 또는 착용가능한 현장 의료 기기 내로 도입되지 못하였기 때문에 완전하게 이용되지 못하였다. 현대의 마이크로어레이 기술은 기계에 삽입될 슬라이드 상에 안정화되어 있는 고정된 피분석물의 분석에 의해서 생물 고분자 및 이들의 대사물의 특징 규명에 제한되거나, 또는 살아있는 유기체의 외부로 수동으로 분석하였다.

[0003] 전혈은 세포, 혈소판, 수많은 단백질 및 기타 고분자를 함유하므로, 혈액을 수반하는 분석은 통상적으로 샘플을 전처리하여 이들 성분을 제거할 것을 요구한다. 전처리 단계들을 현장 의료 기기 내로 도입하는 것은 상기 기기 자체의 비용을 높이게 되어 재정적인 이유로 상기 기기의 사용이 불가능해진다. 예를 들어, 이들의 분석 시험에 있어서 전혈을 사용하는 현재 시판되고 있는 일부 기기 중에는, 혈액 유래의 피분석물(가장 중요하게는 콜레스테롤)을 측정하기 위한 비링거 만하임의 Reflotron(상표명) 시스템, 및 전해질, 일반 화학 물질, 혈액 가스 및 혈액학을 비롯한 수많은 응급 의료 분석 시험을 수행하는 iStat(상표명)(iStat Inc.)가 있다. Reflotron(상표명)는 건조 화학 기술에 의존하고, 여기서 효소 및 기타 반응성 요소는 검사지의 표면 상에 고정된다. 분석법은 열량 측정 활성 분석 시험이고, 여기서 반응에 의해 변색이 일어나게 되어 이에 따라 존재하는 피분석물의 양을 표시하게 된다. iStat(등록 상표)는 신호를 나타내기 위해 전기 화학적 검출에 의존한다. 어느 경우에서든, 혈액 샘플을 (통상적으로 손가락 단자에 의해) 따로 취한 후, 칩(또는 iStat의 경우에는 카트리지) 상에 위치시키고, 여기서 반응이 일어나며 외부의 검출 유닛에 의해 분석된다. 이들 기존 모니터링 시스템은 불충분하고 불편한 것인데, 이들은 보통 사용자가 스스로 손가락 단자를 할 것을 요구하며, 결과를 얻기 위해서는 다단계로 필요로 하기 때문이다. 따라서, 반복적으로, 자동적으로 그리고 정확하게 체액, 예컨대 혈액을 모니터링할 수 있는 착용가능한 기기에 대한 필요성이 있다.

[0004] 또한, 현장 의료 기기는 전신의 생체 샘플, 예컨대 혈액, 소변 또는 대변이 병변에서의 미묘한 분자 변화에 대한 적절한 정보를 제공할 수 없는 특정한 상황 하에서도 유용하다. 이러한 경우, 임상가가 정확한 병변을 지적할 수 있다고 하더라도, 분석을 위한 생체 샘플을 수득하는 것은 위험을 감수할 때만 가능하고, 환자에게 고통 및 비용이 수반된다. 또한, 현장 의료 기기는 치료될 질병이 국소일 수 있더라도 예컨대 경피 또는 정맥내 방법에 의한 약제의 전신 투여가 신체를 전체로서 치료하는 경우에 바람직하다. 여기서, 전신 투여는 바람직하지 않을 수 있는데, 이는 약제가 종종 치료하고자 하지 않는 신체의 부위에 원치 않는 영향을 미치거나, 또는 신체 중 질병 부위의 치료가 전신 투여에 의해 달성가능하지 않은 고농도의 약제를 필요로 하기 때문이다. 예를 들어, 환자에게 전신 투여하는 경우, 일부 약물(예를 들어, 화학요법제, 예컨대 암 및 기타 증식성 장애의 치료를 위해 사용되는 화학요법제)는 바람직하지 않은 부작용을 야기할 수 있다. 따라서, 질병을 진단하여 신체 내의 국소 부위에 약제를 투여하는 것이 종종 바람직하다.

[0005] 따라서, 생물 고분자의 활성 또는 약물의 농도 수준의 변화에 반응하여 신체 내의 국소 부위에 특정 치료제를 방출할 수도 있는 것인, 생물 고분자의 활성 또는 약물의 농도 수준을 검출할 수 있는 현장 의료 기기가 필요하다. 본원에서 인용한 모든 문헌, 공보 및 특허는 본 발명의 모든 목적을 위해 그의 전문이 참고로 인용된다. 또한, 가출원 제 60/501,847호(2003년 9월 11일 출원)가 본원에서 참고로 인용된다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 한 구체예는 질병 마커 생물 피분석물과 상호작용할 수 있는 생활성제를 포함하는 마이크로어레이; 1

중 이상의 치료제를 포함하고 의료 기기로부터 이 치료제(들)를 방출할 수 있는 저장소(reservoir); 질병 마커 생물 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용에 대한 물리적 파라미터 데이터를 취득할 수 있는 마이크로어레이 스캐닝 장치, 물리적 파라미터 데이터와 피분석물 상호작용 프로파일을 비교할 수 있는 생체 인식 장치, 저장소로부터의 치료제의 방출을 제어할 수 있는 치료제 방출 장치, 마이크로어레이 스캐닝 장치, 생체 인식 장치 및 치료제 방출 장치 사이의 정보전달을 촉진할 수 있는 인터페이스 장치를 포함하는 복수개의 마이크로칩; 및 의료 기기에 동력을 공급하는 에너지원을 포함하는 의료 기기에 관한 것이다.

- [0007] 본 발명의 상기 구체예의 하나의 실시양태에서, 상기 의료 기기는 코팅되고 코팅제는 채널을 가질 수 있는 생체 안정성 중합체이다. 본 발명의 상기 구체예의 또다른 실시양태에서, 중합체는 다공성 중합체이다.
- [0008] 다른 실시양태에서, 채널은 마이크로어레이 상의 압력차에 의해 분자를 움직이는 미소유체장치 라인(microfluidic lane)을 통해 운반된다. 하나의 실시양태에서, 삼투 펌프가 사용되어 장치의 상부를 통해 유체를 나가게 한다. 또다른 실시양태에서, 유체의 운반은 개인 영역 통신망 기술(Personal Area Network Technology)를 통해 전도되는 체내의 고유 전류에 의해 동력을 공급 받는다.
- [0009] 본 발명의 상기 구체예의 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이는 마이크로비드(microbead)를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 생활성체는 핵산이다. 또다른 실시양태에서, 생활성체는 폴리펩티드이다. 또다른 실시양태에서, 생활성체는 면역글로불린이다.
- [0010] 본 발명의 의료 기기의 추가의 실시양태에서, 생활성체는 형광 물질로 표지된다. 또다른 실시양태에서, 생활성체는 나노크리스탈로 형광 표지된다.
- [0011] 또다른 실시양태에서, 질병 마커 생물 피분석물은 핵산이다. 추가의 실시양태에서, 질병 마커 생물 피분석물은 폴리펩티드이다. 또다른 실시양태에서, 질병 마커 생물 피분석물은 면역글로불린이다.
- [0012] 추가의 실시양태에서, 복수개의 마이크로칩은 실리콘 게르마늄을 포함한다.
- [0013] 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이 스캐닝 장치는 광섬유 요소를 포함한다.
- [0014] 추가의 실시양태에서, 피분석물의 상호작용 프로파일은 생체 인식 장치 내에 저장된다. 대안적 실시양태에서, 피분석물의 상호작용 프로파일은 의료 기기의 외부에 저장된다.
- [0015] 또다른 실시양태에서, 의료 기기는 복수개의 저장소를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 인터페이스 장치는 개인 영역 통신망을 포함한다.
- [0016] 추가의 실시양태에서, 에너지원은 배터리이다. 대안적 실시양태에서, 에너지원은 개인 영역 통신망에 의해 제공된다.
- [0017] 본 발명의 또다른 구체예는 질병 마커 생물 피분석물과 상호작용할 수 있는 생활성체를 포함하는 마이크로어레이; 1종 이상의 치료제를 포함하고 의료 기기로부터 이 1종 이상의 치료제를 방출할 수 있는 하나 이상의 저장소; 질병 마커 생물 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용에 대한 물리적 파라미터 데이터를 취득할 수 있는 마이크로어레이 스캐닝 장치, 물리적 파라미터 데이터와 피분석물 상호작용 프로파일을 비교할 수 있는 생체 인식 장치, 저장소로부터의 치료제의 방출을 제어할 수 있는 치료제 방출 장치, 및 마이크로어레이 스캐닝 장치, 생체 인식 장치 및 치료제 방출 장치 사이의 정보전달을 촉진할 수 있는 인터페이스 장치를 포함하는 복수개의 마이크로칩; 의료 기기에 동력을 제공하는 에너지원; 및 이 의료 기기가 삼켜질 수 있고, 환자의 위장관을 통과하여 자연적으로 배설될 수 있게 하는 생체적합성 코팅을 포함하는 코팅된 의료 기기를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 질병을 진단 및 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0018] 본 방법의 하나의 실시양태에서, 코팅제는 채널을 가질 수 있는 생체안정성 중합체이다. 또다른 실시양태에서, 중합체는 다공성 중합체이다.
- [0019] 본 방법의 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이는 마이크로비드를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 생활성체는 핵산이다. 또다른 실시양태에서, 생활성체는 폴리펩티드이다. 또다른 실시양태에서, 생활성체는 면역글로불린이다.
- [0020] 본 발명의 방법의 또다른 실시양태에서, 생활성체는 형광 물질로 표지된다. 또다른 실시양태에서, 생활성체는 나노크리스탈로 형광 표지된다.
- [0021] 본 발명의 방법의 추가의 실시양태에서, 질병 마커 생물 피분석물은 핵산이다. 추가의 실시양태에서, 질병 마커

생물 피분석물은 폴리펩티드이다. 또다른 실시양태에서, 질병 마커 생물 피분석물은 번역 글로불린이다.

- [0022] 본 방법의 추가의 실시양태에서, 복수개의 마이크로칩은 실리콘 게르마늄을 포함한다.
- [0023] 본 방법의 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이 스캐닝 장치는 광섬유 요소를 포함한다.
- [0024] 본 방법의 추가의 실시양태에서, 피분석물 상호작용 프로파일은 생체 인식 장치 내에 저장된다. 대안적 실시양태에서, 피분석물 상호작용 프로파일은 의료 기기의 외부에 저장된다.
- [0025] 본 방법의 또다른 실시양태는 복수개의 저장소를 이용한다.
- [0026] 본 방법의 추가의 실시양태에서, 인터페이스 장치는 개인 영역 통신망을 포함한다.
- [0027] 본 발명의 추가의 실시양태에서, 에너지원은 배터리이다. 대안적 실시양태에서, 에너지원은 개인 영역 통신망에 의해 제공된다.
- [0028] 본 방법의 추가의 실시양태에서, 정보전달은 외부의 컴퓨터에 의해 모니터링된다. 또다른 실시양태에서, 외부의 컴퓨터는 치료제의 방출을 지시한다.
- [0029] 본 발명의 또다른 구체예는 채액 중 샘플을 수득할 수 있는 하나 이상의 미세바늘(microneedle), 샘플이 흐르는 채널이며 하나 이상의 미세바늘과 유체 통신 상태에 있는 제1의 마이크로채널, 제1의 마이크로채널과 유체 통신 상태에 있고, 완충제가 흐르는 채널이며, 생활성제를 갖는 마이크로어레이를 포함하는 제2의 마이크로채널, 생활성제와 채액 중 피분석물 사이의 상호작용을 검출하기 위한 마이크로어레이 스캐닝 장치, 및 상기 마이크로어레이 스캐닝 장치와 생체 인식 장치 사이의 정보전달을 촉진할 수 있는 인터페이스 장치를 포함하는, 채액 중의 피분석물을 검출할 수 있는 의료 기기에 관한 것이다.
- [0030] 하나의 실시양태에서, 채액은 혈액이다. 또다른 실시양태에서, 하나 이상의 미세바늘은 복수개의 미세바늘이다. 또다른 실시양태에서, 미세바늘은 직경이 약 10 마이크로미터 내지 약 200 마이크로미터이다. 추가의 실시양태에서, 미세바늘은 약 100 마이크로리터의 혈액을 추출할 수 있다. 또다른 실시양태에서, 제1의 마이크로채널은 직경이 약 100 마이크로미터이다. 추가의 실시양태에서, 제2의 마이크로채널은 직경이 약 100 마이크로미터이다.
- [0031] 추가의 실시양태에서, 제1의 마이크로채널을 통해 흐르는 채액 중의 피분석물은 제2의 마이크로채널로 확산되고 생활성제와 상호작용한다. 또다른 실시양태에서, 제1의 마이크로채널을 통해 흐르는 채액 중의 피분석물은 제2의 마이크로채널로 확산되고 표지된 피분석물이 생활성제와 결합하는 것을 경쟁적으로 방해한다. 추가의 실시양태에서, 표지된 피분석물은 소정량으로 제공된다. 또다른 실시양태에서, 표지된 피분석물은 형광 잔기로 표지된다. 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이는 채액 중의 피분석물에 특이적으로 결합하는 항체로 코팅되어 있는 제2의 마이크로채널의 일부이다. 추가의 실시양태에서, 마이크로어레이 스캐닝 장치는 전 내부 반사 형광(TIRF) 분광계를 포함한다.
- [0032] 본 발명의 상기 구체예의 또다른 실시양태에서, 생체 인식 장치는 의료 기기의 외부에 위치하고, 정보전달은 무선 전송을 통해 이루어진다. 또다른 실시양태에서, 피분석물은 인슐린이고, 생활성제는 인슐린에 대해 특이적인 항체이다. 추가의 실시양태에서, 피분석물은 글루코스이고, 생활성제는 글루코스에 대해 특이적인 항체이다. 또다른 실시양태에서, 기기는 패치로서 피부에 착용된다.
- [0033] 본 발명의 상기 구체예의 추가의 실시양태에서, 피분석물은 질병을 표시하게 된다.
- [0034] 본 발명의 상기 구체예의 또다른 실시양태에서, 의료 기기는 치료제를 그 내부에 갖는 저장소, 및 생체 인식 장치로부터의 지시에 반응하여 저장소로부터 치료제의 방출을 제어할 수 있는 치료제 방출 장치를 더 포함한다. 또다른 실시양태에서, 피분석물은 글루코스이고 치료제는 인슐린이다. 추가의 실시양태에서, 피분석물 및 치료제는 동일하다.
- [0035] 본 발명의 상기 구체예의 또다른 실시양태에서, 의료 기기는 하나 이상의 미세바늘, 제1의 마이크로채널 및 제2의 마이크로채널을 포함하는 하나 이상의 일회용 분석 장치를 갖고, 마이크로어레이 스캐닝 장치 및 인터페이스 장치를 포함하는 비일회용 분석 판독 장치를 갖는다. 추가의 실시양태에서, 분석 장치 및 분석 판독 장치는 서로 광통신 상태에 있다. 추가의 실시양태에서, 복수개의 일회용 분석 장치가 단일 분석 판독 장치 내에 장착되어 있다.
- [0036] 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이는 생활성제에 의해 기능화된 단일 유리 광섬유의 미피복(uncladded) 부분을 포함하고, 여기서 단일 유리 광섬유의 미피복 부분은 제2의 마이크로채널과 유체 접촉 상태에 있다. 대안으

로, 마이크로어레이는 생활성체에 의해 기능화된 단일 유리 광섬유의 복수개의 미피복 부분을 포함하고, 여기서 단일 유리 광섬유의 미피복 부분은 제2의 마이크로채널과 유체 접촉 상태에 있다.

[0037]

본 발명의 추가의 이점은 하기의 상세한 설명으로부터 당업자에게 쉽게 명백할 것이고, 여기서 본 발명의 오직 바람직한 실시양태만 제시되고 기재되어 있고, 이는 단순히 본 발명을 수행하는 데 예상되는 최적의 방식을 예시하기 위한 것이다. 이해되는 바와 같이, 본 발명에서 기타 실시양태 및 상이한 실시양태가 가능하고, 이의 여러 세부 사항은 본 발명에서 벗어나지 않고 각종 명백한 측면에서 수정될 수 있다. 본 발명은 이들 구체예의 일부 또는 전부가 없이도 실시될 수 있다. 다른 경우에, 잘 공지되어 있는 방법의 실시는 상세하게 설명되어 있지 않는데, 이는 본 발명을 불필요하게 모호하게 만들지 않기 위해서이다. 따라서, 도면 및 상세한 설명은 본질적으로 예시하기 위한 것으로 간주되어야 하지 제한하기 위한 것으로 간주되어서는 안된다.

도면의 간단한 설명

[0038]

도 1은 본 발명의 예시적 의료 기기의 개요도이다. 이 기기는 생체안정성 중합체 코팅 (1) 뿐 아니라 상기 바람직한 실시양태의 삼투 펌프 (2)를 가져서, 이 기기의 다공성 코팅 (3)을 통한 유체 이동을 촉진한다. 이 기기는 질병 마커 생물 피분석물과 상호작용할 수 있는 생활성체를 포함하는 마이크로어레이 (4); 치료제를 포함하고 의료 기기로부터 치료제를 방출할 수 있는 저장소 (10); 질병 마커 생물 피분석물과 생활성체(들) 사이의 상호작용에 대한 물리적 파라미터 데이터를 수득할 수 있는 마이크로어레이 스캐닝 장치 (7), 물리적 파라미터 데이터와 피분석물 상호작용 프로파일을 비교할 수 있는 생체 인식 장치 (9), 복수개의 저장소 및 검사점 (13 및 14)으로부터의 치료제(들)의 방출을 조절할 수 있는 치료제 방출 장치, 및 마이크로어레이 스캐닝 장치 (7), 생체 인식 장치 (9) 및 치료제 방출 장치 (10) 사이의 정보전달을 촉진할 수 있는 인터페이스 장치 (8)를 포함하는 복수개의 마이크로칩 (5, 7, 8, 9, 6, 10, 12, 13 및 14); 및 이 의료 기기에 동력을 공급하는 에너지원 (15)을 포함한다. 또한, 이 예시적 기기는 개인 영역 통신망 (5 및 6)용 전송기, 및 PAN 및 휴대용 컴퓨터 모니터 (15) 또는 외부 컴퓨터 네트워크 (16) 사이의 통신을 위한 전송 경로를 포함한다. 또한, 이 예시적 기기는 치료제를 방출 하기 전에 혼합시키기 위한 구획 (11)을 포함한다.

도 2는 외부 패치 실시양태로 본 발명의 의료 기기를 도시하고 있다. 이는 피부에 착용되고 치료제를 방출할 수 있다. 또한, 이는 외부 네트워크와 연결될 수 있다.

도 3은 외부 서버와 무선 통신 상태에 있는, 패치 형태의 복수개의 의료 기기를 도시하고 있다. 외부 서버는 생체 인식 장치 및 생활성체와 피분석물 사이의 상호작용에 대한 물리적 파라미터의 약물동력학적 데이터베이스를 포함할 수 있다.

도 4에서 (a)는 100 마이크로미터 직경의 미세바늘은 대략 인간 머리카락의 직경을 갖는다는 것을 도시하며, (b)는 실리콘 미세바늘의 배열을 도시하고 있다.

도 5a는 패치 실시양태인 본 발명의 기기 (100)를 여러 방향에서 도시하고 있다. 예시적 패치는 길이가 2 cm이고 폭이 0.5 cm이다. 또한, 이는 약 1.5 mm의 두께를 갖는다. 패치는 복수개의 미세바늘 (12)을 포함한다. 도 5b는 패치 장치의 내부 특징을 도시하고 있다. 이 기기는 미세바늘 (12)로부터 혈액이 펌핑되어 들어가는 저장소 (13), 완충체를 함유하는 제2의 저장소 (14), 및 완충체 (15a)와 혈액 유입구 (15b)의 함유점일 뿐 아니라 폐기물 저장소(16) 충류용 공동 마이크로채널 (15)을 갖는다. 또한, 본 도면은 이 기기를, 2개의 구성요소 즉, 미세바늘, 마이크로채널 및 마이크로어레이를 갖는 일회용 층 (100a), 및 마이크로어레이 스캐닝 장치 및 기타 전자 장치를 갖는 일회용 부분과 광통신 상태에 있는 비일회용 부분 (100b)으로 분리할 수 있다는 것을 보여주고 있다.

도 6은 환자에게 적용하기 이전에 패치 (100)를 패키징하는 방법을 도시하고 있다. 패치는 보호층 (17)으로 덮일 수 있고, 적용시에 미세바늘이 관통하는 패치 베이스 (18)를 갖는다. 베이스 (18)는 적용 전에 미세바늘의 무균상태를 유지시킬 수 있는 이점을 더해준다. 접촉체 (19)는 대상 환자의 피부에 패치를 고착시키는 역할을 한다. 또한, 보호 커버 (20)가 제공되며, 이를 제거하면 접촉층 (19)이 노출된다.

도 7은 복수개의 패치 (100)를 환자에게 동시에 적용할 수 있는 방법을 도시하고 있다. 그 후, 상기 복수개의 패치는 순차적으로 활성화되어 장시간 동안 피분석물을 검출할 수 있게 한다.

도 8에서 (a)는 예시적 충류 마이크로채널 (15)의 측면도를 도시하고 있고, 이때 혈액은 2개의 유입구 마이크로채널 중 하나의 유입구 (15b) 내로 공급된다. 혈액은 세포 (21), 각종 단백질 (25), 및 측정할 피분석물 (22)을 함유한다. 유체는 오로지 확산에 의해서 경계를 가로질러 통과하는 분자에 평행한 스트림으로 유동한다. (b)에

서 보여지는 바와 같이, 오로지 소분자 피분석물 (22)만이 반대편 벽에 도달하고, 이때 표면 상의 생활성체 (23)에 미리 결합되어 있는 형광 표지된 피분석물 분자 (24)와의 평형 교환이 일어난다. 상기 예에서, 생활성체 (23)로 코팅된 채널 벽이 마이크로어레이를 구성한다.

도 9는 전 내부 반사 동안 발생하는 소실장(evanescent field)의 컨셉을 도시하고 있다. 소실장은 광선이 이동하는 매질보다 겨우 한 파장 더 뺏어나간다.

도 10은 광섬유(26)가 마이크로어레이에서 발생하는 생활성체와 피분석물 사이의 상호작용을 나타내는 형광의 변화를 검출하기 위해 전 내부 반사 형광을 이용하는 방법을 도시하고 있다. 광섬유는 복수개의 배치를 가질 수 있다. 예를 들어, 이는 층류 채널 (15)의 길이에 따라 평행하게 배치될 수 있다. 대안으로, 복수개의 섬유는 채널 내에서 끝날 수 있고, 그 자체는 생활성체로 코팅될 수 있다. 제1의 마이크로채널 (15a)과 제2의 마이크로채널 (15b)는 서로 유체 접촉 상태에 있다. 오로지 소분자만이 확산 경계를 가로질러 마이크로어레이, 즉 기능화된 센서 표면으로 확산될 것이다. TIRF 분광계에 의한 형광 검출은 표면보다 한 파장 이상 뺏어나가지 못한다.

도 11은 마이크로어레이의 일부인 광섬유 (26)를 도시하고 있다. 광섬유는 피복 부분 (31) 및 미피복 부분 (27)을 갖는다. 말단의 미피복 부분 (27)은 분석할 체액 중의 표적 피분석물과 상호작용하는 생활성체에 의해 기능화된다. 섬유 (26)의 중심 말단은 마이크로어레이 스캐닝 장치의 일부와 광통신 상태에 있다. 이러한 접촉은 연결부 (28)에 의해 촉진된다. 연결부를 지나, 유입구는 빛을 섬유 스플리터 (31)로 향하게 하고, 상기 스플리터는 섬유를 통해 되돌아오는 빛을 검출기, 예컨대 광다이오드 검출기 (30)로 향하게 한다. 다른 경우에서 기재되어 있는 바와 같이, 섬유의 기능화된 미피복 부분 (27)은 층류 마이크로채널 (15)의 벽의 일부를 구성할 수 있거나, 복수개의 섬유는 채널 (15) 내로 돌출될 수 있다.

도 12는 마이크로어레이 및 TIRF 센서를 이용하는 마이크로어레이 스캐닝 장치의 예시적인 일부를 도시하고 있다. 레이저 (33)로부터 입사되는 레이저광은 다중모드 섬유 (26) 및 50:50의 광섬유 스플리터 (31)의 배출 다리를 통과하여 기능화된 미피복 섬유 (27)로 향하게 된다. 한 분석 시험의 경우, 체액 중 피분석물의 존재로부터 발생하거나, 소실파가 감소되는 섬유 내로 광자 에너지가 커플링되는 결과로서 발생하는 경쟁적 결합 과정에 의해 형광발색단으로 표지된 분석물이 생활성체로부터 떨어져나온다. 이러한 광 강도의 감소는 광다이오드 및 관련 증폭기에 의해 검출된다. 피분석물 (22)과 생활성체 (23) 사이의 상호작용을 나타내는 방사된 형광은 섬유 내로 다시 커플링되고, 레이저광에 의해 거의 간섭되지 않고 검출기 (30)를 향해 전달된다. 섬유에 커플링된 레이저는 660 nm에서 광을 제공한다. 하나의 예에서, 시스템은 200 μm 코어의 기능화된 섬유 및 스플리터 또는 62.5 μm 코어의 기능화된 섬유 및 스플리터에 의해 작동한다. 섬유 코어의 직경은 전체 시스템에 있어서 동일하다. 62.5 μm 또는 200 μm 의 코어 시스템에서, 더 높은 차수 모드의 섬유(코어의 가장자리)가 여기되어 소멸파 에너지를 최대화하고 1 x 2의 커플러가 더 균일하게 작동하게 한다. 이는 섬유 코어의 직경에 따라 상이하다.

도 13은 Atto 655 형광발색단의 형광도 및 흡광도를 도시하고 있다.

도 14는 인간의 팔에 착용된 모델 분석 시험 판독 장치의 이미지를 도시하고 있다.

도 15는 0.1 μl /초로 유동하는 PBS 스트림 및 0.02 μl /분으로 유동하는 혈류가 마이크로채널에서 두 번 수렴하는 것을 보여주는 이미지이다. 가시적으로, 상이한 경계에서 상기 두 스트림 사이의 혼합이 거의 없다. 그러나, 더 큰 확산 계수를 갖는 분자는 확산 경계를 횡단할 것이다.

도 16은 세포, 소 혈청 알부민 및 반코마이신의 확산 계수의 이미지를 도시하고 있다.

도 17은 본 발명의 대표적인 기기를 예시하고 있다. a)는 기기가 2개의 구성 요소 즉, 미세바늘, 마이크로채널 및 마이크로어레이를 갖는 일회용 층 (100a) 및 마이크로어레이 스캐닝 장치 및 기타 전자 장치를 갖는 일회용 부분과 광통신 상태에 있는 비일회용 부분 (100b)으로 분리될 수 있다는 것을 보여주고 있다. b)는 패치의 일회용 부분 (100a)은 미세바늘로부터 혈액이 펌핑되어 들어가는 저장소 (13), 완충체를 함유하는 제2의 저장소 (14), 및 완충제 (15a)와 혈액 유입구 (15b)의 합류점일 뿐 아니라 폐기물 저장소(16)인 층류용 공동 마이크로채널 (15)를 포함한다는 것을 도시하고 있다. 또한, 마이크로어레이를 포함하는 광섬유의 미피복 부분이 (26)로 도시되어 있다. c)는 몇몇 일회용 및 비일회용 부분을 함께 도시하고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039]

가장 기본적인 형태에서, 본 발명은 체액 중의 피분석물을 정성적으로 및/또는 정량적으로 검출하는 센서로서 작용하는 의료 기기에 관한 것이다. 상기 피분석물은 질병, 약물이나 약물 대사물의 존재를 잠재적으로 나타낼 것이다. 또한, 이 장치는 센서 입력에 반응하여 치료제(들)를 방출할 수 있다. 따라서, 이는 지속적인 진단 및

투약을 제공할 수도 있다. 본 발명의 기기는 이식가능하거나, 삽취가능하거나 또는 패치로서 피부에 착용가능할 것이다.

[0040] 이 장치는 체액 중의 피분석물을 샘플링할 수 있다. 체액은 중앙 조직 유래인 혈액, 혈청, 소변, 위액 및 소화액, 눈물, 침, 대변, 정액 및 중앙 조직으로부터 유래된 간질액을 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.

[0041] 의료 기기 내로 들어오는 체액은 마이크로어레이와 접촉하며, 이 마이크로어레이는 체액 중의 생물학적 피분석물을 샘플링한다. 유체는 의료 기기로부터 방출될 수 있고, 특정 피분석물의 유무에 반응하여 방출된 치료제(들)를 함유할 수 있다. 가장 바람직하게는, 의료 기기의 내부 또는 외부로의 체액의 이동은 펌프, 예컨대 미소유체장치 펌프 또는 삼투 펌프에 의해 촉진된다. 또다른 실시양태에서, 분자 운반은 유체가 마이크로어레이 상에서 흐르도록 하는 가압 미소유체장치 레인을 통해 수행된다. 또다른 실시양태에서, 분자는 개인 영역 통신망(PAN) 전송기 또는 압전 센서 또는 자기 센서에 의해 전도된 고유 전류에 의해 운반된다.

[0042] 이식 가능한 실시양태에 있어서, 기기는 신체 내부의 약물 농도를 실시간으로 분석하고 모델링하기 위한 카테터 내시경의 팁에 부착될 수 있다. 예를 들어, 본 기기는 혈관, 위 또는 담도의 스텐트(stent)와 연결될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 기기는 스텐트의 내부에 부착된다. 또다른 실시양태에서, 본 기기는 이것을 신체 내로 이식되게 하는 중합체 시스템, 눈의 후위에 위치시킬 수 있는 렌즈, 가스 및 공기 오염에 대한 외부 센서, 및 실시간 모니터링을 필요로 하는 기타 물체로 패키징된다.

[0043] 하나의 실시양태에서, 본 기기는 패치의 형태이다(도 2). 바람직하게는, 이 기기는 전혈 피분석물의 모니터로서 사용될, 피부의 외부에 도포되는 부착 패치이다. 더 바람직하게는, 혈액 피분석물은 패치에 의해 그 수준이 모니터링되는 약물이다. 상기 약물은 좁은 치료 범위를 갖고, 혈액 중에 마이크로몰의 농도로 존재한다. 가장 바람직하게는, 혈액 중의 표적 피분석물 분자의 농도 및/또는 본질은 패치 상에서 직접 측정되고, 그 후 상기 정보는 내부 또는 외부의 데이터 저장 시스템으로 전송될 수 있다.

[0044] 패치는 다수의 미세바늘을 사용하지 않는다 하여도 적어도 한 개의 미세바늘을 사용하여 피부를 통해 혈액을 추출하는 것으로 생각된다. 바람직하게는, 미세바늘은 대략 인간 머리카락의 크기이고, 완전한 미세저장소 또는 큐벳을 갖는다. 미세바늘은 통증 없이 피부를 관통하여 미량의 혈액 샘플을 추출한다. 더 바람직하게는, 미세바늘은 약 0.01 μl 내지 약 1 μl , 바람직하게는 0.05 μl 내지 약 0.5 μl , 가장 바람직하게는 약 0.1 μl 내지 약 0.3 μl 의 모세관 혈액을 모으고, 이를 패치 내의 저장소로 전달한다. 바람직하게는, 미세바늘은 실리콘으로 이루어지고, 이의 직경은 약 10 내지 약 200 마이크로, 바람직하게는 약 50 내지 150 마이크로, 가장 바람직하게는 100 마이크로이어서, 이를 피부에 실질적으로 통증없이 사용하는 것을 가능하게 한다. 패치는 예를 들어 손가락 끝보다는 더 발견하기 어려운 신체 면적에 위치되므로, 모세관 밀도는 상당히 낮은 경향이 있다. 바늘이 모세관을 실질적으로 찌르는 것을 보장하기 위하여, 도 4에서 도시되어 있는 바와 같이 복수개가 혈액 채취를 위해 사용된다. 바람직하게는 상기 미세바늘은 Pelikan(캘리포니아주, 팔로 알토 소재) 및/또는 Kumetrix(캘리포니아주, 유니온 시티 소재)에 의해 시판되는 유형이고, 또한 미국 특허 제 6,503,231호를 참조한다.

[0045] 하나의 실시양태에서, 중합체 바늘을 사용하는 것을 생각할 수 있으며, 이들 중 일부는 표적 분자를 크기 및/또는 특이성에 따라 분리시킬 수 있는 중합체 및 다공성 겔로 코팅된다. 겔은 폴리클로리머라이드(polychlorimeride) 및 다공성의 폴리카르보네이트 탄성체를 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.

[0046] 일반적으로, 본원에서 개시되어 있는 미세바늘의 제조에서 사용될 수 있는 미세제작법은 리소그래피; 에칭 기술, 예컨대 습식 화학적 에칭 기술, 건식 에칭 기술, 및 광절연체 제거; 실리콘의 열적 산화; 전기도금 및 무전해 도금; 확산 공정, 예컨대 붕소, 인, 비소, 및 안티몬의 확산; 이온 주입; 필름 증착, 예컨대 증발(필라멘트, 전자빔, 플래시, 및 차폐성(shadowing) 및 피복성(step coverage)), 스퍼터링, 화학 기상 증착(CVD), 적층 성장(증기상, 액상, 및 분자빔), 전기도금, 스크린 인쇄, 및 적층을 포함한다. 일반적으로 문헌 [Jaeger, Introduction to Microelectronic Fabrication (Addison-Wesley Publishing Co., Reading Mass. 1988); Runyan, et al., Semiconductor Integrated Circuit Processing Technology (Addison-Wesley Publishing Co., Reading Mass. 1990); Proceedings of the IEEE Micro Electro Mechanical Systems Conference 1987-1998; Rai-Choudhury, ed., Handbook of Microlithography. Micromachining & Microfabrication (SPIE Optical Engineering Press, Bellingham, Wash. 1997)]이 참고된다. 대안으로, 바늘을 실리콘 웨이퍼 내에서 구조화 후, 니켈, 금, 티타늄 또는 각종 생체적합성 금속을 사용한 통상의 와이어 커팅 기술을 이용하여 도금한다. 또 다른 실시양태에서, 바늘은 생중합체로부터 형성할 수 있다. 미세바늘은 본원에서 전문이 참고로 인용된 문헌 [Mukerjee et al., Sensors and Actuators A: Physical, Volume 114, Issues 2-3, 1 September 2004, Pages 267-275]의 방법에 따라 제작되어 청구된 기기에 사용될 수 있다.

- [0047] 또한, 비록 장치는 여러회의 측정을 할 수 있지만, 미세바늘은 오로지 1회 사용하는 것이 바람직하다. 바람직하게는 여러회의 혈액 추출은, 바늘을 삽입 및 회수하고 또한 사용된 바늘을 처리하며 새로운 바늘을 재로딩하는 기계식 작동기에 의해 수행된다. 매우 소형의 디스크 드라이브(예를 들어, IBM 마이크로 드라이브)에 대하여 매우 큰 부피로 개발되고 제조된 기계적 기술은 유사한 모션을 가지며 가격이 저렴하다. 바람직하게는, 마이크로 작동기는 반도체 유사 배치 공정을 이용하여 제작한 MEMS(마이크로 규격의 전자기계적 시스템) 장치이다. 상기 작동기는 니켈 티타늄 합금, 뉴마틱(neumatic) 또는 피에조(piezo) 전기 장치를 포함한다. 가장 작은 바늘은 두께가 약 1-10 마이크로, 바람직하게는 약 2-6 마이크로, 가장 바람직하게는 약 4 마이크로이나, 높이는 약 10-100 마이크로, 바람직하게는 약 30-60 마이크로, 가장 바람직하게는 약 40 마이크로이다.
- [0048] 대안으로, 바늘은 스프링 솔레노이드 시스템에 의해 작동되고, 이때 핀은 작동에 필요한 충분한 힘 및 모션의 범위를 발생시키기에 충분하도록 단단히 감겨진 소형화된 스프링의 방출을 유도한다.
- [0049] 하나의 실시양태에서, 본 발명의 패치 시스템은 두 개의 분리가능한 구성 요소, 즉 복수개의 미세바늘, 마이크로채널 및 마이크로어레이(분석 장치)를 갖는 일회용 성분; 뿐만 아니라 마이크로어레이 스캐닝 장치를 갖고, 바람직하게는 무선 통신에 의해, 예를 들어 Bluetooth(등록 상표)(분석 판독 장치)에 의해 마이크로어레이 상의 생활성체와 피분석물의 상호작용의 결과를 생체 인식 장치로 전송하는 능력을 갖는 비일회용 구성요소를 갖는다(도 5 참조). 상기 실시양태에서, 사용된 일회용 구성요소는 비일회용 구성요소로부터 제거될 수 있는 반면, 비일회용 부분은 환자의 신체에서 적소에 잔류한다. 그 후, 새로운 바늘을 갖는 새로운 일회용 구성요소를 이미 환자의 신체의 적소에 존재하는 비일회용 구성요소에 적용할 수 있다. 새로운 일회용 구성요소는 앞서 사용된 일회용 구성요소와 동일하거나 상이한 피분석물을 정성적으로 또는 정량적으로 검출할 수 있다(도 7). 상기 실시양태에서, 일단 사용된 일회용 구성요소가 예를 들어 혈전에 의해 막히게 되면 새로운 일회용 구성요소를 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 비일회용 구성요소는 하나 이상의 일회용 구성요소를 포함할 수 있다. 이러한 구성에서, 각각의 일회용 구성요소는 동시에 상이한 피분석물을 검출할 수 있다. 대안으로, 일회용 구성요소 각각은 동일한 피분석물을 검출하지만, 체액, 예를 들어 혈액을 일정 시간 내에 샘플링하기 위한 방식으로 순차적으로 작동할 수 있다. 이러한 구성에서, 본 장치는 일정 시간에 걸쳐 하나의 일회용 구성요소 후에 다른 일회용 구성요소를 잇따라 배치시킴에 의해 장시간에 걸쳐 피분석물을 검출한다. 바람직하게는, 장치는 12개의 일회용 구성요소를 갖고, 2시간 마다 새로운 일회용 구성요소를 배치시킴에 의해 24시간의 기간에 걸쳐 피분석물을 검출할 수 있다.
- [0050] 삼킬 수 있거나 이식가능한 실시양태에서, 본 장치는 "생체안정성 중합체"로 코팅하는 것이 바람직하며, 상기 생체안정성 중합체는 체액, 조직 등에 장시간 동안 노출(예를 들어, 1주, 6개월, 1년 이하, 또는 그 이상)시에 유의한 분해를 당하지 않아서 상기 장치가 위장관의 전체를 통과할 수 있게 하는 물질을 의미한다. 유체는 중합체 중의 공극 또는 채널을 통해 의료 기기 내로 추출되고 상기 기기로부터 방출되는 것이 바람직하다(도 1).
- [0051] 본 발명의 상기 구제예의 특정 실시양태에서 생체안정성 코팅재는 체액이 의료 기기 내로 흐르게 하고 상기 기기로부터 치료제가 방출되게 하기에 충분한 크기의 상호연결된 공극을 특징으로 하는 다공성 중합체 물질이다. 다공성 중합체 물질은 바람직하게는 약 5 마이크로 이상, 더 바람직하게는 약 8 마이크로 이상, 보다 더 바람직하게는 약 10 마이크로 이상의 평균 공극 직경을 특징으로 한다. 동결 건조에 의하여 다공성 구조가 얻어지는, 실시양태에서 사용하기에 적절한 중합체는 임의의 적절한 생체안정성 중합체, 예컨대 폴리우레탄(폴리우레탄 분산물을 포함함), 에틸렌 비닐아세테이트 중합체, 히드로겔, 예컨대 가교된 젤라틴, 텍스트란, 폴리카르복실산, 셀룰로오스 중합체, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 무수 말레인산 중합체, 아크릴계 라텍스 분산물, 폴리아미드, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 글리코사미노글리칸, 폴리사카리드, 폴리에스테르, 폴리아크릴아미드, 폴리에테르, 및 이의 블렌드 및 공중합체를 포함한다.
- [0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, "피분석물"이라는 용어는 신체의 체액 및 조직에서 발견되는 항체, 혈청 단백질, 콜레스테롤, 폴리사카리드, 핵산, 약물 및 약물 대사물 등을 의미한다. 또다른 실시양태에서, 피분석물은 물리적 상태 또는 조건을 결정하기 위한 분석에 바람직한 생물학적 상태를 나타내는 임의의 생물 피분석물, 마커, 유전자, 단백질, 대사물, 또는 호르몬 또는 그의 조합물이다. 본 발명의 기기의 목적은 체액 중의 피분석물을 정성적으로 및/또는 정량적으로 "검출"하는 것이다. 바람직하게는, 상기 검출은 주기적으로 일어난다. 가장 바람직하게는, 상기 검출은 실시간으로 일어난다. 하나의 실시양태에서, 피분석물은 마이크로물 내지 나노물의 농도로 존재하고, 이는 매우 강력한 화학요법제, 예컨대 아미노글리코사이드 또는 항생제, 예를 들어 반코마이신이며, 피분석물의 치료 범위가 좁으므로, 이에 대해 시시각각으로 모니터링하는 것이 매우 바람직하다.
- [0053] 신체에 존재하는 피분석물의 수준을 지속적으로 모니터링함에 의해, 본 발명의 기기는 조사가 치료 요법 및

투약 요법을 최적화하도록 하며, 실험 약물에 대한 약물동력학적 모델을 신속하게 개발하도록 한다. 표적 검증, 선도물질 최적화, 및 화합물 최적화(치료 범위 및 독성 연구)는 이제 훨씬 빠르고 더 정확한 방식으로 수행될 수 있는데, 이는 트로프(trough) 농도의 모니터링은 표적 선도물질의 개발과 함께 신속한 표적 제거 또는 투약 계획의 검증을 가능하게 하기 때문이다. 따라서, 본 발명의 기기는 제2 주기 및 제3 주기의 임상 시험에 진입할 것인지에 대한 불확실성을 감소시킴으로써 등록에 소요되는 시간 및 약물 개발의 총 비용을 감소시키는 데 있어서 유용하다. 더욱이, 본 발명의 기기는 민감한 표준 검사법으로 존속하는 형광계 분석에 있어서 신규한 화합물의 약물 농도를 감지하는 방법을 제공하고, 먼저 신규한 화합물을 모니터링하기 위한 표적화된 형광계 용액을 제공한다.

[0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, "질병 마커"라는 용어는 신체 내에 존재하거나 부재하고 질병과 관련된 것으로 공지되어 있는, 채액 및 조직에서 발견되는 검출가능한 피분석물, 예를 들어, 항체, 혈청 단백질, 콜레스테롤, 폴리사카리드, 핵산, 약물 및 약물 대사물 등을 의미한다. 특정 생리학적 상태의 탐지를 가능하게 하는 피분석물도 정상의 건강한 생리학적 상태를 나타낼 수도 있다. 이들은 본원에서 "정상" 또는 "건강한" 생물 피분석물로서 언급된다. 바람직하게는, 본 발명의 생체 인식 장치는 1) 마이크로어레이 상의 질병 마커 생물 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용과 2) 마이크로어레이 상의 정상 생물 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용의 물리학적 특징을 식별하는 물리학적 파라미터 데이터에 기초하여 질병 마커를 검출한다. 질병 마커 생물 피분석물은 특정 생리학적 상태, 예를 들어, 감염, 염증, 자가면역 질환, 암 등을 검출하는 것을 가능하게 한다. 당업자에게 현재 공지되어 있는 질병 마커 및 미래에 공지될 질병 마커는 본 발명에 포함된다. 질병 마커의 존재는 질병의 존재를 나타내고 치료제의 방출을 보장한다.

[0055] 질병 마커 생물 피분석물은 원치않는 증식을 하는 세포 내에서 과다 발현되거나 과다 활성을 띠는 유전자 또는 이들의 생성물일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 기기는 종양 또는 종양을 포함하는 것으로 의심되는 조직, 예컨대 생검 과정 이후 남아있는 강(cavity) 또는 공간에 이식될 수 있다. 본 발명이 상기 생물 피분석물 또는 상기 피분석물의 돌연변이된 과다 활성형, 예를 들어 질병 마커의 증가된 농도를 검출하는 경우, 치료제(들), 예컨대 세포독성제의 방출이 보장된다. 이들 질병 마커 생물 피분석물은 원치않는 세포 증식, 예컨대 암, 및 동맥 경화증, 건선 등으로부터 발생하는 신생내막 증식을 나타낼 수 있다. 질병 마커 생물 피분석물은 조직 내에서의 유전자의 발현을 분석하고 이를 공지되어 있는 종양-유전자 발현 패턴에 매치시키거나 이를 공지되어 있는 정상 발현 패턴과 비교함에 의해 검출될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 마이크로어레이는 단일 염기 다형성(SNP), mRNA, 또는 특정 단백질, 예컨대 효소, 항체 또는 항원을 비롯한 특정 뉴클레오타이드 서열의 존재, 부재 또는 과다 존재에 의해 표시되는 질병 마커 생물 피분석물의 존재를 검출하는 데 사용된다.

[0056] 하나의 실시양태에서, 질병 마커 생물 피분석물은 종양 특이적 항원이다. 예를 들어, 상기 항원은 암 세포, 예를 들어 종양 특이적 항원 MUC-1의 표면에서 발현되거나 이로부터 방출된다. 핵산 검출을 통한 또는 단백질의 활성에 의한 MUC-1 발현의 검출은 세포독성제, 예컨대 치료제의 방출을 유발할 수 있다.

[0057] 또다른 예는 수용체 티로신 키나제(RTKs)에 관한 것이고, 상기 키나제는 분열 신호의 도입에 중요하다. RTKs는 큰 세포막 스패닝(spanning) 단백질이고, 이는 증식 인자, 예컨대 상피 증식 인자(EGF)에 대한 세포의 리간드 결합 영역 및 세포질 단백질 상의 티로신 아미노산 잔기를 인산화하는 키나제로서 작용하여 세포 증식을 매개하는 세포내 부분을 갖는다. 다양한 종류의 수용체 티로신 키나제가 다양한 수용체 티로신 키나제에 결합하는 증식 인자 부류에 기초하여 공지되어 있다. 클래스 I 키나제, 예컨대 수용체 티로신 키나제의 EGF-R 부류는 EGF, HER2-neu, erbB, Xmrk, DER 및 let23 수용체를 포함한다. 이들 수용체는 흔한 인간 암, 예컨대 유방암, 폐의 편평 세포암, 방광암, 식도암, 위장암, 예컨대 결장암, 직장암 또는 위암, 백혈병 및 난소암, 기관지암, 또는 췌장암에서 종종 존재한다. 추가의 인간암 조직을 수용체 티로신 키나제의 EGF 부류에 대하여 시험하는 경우, 이는 기타 암, 예컨대 갑상선암 및 자궁암에서 널리 퍼져있을 것으로 예상된다.

[0058] 구체적으로, EGFR 티로신 키나제 활성은 정상 세포에서 드물게 검출되는 반면, 이는 악성 세포에서 더 빈번하게 검출할 수 있다. 더 최근에는 EGFR은 다수의 인간 암, 예컨대 뇌, 폐의 편평 세포, 방광, 위, 유방, 두경부, 식도, 부인과 및 갑상선 종양에서 과다 발현된다는 것으로 밝혀져 있다. 또한, 수용체 티로신 키나제는 기타 세포 증식성 질병, 예컨대 건선에 있어서 중요하다. EGFR 장애는 정상적으로 EGFR을 발현하지 않는 세포에 의한 EGFR의 발현, 또는 원치않는 세포 증식을 야기하는 증가된 EGFR 활성화, 및/또는 부적절한 EGFR의 농도를 특징으로 하는 장애이다. EGFR은 그의 리간드 EGF 뿐 아니라 변형 성장 인자-알파(TGF- α)에 의해 활성화되는 것으로 공지되어 있다. 또한, Her2-neu 단백질은 클래스 I 수용체 티로신 키나제(RTK) 부류의 일원이다. Her2-neu 단백질은 EGFR과 구조적으로 관련되어 있다. 이들 수용체는 공통의 분자 구조를 공유하고, 이들의 세포질 도메인 내에 2개의 시스테인-풍부 구역을 포함하며 이들의 세포질 도메인 내에 구조적으로 관련되어 있는 효소 구역을 포함

한다. 따라서, 핵산 검출을 통한 또는 단백질 활성에 의한 비정상적으로 높은 수준의 RTK 발현의 검출 또는 신호전달 활성의 검출은 질병 마커를 구성할 수 있으며, RTK 억제제 또는 세포독성제, 예컨대 치료제의 방출을 보장할 수 있다.

[0059] 화학요법제를 직간접적으로 억제하는 유전자의 상대적으로 높은 발현은 본 발명의 목적을 위한 질병 마커를 구성한다. 예를 들어, DNA 복구 유전자 ERCC1의 높은 종양 발현은 유전독성 화학요법제가 높은 국소 농도이지만 낮은 전신 농도로 방출되는 것을 보장함으로써, 전신적으로 안전하게 지속되지 않을 농도를 달성한다. 또한, 유전자 DPD의 높은 종양 발현 수준은 5-FU 기체의 화학치료요법을 억제하는 것으로 공지되어 있다. 유사하게, DPD의 높은 종양 발현은 5-FU 화학요법제를 높은 국소 농도이지만 낮은 전신 농도로 방출하는 것을 보장한다. 대안으로, 당업자는 또한 ERCC1 또는 DPD의 높은 수준은 화학치료에 대한 내성을 표시할 수 있고, 유전독성제 또는 5-FU 각각의 사용은 부적절할 수 있다는 것을 깨달을 것이다. 상기의 경우, 유전독성제 또는 5-FU 이외의 세포독성 치료제가 각각 본 발명의 기기로부터 방출되어야 한다.

[0060] 대안으로, 본 발명의 기기는 질병, 예컨대 암을 나타내는 질병 마커의 패널을 검출하고, 고농도의 세포독성제, 예컨대 치료제를 방출하도록 설정될 수 있다.

[0061] 추가의 실시양태에서, 질병 마커 생물 피분석물은 염증을 나타낼 수 있고, 염증은 염증성 장질환, 다발성경화증, 유년기 발병 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염 등의 병인에서 결정적인 역할을 한다. 상기 질병은 이전에는 오로지 국소 염증을 치료하기 위하여 잠재적으로 유해한 스테로이드의 정기적 전신 다량 투약을 필요로 하였다. 생물 피분석물, 예컨대 TNF-알파, IL-1, IL-8, IL-2, IL-3, MIF(IL-4), GM-CSF, INF-감마, 및 TNF-베타의 높은 국소 농도는 감염을 나타낸다. 상기 생물 피분석물의 비정상적으로 높은 농도의 검출은 질병 마커를 구성하고, 소염제 또는 치료제로서의 항체의 국소 방출을 보장한다.

[0062] 또다른 실시양태에서, 질병 마커 생물 피분석물은 미생물에 의한 감염을 나타낼 수 있다. 따라서, 질병 마커는 바이러스 단백질, 박테리아 단백질, 이의 핵산 또는 이의 핵산 단편을 포함할 수 있다. 예를 들어, 생물 피분석물 예컨대 외독소 및 장독소 뿐 아니라 TSST-1을 비롯한 박테리아 독소, 또는 기타 박테리아 수피항원 또는 보툴리눔 독소, 디프테리아 독소, 탄저병 방어 항원, 탄저병 부종 인자, 및 탄저병 치사 인자 등, 뿐 아니라 바이러스 단백질, 예컨대 인플루엔자 헤마글루티닌 또는 뉴라미니다제의 검출은 감염을 나타내는 질병 마커를 구성하고, 항균제 또는 치료제로서의 독소 특이적 항체의 국소 방출을 보장한다.

[0063] 본 발명의 또다른 구체예는 마이크로어레이에 관한 것이다. 마이크로어레이는 피분석물과 생활성제 사이의 상호작용을 촉진하는 본 발명의 기기의 일부이다. 이의 가장 기본적인 실시양태에서, 본원에서 정의된 바와 같이 "마이크로어레이"는 임의의 표면, 예를 들어 마이크로어레이 스캐닝 장치가 생활성제와 피분석물 사이의 상호작용을 검출할 수 있도록 생활성제로 도포되거나 이에 의해 기능화된 미소유체장치 채널의 벽을 구성할 수 있다 (도 8, 10, 11). 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이는 다수의 시험, 또는 분석 시험이 나란히 수행될 수 있도록 하는, 표면 상에 배열된 소형화 시험 부위의 집합체이다. 이와 관련하여, 마이크로어레이는 체액 및/또는 조직에 직접 노출되며 상이한 여러 개의 분석 시험을 동시에 수행할 수 있고 1종 이상의 생활성제와 1종 이상의 생물 피분석물 사이의 상호작용을 제공할 수 있다.

[0064] 예를 들어, 형광계 어레이 바이오센서가 고정화 항체에 대한 항원의 결합을 측정하고 정량하는 능력은 직접, 경쟁, 치환, 및 샌드위치라는 4개의 상이한 면역분석 시험 포맷에 의해 증명되었다. Sapsford 등 [Anal Chem. 2002 Mar 1;74(5):1061-8 (본원에서 전문이 참고로 인용됨)]은 평면 도파관의 표면에 고정화된 2,4,6-트리니트로톨루엔(TNT)에 특이적인 항체의 패턴화 분석을 사용하였으며, 상이한 항원 농도로부터의 신호를 동시에 측정하였다. 1-단계 분석 시험인 직접, 경쟁, 및 치환 분석 시험의 경우, 측정치는 실시간으로 얻어졌다. 투여량-반응 곡선을 모든 4개의 분석 포맷에 대하여 산정하였고, 이는 용액 중에 존재하는 항원의 양을 정량하는 어레이 바이오센서의 능력을 증명한다.

[0065] 본 발명의 상기 구체예의 하나의 실시양태에서, 본 발명의 마이크로어레이는 생활성제에 의해 기능화된 유리 광섬유 상의 영역이다(도 11). 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이는 동일하거나 상이한 생활성제에 의해 각각 기능화된, 복수개의 유리 광섬유를 가질 수 있다. 하나의 특정 실시양태에서, 마이크로어레이의 생활성제는 단백질, 예컨대 피분석물에 대하여 특이적인 항체이다. 단백질 생활성제를 유리 광섬유에 부착시키기 위하여 2개의 예시적 방법이 이용될 수 있다. 첫번째 방법은 [Bhatia et al. 1998, Analytical Biochemistry, 178 408-13]에 의해 개발된 방법에 기초한 것이다. 이는 표면을 3-머캅토프로필트리메톡시실란으로 기능화시키는 것을 수반한다. 그 이후, 가교제인 N-γ-말레미도부틸릴옥시수시미드 에스테르를 사용하여 단백질 생활성제를 기능화된 표면에 부착시킨다. 두번째 방법은 [Tedeschi et al. 2003, Biosensors and Bioelectronics, 19 85-93]에

의해 기재되어 있는 텍스트란 기재의 방법을 이용하는 것을 수반한다. 이 방법은 글리시딜 3-(트리메톡시실릴) 프로필 에테르를 사용하여 청결한 유리 상에서 자유 히드록실기를 텍스트란 중합체에 결합시킨다. 단백질 생활성제는 텍스트란 매트릭스에 결합된 후 그의 카르복실산 거의 산화가 발생한다. 임의로, 섬유는 표적화된 피분 석물을 분리하는 입체 막으로 코팅될 수 있다.

[0066] 바람직하게는, 섬유는 미세바늘 내로 직접 삽입되고, 미세바늘의 벽은 선택성 및 특이성에 기초한 결합을 위하여 중합체 겔로 코팅된다.

[0067] 유리 광섬유를 사용하는 실시양태에서, 광원은 형광 물질로 표지된 생활성제 및/또는 피분석물을 여기시켜, 체액 중 표적 피분석물과의 상호작용시에 형광이 검출가능하게 변하는 데 사용된다(도 11). 여기용 광원은 레이저 모듈일 수 있다. 기능화된 영역, 즉 섬유 피복이 제거된 영역을 포함하며 생활성제 코팅을 위해 제조된 광섬유 내로 광을 투사할 수 있다. 피복의 부재로 인하여, 소멸파는 섬유의 끝으로부터 방사되고, 샘플링할 체액 중에서 경쟁적으로 피분석물을 대체하기 위한 형광 물질로 태깅된 생활성제에 결합되어 있으며 형광물질로 태깅된 피분석물로부터의 형광을 유발한다(도 8, 11). 방사광은 동일한 섬유를 통해 재진입한다. 섬유로 되돌아오는 광은 광섬유 스플리터, 주위 후광을 제거할 수 있는 밴드패스(band pass) 필터, 및 광다이오드 검출기를 가질 수 있는 마이크로어레이 스캐닝 장치에 의해 검출된다. 기재된 설정에 대한 개요도는 도 11에서 도시되어 있다.

[0068] 바람직하게는, 생활성제는 분석될 약물에 특이적으로 결합할 수 있는 항체이다. 대안으로, 생활성제는 혈청 항체에 특이적으로 결합할 수 있는 항원이다. 생활성제가 항원인 실시양태에서, 본 발명의 기기는 특정 면역 자극, 예를 들어 HIV 감염 또는 결핵 감염에 반응하여 생성된 특정 유형의 항체의 생성을 검출할 수 있다.

[0069] 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이는 1) 마이크로어레이 상에서의 질병 마커 생물 피분석물과 생활성제 사이의 상호작용 및 2) 마이크로어레이 상에서의 정상 생물 피분석물과 생활성제 사이의 상호작용을 촉진한다. 이와 관련하여, 생활성제는 정상 생물 피분석물 및 질병 마커 생물 피분석물과 구별가능하게 상호작용한다.

[0070] 마이크로어레이의 또다른 실시양태에서, 마이크로비드 어레이가 사용된다. "마이크로스피어" 또는 "비드" 또는 "입자" 또는 이의 문맥적 등가물은 본원에서 분리된 소입자를 의미한다. 비드의 조성은 생활성제의 종류 및 합성 방법에 따라 다를 것이다. 적절한 비드 조성물은 펩티드, 핵산 및 유기 잔기의 합성에서 사용되는 것을 포함하고, 이는 플라스틱, 세라믹, 유리, 폴리스티렌, 메틸스티렌, 아크릴계 중합체, 상자성 물질, 토리아 졸, 탄소 그래파이트, 이산화티타늄, 라텍스 또는 가교된 텍스트란, 예컨대 세파로스, 셀룰로오스, 나일론, 가교된 마이셀(micelle) 및 테프론이 모두 사용될 수 있으나 이에 국한되지는 않는다. Fishers Ind.의 Bangs Laboratories로부터의 "마이크로스피어 검출 가이드"가 유용한 가이드이며 이의 전문은 참고로 인용된다. 상기 비드는 구형일 필요가 없으며 불규칙한 입자가 사용될 수 있다. 또한, 상기 비드는 다공성일 수 있고, 이에 따라 생활성제 부착 또는 태그 부착에 이용가능한 비드의 표면적을 증가시킨다. 비드의 크기는 나노미터 범위, 예를 들어 100 nm 부터 밀리미터 범위, 예를 들어 1 mm이고, 약 0.2 마이크론 내지 약 200 마이크론의 비드가 바람직하며, 약 0.5 마이크론 내지 약 5 마이크론의 비드가 특히 바람직하나, 일부 실시양태에서는 더 작거나 더 큰 비드도 사용될 수 있다. 바람직하게는, 각 마이크로스피어는 생활성제를 포함한다.

[0071] 본 발명의 또다른 측면은 "생활성제"에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이는 임의의 분자, 예를 들어, 단백질, 올리고펩티드, 유기 소분자, 폴리사카리드, 폴리뉴클레오티드 등을 의미하고, 이는 마이크로어레이에서 사용되며 피분석물과 상호작용할 수 있거나 체액 또는 조직 중에 존재하는 정상 생물 피분석물 및 질병 마커 생물 피분석물과 구별가능하게 상호작용할 수 있다. 생활성제는 마이크로어레이 스캐닝 장치로 하여금 생물 피분석물과의 상호작용시에 변화되는, 생활성제에 특이적인 특정 물리적 파라미터를 탐지하게 하는 방식으로 표지될 수 있다.

[0072] 하나의 실시양태에서, 생활성제는 형광 물질로 표지되고 이들의 형광은 체액 중의 표적 피분석물과의 상호작용시에 검출가능하게 변화된다. 대안으로, 생활성제는 표지된 피분석물이 체액 중의 피분석물에 의해 경쟁적으로 대체되도록 표지된 피분석물과 미리 결합되어 있다. 두 경우 모두에서, 마이크로어레이의 형광 특성은 마이크로어레이 스캐닝 장치에 의해 검출될 수 있는 방식으로, 체액 중의 피분석물과 마이크로어레이의 상호작용시에 변화된다.

[0073] 가장 바람직하게는, 피분석물 또는 생활성제는 형광 나노크리스탈로 표지된다. 유기 염료, 예컨대 로다민과의 비교시, 나노크리스탈은 대략 20배 이상 밝고, 광표백(photobleaching)에 대하여 대략 100배 이상 안정하며, 방출 스펙트럼의 라인 폭에 있어서 대략 1/3의 폭을 가진다. 예를 들어, [Bruchez, et al., Science, 281:2013-2016 (1998); Chan and Nie, Science, 281:2016-2018 (1998), Bawendi et al., Annu. Rev. Phys. Chem.

41:477-496 (1990)]가 참고되며, 이에 언급된 모든 참고 문헌은 본원에서 참고로 인용된다. 밝기, 안정성 및 방출 밴드 폭의 좁음 모두는 하기에 더 설명되어 있는 바와 같이 비교적 다수의 상이한 색상(즉, 상이한 크기의 나노크리스탈)을 사용하는 능력에 기여하게 되는 반면, 이 색상들을 서로 구분시키고 서로 용해시키며 각 나노크리스탈의 상이한 양을 구분시키는 능력은 보존하고 있다. 또한, 넓은 여기 스펙트럼은 다수의 상이한 나노크리스탈이 일반적인 광원에 의해 여기되는 것을 가능하게 한다.

[0074] 생활성체는 단백질과의 구조적 상호작용, 특히 수소 결합에 필요한 관능기를 포함할 수 있고, 통상적으로 하나 이상의 아민, 카르보닐, 히드록실, 또는 카르복실기를 포함하며, 바람직하게는 상기 화학적 관능기 중 2개 이상을 포함한다. 생활성체는 종종 환형 탄소 또는 복소환 구조 및/또는 방향족 구조, 또는 하나 이상의 상기 관능기로 치환된 다핵방향족 구조를 포함한다. 또한, 펩티드, 핵산, 사카리드, 지방산, 스테로이드, 퓨린, 피리미딘, 이의 유도체, 구조적 유사체 또는 조합물을 비롯한 생물분자 중에서도 생활성체가 발견된다. 특히 바람직한 것은 핵산 및 단백질이다.

[0075] 본원에서 사용되는 바와 같이, "상호작용"은 마이크로어레이 상에서 피분석물과 생활성체 사이의 이온 결합, 공유 결합 또는 수소 결합, 단백질 결합, 핵산 하이브리드화, 자기 결합, 소수성 결합 또는 기타 검출가능하고/하거나 정량가능한 결합을 말한다. "구별가능하게 상호작용하는"은 질병 마커 생물 피분석물이 정상 생리학적 상태를 나타내는 생물 피분석물과는 상이하게 생활성체와 상호작용한다는 사실을 말한다.

[0076] 예를 들어, 1) 질병 마커 생물 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용 및 2) 정상 생물 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용에 있어서의 물리적 차이는 생물 피분석물과의 상호작용 이전, 그 동안 또는 그 이후에 생활성체의 물리적 특성을 비교함에 의해 검출할 수 있다. 생물 피분석물과의 상호작용시에 생활성체의 검출가능하고/하거나 정량가능한 변화는 사용된 생활성체의 특성에 의존하는 일련의 물리적 파라미터를 통해 측정가능하다. 예를 들어, 검출가능하고/하거나 정량가능한 결합은 생활성체와 생물 피분석물의 결합 또는 하이브리드화로 인한 형광의 강도 또는 파장의 변화에 의해 증명될 수 있다.

[0077] 또다른 실시양태에서, 중앙 특이적 단백질(질병 마커 생물 피분석물)에 특이적인, 마이크로어레이 상의 형광 물질로 표지된 항체(생활성체)의 결합(상호작용)은 생활성체의 형광 강도에 있어서의 검출가능한 변화를 일으킨다. 상기 정형화된 변화는 특정 질병 마커의 존재를 나타내게 되며, 상기 변화는 적절한 생활성체 및 표적 질병 마커를 선택하는 동안 이미 실험적으로 결정되어 있다. 비특이적 결합도 생활성체의 형광을 변화시킬 수 있는 반면, 실험적으로 결정된 결과와 일치하는 예상가능하고 정형화된 방식으로 변화시키지는 않을 것이며, 따라서 이는 질병 마커 생물 피분석물의 존재를 나타내지 못할 것이다.

[0078] 본 발명의 하나의 특징은 "마이크로어레이 스캐닝 장치"에 관한 것이다. 마이크로어레이 상에서의 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용에 대한 물리적 파라미터 데이터는 바람직하게는 마이크로어레이 스캐닝 장치에 의해 "관독"되고 생체 인식 장치로 전달되어 체액 중의 피분석물의 존재, 부재, 또는 양이 측정된다. 바람직하게는, 마이크로어레이의 물리적 파라미터에서의 변화는 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용시에 검출된다. 대안으로, 스캐닝 장치는 1) 마이크로어레이 상에서의 질병 마커 생물 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용과 2) 마이크로어레이 상에서의 정상 생물 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용의 물리적 특성을 구별할 수 있다.

[0079] 본원에서 언급하는 바와 같이 "물리적 파라미터 데이터"는 마이크로어레이 스캐닝 장치에 의해 수집된, 마이크로어레이 상의 피분석물과 생활성체 사이의 상호작용에 관한 정보를 포함한다. 물리적 파라미터 데이터는 분석을 위해 생체 인식 장치에 전송된다. 스캐닝 장치는 상호작용과 관련된 하나 이상의 물리적 파라미터에 대한 데이터를 수집함에 의해 마이크로어레이 상에서의 생물 피분석물과 생활성체 사이의 물리적, 예를 들어 생체전기적, 생체자기적, 또는 생화학적 특성을 측정한다. 상기 파라미터는 형광, 결합 강도, 결합 특이성, 전하 등을 포함할 수 있지만 이에 국한되지는 않는다.

[0080] 바람직하게는, 독성 및 투약의 결정을 위하여 물리적 파라미터 데이터는 약물 대사 유전체적 데이터 및 약물동력학적 데이터를 모델 내로 도입하는 바이오인포매틱스 시스템에서 저장되거나, 상기 시스템에서 물리적 파라미터 데이터의 프로파일을 저장하기 위해 비교된다. 이는 현재의 방법을 행하기 수년 전에 임상 시험을 위한 데이터를 얻게하게 할 뿐 아니라 실시간의 지속적 모니터링을 통해 약물의 명백한 효능 및 실제 독성 사이의 현재의 불일치를 제거할 수 있게 한다. 진행/중단(go/ no go)의 결정 과정 동안 임상 시험에서 사용하기 위하여, 서버에 저장된 정보를 통해 데이터베이스 상에 저장된 데이터를 사용하여 대규모의 비교군 연구를 수행할 수 있다. 이는 더 많은 환자가 더 빨리 안전한 방식으로 임상 시험에 들어가게 하는 것을 가능하게 한다. 또다른 실시양태에서, 인간 조직 연구에서 발견된 바이오마커는 암 연구에서의 약물 경로 및 효능을 측정하는 데 있어서 정확성을 개선하기 위하여 본 발명의 기기에 의해 표적화될 수 있다.

- [0081] 상기 특징의 하나의 실시양태에서, 마이크로어레이는 광섬유 요소가 특정 파장에서 발광 및 흡광할 수 있어서 생활성제와 피분석물 사이의 상호작용에 관한 물리적 파라미터 데이터를 획득할 수 있도록 디자인된다. 한 실시예에서, 마이크로어레이 중의 생활성제는 소정량의 형광 물질로 표지된 피분석물로 실질적으로 포화되어, 이들이 체액으로부터의 미표지된 표적 피분석물과 상호작용하는 경우, 미표지된 피분석물은 체액 중의 농도와 균등한 정도로 경쟁적으로 마이크로어레이 상의 표지된 피분석물을 대체한다. 따라서, 마이크로어레이 스캐닝 장치는 마이크로어레이 상의 형광의 상응하는 감소를 검출하고 이를 전달할 것이다.
- [0082] 또다른 실시예에서, 광이 일단 생활성제의 염료에 의해 흡수되면, 다양한 파장 및 강도를 갖는 일부 광이 되돌아와서 동일한 섬유 또는 집합 섬유(들)를 통해 정량용 마이크로어레이 스캐닝 장치로 전달된다. 광섬유에 의해 전달된 광과 흡광 염료의 특성 사이의 상호작용은 피분석물과 생활성제 사이의 상호작용에 의해 증명된 물리적 특성에서의 변화의 정성적 측정 및 정량적 측정 모두에 대한 광학적 근거를 제공한다. 미국 특허 제6,428,593호 및 제6,544,732호가 참고되며, 이는 그의 전문이 참고로 인용된다. 생체 인식 장치는 광 및 형광의 흡수 신호 데이터, 즉 물리적 파라미터 데이터를 수용하여 특정 치료제를 방출하는 치료제 방출 장치에 지시를 보낼 수 있다. 적절한 마이크로어레이 스캐닝 장치의 예는 캘리포니아주, 샌디에고의 일루미나사와 같은 몇몇 공급처로부터 구입 가능하다.
- [0083] 피분석물과 생활성제 사이의 상호작용으로부터 발생하는 형광의 차이를 검출하는 한 가지 방법은 방사 분자의 근처에서 검출기에 의해 방사를 검출하는 것이다. 또다른 방법은 검출기에 의해 말단부에서 검출될 섬유 내로 방사를 커플링하는 것이다. 형광을 검출하는 섬유는 입사광을 전달하는 섬유와 동일한 섬유일 수 있거나 오로지 형광 검출만을 위한 별개의 섬유일 수 있다. 별개의 섬유인 경우, 마이크로어레이의 검출 섬유는 피복되지 않아야 하고, 최적의 커플링을 위해 처리되어야 한다. 섬유 내로 다시 커플링하는 것은 섬유에 인접한 렌즈를 사용하여 방사된 광에 더 정확하게 초점을 맞추는 것이 더 효율적일 수 있다. 검출기는, 앞서 기술한 바와 같이, CCD, PMT 및 가장 바람직하게는 광다이오드를 포함할 수 있다. 검출기는 밴드패스 필터의 사용에 의하여 방사 파장에 대해 가장 선택적일 것이다. 이 검출기는 전달 섬유의 말단부에 위치할 것이다.
- [0084] 마이크로어레이 스캐닝 장치의 일부에 연결된 대표적 마이크로어레이 광학 유리 섬유는 도 11에서 도시되어 있다. 이 도면은 장치의 마이크로채널로 뻗어나가며 마이크로어레이의 일부를 구성하는 기능화된 미피복 섬유를 도시하고 있다. 본 발명의 기기의 마이크로어레이는 두 갈래로 나누어진 광섬유 시스템일 수 있는 하나 이상 또는 복수개의 광섬유를 포함할 수 있다.
- [0085] 도면에서, 광섬유는 항체 생활성제에 의해 기능화되며, 형광 편광 면역분석 시험과 유사한 전위 분석 시험(displacement assay)으로서 기능하도록 설정되어 있다. 섬유는 전 내부 반사(TIR)의 원리를 이용하여 광을 전파하므로, 소멸파는 미피복 영역(즉, 기능화된 영역)에서 섬유에 수직으로 방사된다. 소멸파는 섬유의 표면에 존재하는 임의의 분자에 의해 흡수될 것이고, 스토크스 이동 스펙트럼(Stokes-shifted spectrum)이 형광발색단(존재한다면)에 의해 방사된다. 섬유는, 광을 기능화된 미피복 섬유내로 통과하게 하고, 이 기능화된 미피복 섬유로부터 되돌아오는 광을 광다이오드 검출기로 다시 보내는 섬유 스플리터와 광통신 상태에 있다.
- [0086] 일회용 및 비일회용 구성요소를 갖는 본 발명의 기기의 패치 실시양태에서, 일회용 구성요소는 미세바늘, 마이크로채널 및 마이크로어레이를 갖는다. 삽입시에, 일회용 구성요소의 마이크로어레이의 광섬유는 패치의 비일회용 구성요소 중 마이크로어레이 스캐닝 장치의 일부를 구성하는, 상응하는 섬유 스플리터 및 광다이오드 검출기와 광통신 상태로 있다.
- [0087] 마이크로어레이 스캐닝 장치의 또다른 실시양태에서, 마이크로어레이의 형광 변화는 이것이 피분석물과 상호작용할 때 전 내부 반사 형광(TIRF) 분광계에 의하여 검출된다. TIRF의 원리는 도 9, 10에서 도식적으로 묘사되어 있다. 전 내부 반사는 도 9에서 도시되어 있는 바와 같이 조밀한 매질(예컨대 유리) 내에서 전파되는 광이 덜 조밀한 매질, 예컨대 완충제와의 경계에서 만나는 경우에 발생하는 광학적 현상이다. 광이 작은 각도로 상기 경계와 만나는 경우, 광의 일부는 경계를 통과하고(굴절되고), 일부는 조밀한 매질 내로 다시 반사된다. 특정 각도에서, 모든 광은 반사된다. 상기 각도는 임계각으로서 공지되어 있고, 이의 값은 매질의 굴절 지수에 따라 다르다. 그러나, 광선의 에너지 중 일부는 완충제 내로 단거리(바람직하게는 수백 나노미터)로 전파되어 소멸파를 생성한다. 상기 에너지가 흡수되지 않는 경우, 이는 유리 내로 다시 들어가, 이 유리에서 검출될 수 있다. 그러나, 생활성제 또는 표지된 피분석물과 결합된 형광발색단 분자가 소멸파 내에 있는 경우, 이 분자는 광자를 흡수하고 여기될 수 있다. 이러한 방식으로, 매우 낮은 여기 후광을 갖는 형광을 얻는 것이 가능하다.
- [0088] 단일한 형광발색단으로부터 나오는 형광의 수준은 극도로 낮다(초당 수백 내지 수천 개의 광자). 그러나, 이를 2가지 방식으로 검출하는 것이 바람직하다. 첫번째 방식은 이미지를 생성할 수 있는 증폭 CCD 카메라

(intensified CCD camera)를 사용하는 것이고, 이때 결합된 형광발색단은 밝은 점으로 보일 것이다. 대안으로, 핀 구멍을 통해 형광발색단을 광전자증배관(PMT) 상에 이미지화하는 것이 가능하고, 이로써 검출된 광자의 수를 셀 수 있다. 바람직하게는, 상기 마이크로어레이 스캐닝 장치는 완전한 광학 시스템, 예컨대 Texas Instruments Spreeta(상표명) 센서를 사용한다. 더 바람직하게는, 마이크로어레이 스캐닝 장치는 TIRF와 유사한, 소멸파에 기초한 기술인 표면 플라즈몬 공명을 사용한다. 상기 센서에서, 편광 LED 광원이 반사광의 위치를 측정하기 위한 광검출기 어레이와 함께 사용된다.

[0089] 본 발명의 상기 구체예의 또다른 양상은 마이크로어레이 스캐닝 장치에 의해 수집된 물리적 파라미터 데이터, 예를 들어 형광발색단 이미지 또는 광자 수의 분석을 통해 피분석물의 존재, 부재 또는 양을 측정하는 생체 인식 장치에 관한 것이다. 피분석물이 마이크로어레이 상의 생활성제와 상호작용하는 경우, 마이크로어레이 스캐닝 장치는 상호작용에 대한 물리적 파라미터 데이터를 생체 인식 장치로 보내고, 이는 이어서 상기 데이터를 공지되어 있는 피분석물 상호작용 프로파일과 매칭시켜 피분석물의 존재, 부재 및/또는 이의 양을 결정한다.

[0090] 하나의 실시양태에서, 질병 마커 생물 피분석물은 정형화되고 예상가능한 방식으로 마이크로어레이 상의 생활성제와 상호작용하며, 이러한 상호작용은 재생가능하고 예상가능한 물리적 파라미터 데이터에 의해 증명된다. 공지되어 있는 데이터는 본원에서 "피분석물 상호작용 프로파일"로서 언급된다. 상기 프로파일은 시험관내에서 실험적으로 확립되었을 것이며, 생체 인식 장치는 질병 마커 피분석물 및 정상 피분석물 모두의 피분석물 상호작용 프로파일에 대해 접근 가능할 수 있다. 생체 인식 장치는 마이크로어레이 스캐닝 장치로부터 얻은 초기 물리적 파라미터 데이터를 수신하고, 이 정보를 저장되어 있는 피분석물 상호작용 프로파일과 비교한다. 생체 인식 장치는 질병 마커 피분석물 및 정상 피분석물 모두의 피분석물 상호작용 프로파일에 접근 가능할 것이다.

[0091] 생체 인식 장치는 본 발명의 의료 기기 내에 위치하거나 이의 외부에 위치한다. 마이크로어레이 스캐닝 장치와 생체 인식 장치 사이의 정보전달은 예를 들어 Bluetooth(등록상표) 기술에 의한 근거리 통신망(LAN) 또는 무선 근거리 통신망(WLAN)에 의해 용이해질 수 있다. 또한, 생체 인식 장치는 피분석물 상호작용 프로파일을 저장할 수 있고, 접근가능한 정보의 약물동력학적 데이터베이스를 피분석물 상호작용 프로파일의 형태로 구축한다.

[0092] 피분석물의 존재를 검출하고 이를 정량하기에 특히 바람직한 배치에서, 장치는 도 5에서 도시되어 있는 바와 같이 미소유체장치 채널을 갖는 패키지이다. 장치는 주 채널 내로 공급되는 2개 이상의 유입구를 갖는다. 샘플 혈액(피분석물 함유)은 하나의 유입구 내로 공급되며, 반대 유입구에는 완충 용액이 공급된다. 작은 치수에서, 유체는 관성 및 난류 혼합의 부재 하에 유동하며, 이에 따라 혈액 및 완충제는 평행한 스트림으로 유동한다. 마이크로채널은 직경이 약 50 μm 내지 약 200 μm 인 것이 바람직하고, 약 75 μm 내지 약 150 μm 인 것이 더 바람직하며 약 100 μm 인 것이 가장 바람직하다.

[0093] 바람직하게는, 유체를 채널을 통해 제어된 방식으로 펌핑하는 것은 위킹(wicking) 또는 진공에 의해 수행되고, 이때 막은 미세바늘의 활성화에 의해 파쇄되어 가압 견인력이 생겨서 이 견인력이 유체를 견인한다. 채널은 정밀 사출 성형 또는 레이저 에칭에 의해 제조될 수 있다.

[0094] 채널의 크기 뿐 아니라 마이크로어레이 표면의 화학구조도 피분석물 측정치의 크기에 적합하게 조절될 수 있다. 감도의 상승을 위하여 공압 펌핑 시스템 및 유체 밸브 또는 마이크로-PCR 시스템 및 신규한 화학구조가의 추가도 포함될 수 있다.

[0095] 마이크로채널 시스템은 확산 제어 결합이 기능화된 채널의 표면 상에서 일어나게 하거나 광학 표면 영역의 최적화를 위하여 상기 채널의 중앙에 끼워넣어진 기능화된 섬유 상에서 일어나게 할 수 있다. 이는 소멸파에 기초한 센서가 오로지 약 1000 옴스트롱 만큼 표면 내로 침투함으로써 전혈과 같은 유체로부터 피분석물을 검출하게 할 수 있다. 대안으로, 상기 스트림의 중앙에 삽입된 섬유의 경우, 확산 및 분리는 관독이 섬유의 어느 쪽 면에서도 일어날 수 있는 훨씬 더 간단한 시스템을 가능하게 할 수 있다.

[0096] 본 발명의 기기에서 미소유체장치의 제작은 워싱턴주의 레드몬드 소재의 마이크로닉스 인코포레이티드사의 기술을 이용하여 수행할 수 있다. 구체적으로, 박막 플라스틱 적층 기술은 3차원의 미소유체장치의 장치를 레이저 커팅에 의해 생성시킨다. 형상은 플라스틱 필름 형태로 커팅된 후, 이어서 적절한 배향으로 함께 적층되어 미소유체장치 네트워크를 형성한다. 대안으로, 채널은 예를 들어, 소프트 리소그래피 기술을 이용하여 폴리디메틸실록산(PDMS)으로 제조할 수 있다(Duffy et al., Anal Chem., 1998). 추가로, 채널은 실리콘 내에서 직접 에칭될 수 있다. 일단 채널이 제작되면, 그 후 생활성제를 유리 표면에 고정시킴에 의해 이를 장치로 도입할 수 있다. 유리 표면은 채널에 결합되어 채널의 "캡" 또는 상부 표면을 형성하여, 완충제 스트림이 항체가 부착된 표면과 접촉하게 된다. 대안으로, 유리 표면은 유리 광섬유이다. 광섬유는 단일모드 섬유이거나 바람직하게는 다중모드

섭유일 수 있다. 하나 이상의 섭유가 채널의 중앙을 통해 끼워넣어질 수 있다. 이러한 경우, 채널은 중앙의 완충제 스트림을 둘러싸는 2개의 혈액 스트림으로 분리될 수 있고, 확산은 양쪽 방향으로부터 일어날 것이다.

[0097] 세포 물질 및 고분자와는 다르게, 표적 피분석물과 같은 분자는 확산에 의하여 혈액/완충 유체/유체 경계를 횡단할 수 있다. 확산 속도는 분자 크기에 반비례하므로, 소분자 약물이 혈액 유체의 단백질 또는 세포에 비해 훨씬 빠르게 이동할 것이다. 이는 크기별로 효과적으로 분리시킨다.

[0098] 하나의 실시양태에서, 채널은 오로지 약물 분자만이 (완충제 스트림에 인접한) 마이크로채널의 반대쪽 벽만큼 멀리 확산되도록 고안된다. 상기 벽은 본원에서 정의된 마이크로어레이를 구성하는데, 이는 형광 물질로 표지된 약물 분자에 미리 결합된 소정량의 항-약물 항체로 코팅될 수 있기 때문이다. 표지된 약물 분자의 일부가 벽으로 확산된 미표지 약물에 의해 경쟁적으로 대체되도록 평형 교환이 일어난다(도 8, 19). 교환의 속도는 농도에 의존하고, 이에 따라 혈액 중의 약물의 농도를 측정할 수 있다. 면역분석법으로서 전술한 실시양태를 그에 대한 항체의 생성을 유도할 수 있는 임의의 피분석물을 사실상 검출할 수 있도록 개조할 수 있다는 것을 인식하는 것이 중요하다.

[0099] 전술한 실시양태에서, 생활성제와 검출할 피분석물 사이의 상호작용은 채널의 완충제 면에서 일어나고, 형광 측정은 전혈 샘플을 사용하여 TIRF 분광계에서 수행할 수 있다. 따라서, 형광 검출은 채널의 완충제 면에서 일어나고, 전혈 샘플 중의 형광 잔기 의해 방해되지 않는다. 또한, 측정이 마이크로채널 내에서 일어나므로, 오로지 작은 부피의 샘플만이 요구된다.

[0100] 항-글루코스 항체의 마이크로어레이를 갖는 바람직한 패치 실시양태에서, 글루코스 농도는 약 0.01 내지 약 0.4 μL , 바람직하게는 약 0.05 내지 약 0.3 μL , 가장 바람직하게는 0.1 μL 내지 0.2 μL 의 혈액 샘플에서 측정될 수 있다. 항-반코마이신 항체의 마이크로어레이를 갖는 또다른 바람직한 패치 실시양태에서, 반코마이신 농도는 약 0.01 μL 내지 약 0.4 μL , 바람직하게는 약 0.05 μL 내지 약 0.3 μL , 가장 바람직하게는 0.1 μL 내지 0.2 μL 의 혈액 샘플에서 측정될 수 있다. 또한, 이들의 실시양태에서, 약 1분 미만의 매우 신속한 측정을 수행할 수 있다.

[0101] 추가의 실시양태에서, 본 발명의 기기는 피분석물의 농도를 모니터링하고, 피분석물의 농도에 반응하여 치료제를 방출한다. 바람직하게는, 피분석물은 특정 약물이거나 그 약물의 대사물이고, 치료제는 동일한 약물이다. 이러한 구성은 약물이 좁은 치료범위를 갖고, 혈류 중의 또는 신체 내의 특정 부위에서의 피분석물/약물의 특정 농도를 유지하는 것이 중요한 경우 특히 바람직하다. 따라서, 상기 기기가 혈류 중의 또는 신체 내의 특정 부위에서의 약물 또는 이의 대사물의 농도의 감소를 검출하는 경우, 상기 기기는 일정량의 동일한 약물을 방출하여 전신 또는 국소적 약물 농도가 소정의 수준으로 조절되게 할 수 있다. 예를 들어, 인슐린 또는 항생제, 예컨대 반코마이신은 표적 피분석물 및 치료제 모두일 수 있다.

[0102] 또한, 본 발명은 질병을 나타내는 피분석물, 즉 질병 마커 피분석물의 검출시 1종 이상의 치료제를 국소적으로 전달할 수 있는 의료 기기를 포괄한다. 본 발명의 상기 구체예의 또다른 실시양태에서, 본 발명의 기기는 몇몇 질병 마커의 검출에 반응하여 단일한 치료제를 방출한다. 대안으로, 본 발명의 기기는 상이한 질병 마커의 검출에 적절한 상이한 치료제를 방출할 수 있다. 또다른 실시양태에서, 약물은 미세바늘을 통해 방출된다. 또다른 실시양태에서, 치료제는 운반 유체로서 작용하는, 상기 기기 내의 식염수 구획 내로 방출될 수 있다. 본 발명의 상기 구체예의 또다른 실시양태에서, 리포솜은 치료제로 충전되고 이 리포솜은 특정 세포 유형에 특이적으로 결합하는 항체로 코팅된다. 이러한 방법은 질병 마커의 검출시 다량의 약물을 적절한 세포 유형에 전달하는 것을 가능하게 한다.

[0103] 이 기기는 치료제(들)를 포함하는 하나 이상의 저장소를 포함할 수 있다. 이 저장소는 질병 마커의 검출시에 생체 인식 장치에 의해 제어된 방식으로 치료제를 방출하도록 하는 지시를 받을 때까지, 예를 들어 방출될 치료제의 방출 속도 및 방출량에 관한 지시를 받을 때까지 치료제를 보유한다. 대안으로, 1회의 방출 속도 또는 방출량은 본 기기 내로 프로그래밍될 수 있다. 저장소는 1종 이상의 치료제의 혼합물을 포함할 수 있다. 대안으로, 본 기기는 1종 이상의 치료제가 포함된 여러 저장소를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 복수개의 저장소가 존재한다.

[0104] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료제"는 질병을 나타내는 특정한 생물학적 변이, 예를 들어 질병 마커 피분석물과 관련된 질병을 치료하는 데 있어서 유용하거나 적절한 화합물을 말한다. 본 발명의 치료제는 예를 들어 바람직하게는 국소적으로 전달되는 약학적 화합물, 예컨대 화학요법제; 스테로이드; DNA, RNA, 이중 가닥 RNA(RNA 인터페이스에 의한 것) 및 안티센스 RNA를 비롯한 치료 핵산; 또는 단백질, 예컨대 면역글로블린, 성장 인자,

소염제, 또는 효소 억제제 등을 비롯한 질병의 치료를 위한 임의의 치료 물질이다.

- [0105] 본 발명의 의료가기로부터의 치료제 방출에 의하여, 약물의 유효한 국소 농도를 확립하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어, 본 기기의 섭취가능하고 이식가능한 실시양태에서, 국소 농도는 동일한 약물에 대한 안전한 전신 농도를 실질적으로 초과할 수 있고, 이에 따라 환자의 실질적인 불편을 줄이면서 효능을 극대화시킨다. 국소 염증의 치료에 적절한 코르티코스테로이드의 국소 방출이 본원에 포함된다. 또한, 감염의 치료를 위한 병원체 특이적 항체의 국소 방출이 본원에 포함된다. 정확한 제제 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 개별 임상시에 의해 선택될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Fingl et al., in The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1975, Ch.1 p.1]이 참고됨).
- [0106] 또다른 실시양태에서, 원치않는 세포 증식을 나타내는 생물 피분석물이 검출되며, 항증식 효과를 갖는 치료제(들)를 국소적으로 방출하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 시클리무스(라파마이신) 또는 파클리탁셀은 신생내막과형성 동안 평활근 세포의 증식을 억제하는 데 있어서 매우 효과적이다.
- [0107] 원치않는 증식을 나타내는 생물 피분석물의 존재에 반응하기 위한 또다른 예에서, 5-FU-기재의 화학요법은 5-FU, 이의 유도체를 단독으로 또는 다른 화학요법제, 예컨대 류코보린과 함께 또는 DPD 억제제, 예컨대 우라실, 5-에티닐우라실, 브로모비닐우라실, 티민, 벤질옥시벤질우라실(BBU) 또는 5-클로로-2,4-디히드록시피리딘과 함께 투여하는 것을 포함하며, 이들은 본 발명의 의료 기기로부터 방출된다. 또한, 화학식 I의 5'-데옥시-시티딘 유도체를 5-FU 또는 이의 유도체와 함께 투여하는 것은 5-FU 또는 이의 유도체와 DPD 억제제인 5-에티닐우라실의 조합물과 비교할 때 종양 조직으로의 화학요법제의 선택적 전달을 상당히 개선한다는 것이 발견되었다.
- [0108] 대안으로, 유전독성제는 지속적인 유전적 병변을 형성하는 물질이고, 원치않는 세포 증식의 임상적 관리에 있어서 화학요법제로서 사용하기에 바람직하다. 유전독소에 의해 유도된 DNA 손상의 세포 복구 속도 뿐 아니라 세포 분열 주기를 통한 세포 증식의 속도는 유전독성 치료의 결과에 영향을 미친다. 다수의 암 치료에 사용되는 유전독성 화합물의 일반적인 종류는 DNA 알킬화제 및 DNA 인터칼레이팅제이다. 소랄렌(Psoralen)은 피부병, 예컨대 건선, 백반증, 진균 감염 및 피부 T 세포 림프종의 광화학요법 치료에 유용한 것으로 공지되어 있는 유전독성 화합물이다[Harrison's Principles of Internal Medicine, Part 2 Cardinal Manifestations of Disease, Ch. 60 (12th ed. 1991)]. 유전독성 화합물의 또다른 일반적인 종류는 합성 유래 및 천연 유래의 항생제를 포함하는 데 상기 화합물 중 일부는 DNA를 알킬화하거나 DNA 내로 삽입될 수 있다. 본원에서 특히 관심을 가지는 것은 항신생물성 항생제이고, 이는 하기 화합물의 종류를 포함하지만 이에 국한되는 것은 아니다: 암사크린; 악티노마이신 A, C, D(악티노마이신으로도 공지되어 있음) 또는 F(KS4로도 공지되어 있음); 아자세린; 블레오마이신; 카르미노마이신(카루비신), 다우노마이신(다우노루비신), 또는 14-히드록시다우노마이신(아드리아마이신 또는 독소루비신); 미토마이신 A, B 또는 C; 미톡산트론; 플리카마이신(미트라마이신) 등. 통상적으로 사용되고 DNA를 알킬화하는 유전독성제의 또다른 일반적인 종류는 할로에틸니트로소우레아, 특히 클로로에틸니트로소우레아를 포함하는 물질이다. 상기 광범위한 종류 중 대표적인 물질은 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴 및 스텝토조토신을 포함한다. 할로에틸니트로소우레아 제1 물질은 전술한 대표적 화합물 중 임의의 것의 유사체 또는 이의 유도체일 수 있다.
- [0109] 백금 배위 화합물, 예컨대 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 의해 현재 치료가 가능한 종양은 고환암, 자궁내막암, 자궁경부암, 위암, 편평세포암, 부신피질암 및 소세포폐암, 속질모세포종 및 신경모세포종을 포함한다. 기타 세포독성 항암 치료제는 예를 들어 고환암 치료에 대한 BEP(블레오마이신, 에토포사이드, 시스플라틴), 방광암 치료에 대한 MVAC(메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴), 비소세포폐암 치료를 위한 MVP(미토마이신 C, 빈블라스틴, 시스플라틴)을 포함한다.
- [0110] 유전독성제의 또다른 일반적인 종류로서 황 머스타드 및 질소 머스타드를 들 수 있는데, 이 종류 중 일부는 DNA를 알킬화시킨다. 이들 화합물은 주로 구아닌의 N7 원자의 위치에서 공유결합 부가물을 형성함에 의해 DNA를 손상시킨다. 이들 광범위한 종류 중 대표적인 구성원으로서 클로람부실, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 메클로로에타민, 노베비신, 트로포스파미드 등을 들 수 있다. 유전적 병변 부위에 1종 이상의 예정된 유전적 표적을 선택하는 것이 필요할 경우, 선택된 세포의 게놈 내의 특정 서열과 공유 결합하거나 비공유 결합하는 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 유사체도 유전독성제로서 사용할 수 있다.
- [0111] 유전독성제의 또다른 종류로서 에틸렌이민 및 메틸멜라민을 들 수 있고, 이 종류 중 일부는 DNA를 알킬화시킨다. 이들 종류로서 예를 들어 알트레타민(헥사메틸멜라민), 트리에틸렌포스포라미드(TEPA), 트리에틸렌티오포스포라미드(티오테PA) 및 트리에틸렌멜라민을 들 수 있다.

- [0112] DNA 알킬화제의 추가의 종류로서 부설판(busulfan)으로 대표되는 설펜산알킬; 벤조데파(benzodepa)로서 대표되는 아지니딘; 및 예를 들어 미토구아존(mitoguazone), 미톡산트론(mitoxantrone) 및 프로카바진(procarbazine)으로 대표되는 다른 물질 종류를 들 수 있다. 이들 종류 각각은 각각의 대표적인 화합물의 유사체 및 유도체를 포함한다.
- [0113] 세포독성 치료제의 추가의 예는 세포 특이적 항체와 콤플렉스를 이루는 항체이고, 이는 혈청 보체를 활성화시키고/시키거나 세포 의존적 세포독성을 매개한다. 세포와 결합하는 항체는 또한 독소(면역독소)에 접합될 수 있다. 면역독소 중 세포독성 부분은 세포독성 약물, 또는 박테리아 또는 식물 유래의 효소 활성 독소, 또는 상기 독소의 효소 활성 단편일 수 있다. 사용되는 효소 활성 독소 및 이의 단편은 디프테리아, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소(감염농균 *(Pseudomonas aeruginosa)* 유래), 리신, 아브린, 모데신, 알파-사신(sarcin), 알루라이트 포르디(Aleurites fordii) 단백질, 디안틴(dianthin) 단백질, 피톨라카 아메리카나(phytolacca americana) 단백질 (PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모디카 카란티아(momordica charantia) 억제제, 커신(curcin), 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(sapaonaria officinalis) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 및 에노마이신이다. 또다른 실시양태에서, 항체는 소분자의 항암 약물에 접합된다. 단일클론 항체와 상기 세포독성 부분의 접합체는 각종 이기능성 단백질 커플링제를 사용하여 제조한다. 상기 시약의 예는 SPDP, IT, 이미도에스테르의 이기능성 유도체, 예컨대 디메틸 아디피미데이트 HCl, 활성 에스테르, 예컨대 디숙시니미딜 수베레이트, 알데히드, 예컨대 글루타르알데히드, 비스-아지도 화합물, 예컨대 비스(p-아지도벤조일) 핵산디아민, 비스-디아조늄 유도체, 예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민, 디이소시아네이트, 예컨대 톨릴렌 2,6-디아소시아네이트, 및 비스-활성 불소 화합물, 예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠이다. 독소의 용해 부분은 항체의 Fab 단편에 연결될 수 있다. 암 치료를 위한 세포독성 방사성 약물은 방사성 동위원소를 항체에 접합시킴에 의해 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이 "세포독성 부분"이라는 용어는 상기 동위원소를 포함하는 것이다.
- [0114] 하나의 실시양태에서, 치료제는 수용체 티로신 키나제, 예컨대 EGFR 및 HER2-neu의 억제제이고, 이는 증식성 세포, 예컨대 포유동물의 암세포의 증식에 대한 선택적 억제제로서 이용된다. 예를 들어, EGF 수용체 티로신 키나제 억제제인 에르브스타틴은 EGFR 발현 인간 암세포의 증식을 감소시킨다. 스티렌의 각종 유도체도 티로신 키나제 억제제의 특성을 가지며, 항종양제로서 사용될 수 있는 것으로 언급된다. 상기 스티렌 유도체는 클래스 I RTK 억제제이며, 이의 효과는 누드 마우스 내로 주입된 인간 편평 세포 암종의 성장을 약화시키는 것에 의해 증명되어 있다. 특정 4-아닐리노퀴나졸린 유도체는 수용체 티로신 키나제의 억제제로서 유용하다. 이들 화합물에 의해 보여지는 매우 긴밀한 구조-활성의 관계는 명백하게 정의된 결합 방식을 암시하고, 이때 퀴나졸린 고리는 아테닌 포켓에서 결합하고, 아닐리노 고리는 인접한 유일한 친유성 포켓에서 결합한다. 3종의 4-아닐리노퀴나졸린 유사체(2종은 가역적이고 한 종은 비가역적인 억제제)가 항암 약물로서 임상적으로 시험된 바 있다. 또한, 단일클론 항체인 트라스타주마브(trastuzumab)(Herceptin(상표명))는 HER2-neu를 과다 발현하는 전이성 유방암의 치료를 위한 것이다[Scheurle, et al., Anticancer Res 20:2091-2096,2000].
- [0115] 또다른 실시양태에서, 미생물 병원체를 나타내는 생체 분석물이 검출되는 경우, 항균 효과를 갖는 치료제(들)을 국소적으로 방출하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 항생제, 예컨대 베타-락탐 항생제, 아미노글리코사이드, 마크롤라이드, 린코마이신, 및 클린다마이신, 테트라시클린, 퀴놀론, 설펜아미드, 트리메토프림-설펜 메톡사졸 및 구체적으로: 아목시실란, 아목실리안, 아목시실린, 암피실린, 오구멘틴, 박트림, 비아진(BIAXIN), 세클로, 세프틴(CEFTIN), 시프로, 클린다마이신, 데카드놀, 디플루칸, 독시시클린, 에리트로미아신, 에리트로마이신, 플라길, 플록신, 케플렉스, 레복실, 마크로비드, 메트로니자돌(플라길), 미노신, 미노시클린/미노신, 니자롤, 노르플록사신, 니스타틴, 페니실린, 폴라룰, 로세핀, 설펜, 설펜트라, 스트렙토마이신, 테퀸, 테트라시클린, 티니다졸, 발트렉스, 비브람신, 지트로막스, 또는 지트로마이신을 방출하는 것이 바람직하다.
- [0116] 바이러스 감염을 나타내는 생물 피분석물의 검출시, 프로테아제 억제제, 예컨대 인비라제, 노비르(Norvir), 비라셉트, 크릭시반, 또는 프로토바제, 사쿠나비르 또는 기타 항바이러스제, 예컨대 아만타딘, 리만타딘, 자나미비르, 오셀타미비르, 리바비린, AZT, 디다노신, 칼시타빈, 스타부딘, 라미부딘, 네비라핀, 텔라비딘, 이독수리딘, 비다라빈, 트리플루리딘, 아시클로비르, 팜시클로비르, 헨시클로비르, 발라시클로비르, 간시클로비르, 포스카르넛, 리바비린, 아만타딘 및 리만타딘, 시도포비르, 인터페론을 비롯한 항바이러스 화합물을 방출하는 것이 바람직하다.
- [0117] 또다른 실시양태에서, 염증을 나타내는 생물 피분석물이 검출되는 경우, 소염 효과를 갖는 치료제(들)을 국소적으로 방출하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 상기 치료제는 스테로이드, 예컨대 프레드니손/프레드니솔론, 또는 비스테로이드성 소염 약물(NSAID), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 나부메텐, 셀레콕시브, 로페

록시브, 또는 발데록시브이다. 상기 약물은 염증성 관절염, 류마티스성 관절염 등과 같은 염증 관련 질병의 치료에 특히 적절하다.

[0118] 또다른 실시양태에서, 고혈당증을 나타내는 생물 피분석물이 검출되는 경우, 본 발명의 기기는 혈청 글루코스 수준을 감소시키는 치료제를 방출하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 과도하게 높은 수준의 글루코스가 본 발명의 기기에 의해 검출되는 경우, 이 기기는 충분한 양의 인슐린을 방출하여 혈액 중의 과도하게 높은 수준의 글루코스를 정상 수준으로 복귀시킴으로써 반응할 것이다.

[0119] 본 발명은 복수개의 마이크로칩을 갖는 의료 기기를 예측한다. 바람직하게는, 마이크로칩은 현재 이용가능한 가장 높은 처리 능력을 갖는다. 바람직하게는, 복수개의 마이크로칩은 모두 서로 통신 상태에 있다. 가장 바람직하게는, 마이크로칩은 실리콘 게르마늄으로 이루어진다. 훨씬 더 바람직하게는, 마이크로칩은 의료 기기를 작동시키는 데 있어서 이용가능한 최대의 효능, 속도 및 전력을 더 제공하는 인터내셔널 비지니스 머신(IBM)의 CMOS 9S 저-k 유전 절연 고성능 칩이다. 당업자는 하기 기술한 본 발명의 기기를 다양한 개수의 마이크로칩 상에 끼워넣을 수 있다는 사실로 인하여 상기 기기가 다양한 개수의 마이크로칩을 가질 수 있다는 것을 쉽게 이해할 것이다.

[0120] 또한, 본 기기의 각 기술적 구성요소는 이를 상기 시스템 내로 독특하게 통합시키는 방법에 의하여 최적화된다. 최근, 저-k 유전 절연 및 실리콘 게르마늄 기술이 마이크로칩의 처리 능력 및 효과를 최대화하였다. 이들 칩은 통신망에 대해 이상적이며 이를 사진광학 신호 전달에 의해 데이터를 전송하는 것인 마이크로어레이 비드 기술과 결합시킴에 의해, 양쪽 시스템의 전력이 최적화된다.

[0121] 본 발명의 또다른 특징은 저장소로부터 치료제의 방출을 제어할 수 있는 치료제 방출 장치에 관한 것이다. 예를 들어, 생체 인식 장치가 질병 마커의 존재를 결정하는 경우, 치료제 방출 장치는 신호를 받아서 저장소로부터 제어된 방식으로 치료제를 방출하고, 즉 이는 방출될 약물의 방출 속도 및/또는 방출량에 관한 지시를 받는다. 하나의 실시양태에서, 치료제 방출 장치는 상기 생체인식장치를 포함하는 마이크로칩 하부에 위치한 마이크로칩이며, 치료제의 제어 방출을 위한 저장소를 포함한다. 마이크로칩의 기관은 에칭, 성형 또는 기계가공된 저장소를 포함하며, 이는 마이크로칩의 지지체로서 작용한다. 지지체로서 작용하며 기관으로서 사용될 임의의 물질이 에칭, 성형, 또는 기계가공에 적절하며, 이는 주위 유체, 예를 들어, 물, 유기 용매, 혈액, 전해질 또는 기타 용액에 전달될 분자에 대해 불투과성을 나타낸다. 기관 물질의 예로서 세라믹, 반도체, 및 분해가능한 중합체 및 분해불가능한 중합체를 들 수 있다. 기관 자체는 비독성을 띠고, 무균 상태이며 생체적합성인 것이 바람직하다. 그러나, 독성 물질 또는 비생체적합성 물질을 생체적합성 물질, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 테트라플루오로에틸렌 유사 물질로 사용 전에 캡슐화할 수 있다. 미국 특허 제 6,491,666호가 참고되며, 이는 전문이 본원에서 참고로 인용된다. 적절한 치료제 방출 장치는 MicroChips(매사추세츠주, 캠브리지 소재)로부터 입수가 가능하다. 바람직하게는, 치료제 방출 장치는 복수개의 저장소를 갖는다. 본 발명의 상기 구체예의 또다른 실시양태에서, 치료제 방출 장치는 치료제 방출의 적절한 상태에 대하여 기타 장치 또는 외부 데이터베이스에 신호를 전달한다. 또다른 실시양태에서, 치료제는 예비 치료로서 기능하는 소량의 투약인 반면, 치료제는 전달 이전에 정확한 투여량을 보장하기 위한 검사 지점으로서 작용하는 독립된 무선 신호 전달 시스템을 갖는 추가의 마이크로칩을 통과한다.

[0122] 본 발명의 또다른 양상은 마이크로어레이 스캐닝 장치, 생체 인식 장치, 및 임의의 치료제 방출 장치 사이의 정보전달을 촉진할 수 있는 인터페이스 장치에 관한 것이다. 바람직하게는, 인터페이스 장치는 생체 인식 장치로부터 피분석물의 존재, 부재 또는 양에 대한 정보를 수신하여, 하나 이상의 저장소로부터 치료제 또는 치료제의 혼합물을 방출하라는 신호를 치료제 방출 장치에 보낸다. 하나의 실시양태에서, 인터페이스 장치는 무선 근거리 통신망(WLAN) 전송기 및 수신기를 갖는다. 특히 미국 특허 제 5,832,296호 또는 제 6,542,717호가 참고되며, 이는 전문이 본원에서 참고로 인용한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 마이크로칩 간의 신호를 전달하기 위하여 개인 영역 통신망(PAN) 정전기적 통신에 이용하는 것을 고려하며, 생체 인식 장치에서의 분석 신호로부터 각 신호를 수신받을 때 신체에 약물을 전달하기 위한, 치료제 방출을 위한 저장소와 결합된 치료제 방출 장치를 이용한다. 바람직하게는, 이식가능하고 섭취가능한 실시양태에서, 2개의 인접하는 PAN 전송기가 마이크로어레이의 하부에 위치하며, 이 중 하나는 마이크로어레이 스캐닝 장치에 인접하고, 나머지는 하부의 저장소를 제어하는 치료제 방출 장치에 인접한다. PAN 전송기는 어레이 결과에 의해 정해지는 바에 따라 치료제 방출을 신호한다. 적절한 하드웨어는 캘리포니아주 팔로 알토 소재의 인터발 리서치 코퍼레이션으로부터 입수가 가능하며, PAN 전송기는 뉴욕주 아몬크 소재의 인터내셔널 비지니스 머신 코퍼레이션으로부터 입수가 가능하다.

[0123] 본 발명의 상기 구체예의 또다른 실시양태에서, 복수개의 마이크로칩은 이들의 정보를 외부 공급원, 예컨대 휴

대용 모니터링 장치 또는 무선 데이터 통신 시스템에 의해 작동되는 네트워크 본부의 컴퓨터에 전송한다. 장치가 당뇨병 치료용 패치인 추가의 실시양태에서, 이 패치는 인슐린 수준을 측정하고 탄수화물 수준을 측정하는 제2의 장치 또는 땀샘 또는 아리스믹(arithmic) 수준을 측정하는 제3의 장치와 통신한다. 피분석물과 상이한 장치 간의 상호작용과 물리적 파라미터 데이터의 데이터베이스의 비교를 통한 공정 제어 결정은 글루코스/인슐린 방출의 결정에 있어서 필수적인 기타 인자를 고려하는 폐쇄 루프 시스템을 형성하면서 글루코스 또는 인슐린의 방출량이 적절한지를 결정할 것이다.

[0124] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 의료 기기에 전력을 공급하는 에너지원을 갖는다. 예를 들어, 이 장치는 배터리에 의해 전력이 공급된다. 또다른 실시양태에서, 전력원은 개인 영역 통신망에 의해 제공된다.

[0125] 본 발명의 용도는 군사용으로부터 상업용까지 걸쳐 있다. 예를 들어, 본 발명의 기기는 실시간의 진단이 실질적으로 중요한, SARS와 같은 바이러스에 감염된 민간인에게 사용될 수 있다. 바이오테라의 증가로 인하여, 병원체의 검출 방법은 전세계적으로 국방부에게 그 가치가 높아지고 있다. 마찬가지로, 본 발명은 박테리아 감염 또는 기타 장 관련 질병을 검출하는데 사용되며, 장이 감염성 질병이 발달하는 데 있어서 가장 중심이 되는 곳 중 하나이므로, 본 발명의 기기가 소화계를 통해 이동할 때 단백질 활성의 즉각적인 실시간 진단을 전달하는데 사용된다. 마찬가지로, 알데히드 슬라이드 상에서 고 친화성 및 특이성의 단백질 리간드 또는 소정의 BSA 차폐 펩티드를 분리하는 것과 같은 문제에 의해 현재 제한받는 단백질 마이크로어레이 기술의 적용은 생체 내에서 선택적 단백질 어레이를 사용하고, 표적화된 단백질 종류에 상응하는 항체 또는 약물을 분산시킴으로써 최대화될 수 있다. 또한, 본 발명의 기기는 실험 약물의 수준 및 효과를 효과적으로 모니터링하여 약물동력학적 모델을 개발하기 위한 임상 시험 연구의 목적에 특히 유용할 수 있다.

[0126] 실제로, 본 발명의 기기는 상업적, 의료적, 연구/교육적, 및 군사적 및 공동체 서비스/인도주의적 용도로 사용될 수 있다.

[0127] **[실시예]**

[0128] **실시예 1: 광섬유 전 내부 반사 형광 바이오센서의 세부사항**

[0129] 광섬유 전 내부 반사 형광(TIRF) 바이오센서를 구축하였고, 이는 본 명세서에서 정의되어 있는 바와 같이 마이크로어레이 및 마이크로어레이 스캐닝 장치를 구성한다. [Preininger et al. (*Analytica Chimica Acta*, **2000**, 403, 67-76)]가 참조된다. 레이저광은 레이저광원으로부터 플로우셀(flow cell)로, 이 셀로부터 검출기로 향하고, 이는 모두 일련의 광섬유를 통해 일어난다. 상기 광섬유 기재 유닛의 개요도는 도12에서 도시되어 있다. 센서에서, 입사 레이저광은 50:50의 광섬유 스플리터의 배출 다리를 통해 기능화된 섬유로 향하게 된다. 방사된 형광은 섬유 내로 다시 커플링되고, 레이저광으로부터 거의 간섭받지 않고 검출기를 향해 전파된다. 이러한 디자인은 하기의 몇 가지 이점을 갖는다: 섬유의 시작 후 완료(start-to-finish)의 사용은 자유 공간 커플링으로 인한 손실을 없애며; 섬유는 광의 강력한(robust) 전송기이고, 이에 따라 진동에 민감하지 않으며, 복수개의 섬유는 시판되는 광섬유 연결부에 의하여 용이하게 함께 연결될 수 있다. 따라서, 마이크로어레이는 한 섬유의 기능화된 표면이거나 복수개의 섬유의 기능화된 표면일 수 있다.

[0130] [Celebre et al. *Measurement Science and Technology*, **1992**, 3, 1166-1173)]에서 기재되어 있는 방법을 사용하는, 입사 레이저 전력 및 Atto 655 형광발색단의 섬유 특징의 함수로서의 광다이오드에 전달되는 방사 형광 강도의 예상치(도 13 참조)는 하기의 시스템 파라미터를 사용하여 표 1에서 기재한다:

[0131] - ~200 ng/cm²의 표면 농도 [Tedeschi et al., *Biosensors and Bioelectronics*, **2003**, 19(2) , 85-93]

[0132] - 스펙트럼 특성 $QY = 0.3$, $\epsilon = 110,000$ 을 갖는 형광발색단 Atto 655 (시그마 알드리치)

표 1

레이저 전력 및 섬유 특성의 함수로서의 형광 방사량

섬유길이 (cm)	입사 레이저 전력(mW)	섬유 직경 (μm)	방사 전력 (pW)
1	0.5	62.5	62
1	0.5	200	163
1	1.0	62.5	163
1	1.0	200	327
1	3.0	62.5	489
1	3.0	62.5	489
1	3.0	200	980
1	3.0	200	980
1	5.0	62.5	815
1	5.0	200	1,630
3	0.5	62.5	244
3	0.5	200	490
3	3.0	62.5	1,470
3	3.0	200	2,940
5	0.5	62.5	407
5	0.5	200	817
5	3.0	62.5	2,440
5	3.0	200	4,800

[0133]

[0134]

통상의 광다이오드(예를 들어, Pacific Sensor part 1-6-T052S1)는 신호를 피코와트의 범위로 정확하게 측정한다. 시스템에 있어서 줄잡아 추산한 50%의 손실량에서도, 바이오센서의 파라미터는 방사 전력이 검출기의 감도 플로어(sensitivity floor)보다 2차수가 크도록 조절될 수 있다는 것이 명백하다.

[0135]

실시예 2 : 통합 패치 시스템

[0136]

대표적 패치 장치는 반코마이신에 대하여 0.1 ml의 혈액을 자동적으로 통증없이 추출 및 샘플링하는 방법을 나타낸다. 각 패치는 일회용 미세바늘 및 마이크로채널을 포함하는 일회용 부분(분석 장치), 및 나머지 광학 장치, 전자 장치 및 기계 장치를 포함하는 재사용가능한 부분(분석 판독 장치)라는 2 부분으로 이루어져 있다(도 5, 7).

[0137]

미세바늘은 소량의 혈액을 통증 없이 자동적으로 추출한다. 기계식 작동기는 바늘을 삽입 및 뽑는다. 본 발명의 기기는 패치의 적용 이후에 여러 회의 측정을 가능하게 한다. 그러나, 각 미세바늘은 응고를 피하기 위하여 오로지 1회 사용한다. 복수회의 혈액 추출을 위한 요건은, 바늘을 삽입 및 회수할 수 있을 뿐 아니라 사용된 바늘을 처리하고 새로운 바늘을 재로딩할 수 있는 것인 기계식 작동기를 필요로 한다. 미세바늘은 뽀족하고, 단단하며 미세하여 완전하게 통증이 없는 방식으로 피부의 외층을 침투하기에 충분하다. 이러한 디자인은 이 기기의 저가, 일회 사용, 자가 사용 및 생체적합성의 특성에 기여한다.

[0138]

바늘은 SNF에서 몰드 중에서 광리소그래피적으로 제조된다. 패치 기기의 "상부" 분석 장치 부위 상의 미세바늘은 섬유 센서를 포착하기 위해 필요한 구조물과 함께, 층류 및 저장소 요소를 포함한다. 2개의 별개 유체 흐름 요소는 바늘을 통해 저장소 내로의 패치-혈액 흐름 및 채널을 통한 혈액/완충제 흐름을 작동시킨다(도 5). 하기의 표는 채널에 대한 디자인 세부사항을 나타낸다.

표 2

	혈액 세포	혈액 단백질	반코마이신	길이	1 cm
유체역학적 크기	~5 μm	~8 nm	~1 nm	높이	100 μm
확산계수 (cm ² /s)	~1x10 ⁻⁶	~1x10 ⁻⁶	1x10 ⁻⁶	두께	25 μm
확산 거리 (μm)	~1	~32	~100	스트라이프 높이	50 μm
				단면적	2500 μm ²
				스트라이프 단면적	1250 μm ²
				통로 부피	0.125 μl
				유속	0.15 μl/분
				전 샘플 크기	0.1 μl
				유속	0.1 cm/s
				확산 시간	10 s
				원충제의 점도	0.01 cm ² /s
				레이놀드 수	0.11

[0139]

[0140]

패치의 비밀회용 구성요소(분석 판독 장치)는 그 위에 놓여질 12개의 일회용 구성요소(분석 장치)를 포함한다 (도 7). 통상의 미소유체장치 제작은 마이크로닉스(Micronics)로부터 입수된다. 세부사항은 하기와 같다:

세부사항		
번호	항목	세부사항
1	샘플 로딩	- 전혈, 100 μl
2	기능화된 표면 (마이크로어레이)	- 형광 센서 분자에 의해 고정된 유리 표면 - 클라이언트에 의한 카드 가공 이후에 재조형
3	시약	- 원충제(포스페이트 원충 식염수), 1-2 μl
4	유체 작동	- 능동 펌핑
5	검출 채널	- 기능화된 표면에 의하여 한 면상에 캐핑됨 - 채널은 기능화된 표면에 직각인 약 100 μm 의 깊이임 - 채널 길이는 약 1 cm임
6	검출	- 형광 측정(광전자증배기 또는 동일한 검출기)
7	측정 시간	- 2분 미만
8	장치에 대한 사용자 인터페이스	- WLAN
9	카드 물결	- 저 자가형광 1

[0141]

[0142]

광 센서 마이크로어레이 스캐닝 장치는 생활성체 및 레이저에 의해 생성된 소멸파에 의해 여기된 피분석물 사이의 상호작용의 형광에 기초하여 전자 신호를 생체 인식 장치에 제공한다. 광 센서의 진동수는 레이저, PIN 다이오드, 및 형광 분자의 비용 사이의 비용 절충에 기초하여 결정된다.

[0143]

비밀회용의 소멸파 섬유(분석 판독 장치 내의 마이크로어레이 스캐닝 장치)는 일회용의 혈액 추출 플루티스 서브시스템(분석 장치 내의 마이크로어레이를 포함)에 부착되어 완전한 일회용의 분석 장치를 형성한다. 분석 장치는 분석 판독 장치 당 6 및 12 개의 그룹으로 패키징된다.

[0144]

시험을 위한 통합 시스템의 최대 크기는 도 14에서 도시되어 있는 신체 미디어 장치의 크기와 유사하다.

[0145]

혈액은 미세바늘을 통해 혈액 저장소 내로 흐른다. 원충제 및 혈액은 채널을 통해 충류(도 5; 검게 도시되어 있음)를 형성한다. 660 nm의 레이저는 형광발색단을 여기시키고, 이 형광발색단은 섬유의 표면(회색으로 도시되어 있음)에 결합되어 있다. 혈액 중의 약물은 섬유 상의 표지된 약물을 대체하고, 형광의 강도는 감소한다. 판독 장치 내의 섬유의 말단에 위치한 센서는 신호 수준의 감소를 검출한다. 이러한 감소는 생체 인식 장치의 관련 데이터베이스에 보고된다.

[0146]

장치는 빗과 유사한 구조로 형성되며; 12-유닛의 분석 모델은 도 7에서 도시되어 있다. 도면에서, 제어 전자 장치는 장치(분석 판독 장치)의 상부에 놓인다. 작동 기작은 장치(분석 장치)의 하부에 위치한다.

[0147]

판독기의 말단 또는 판독기 하부에서 분석 장치에 대한 공동(cavity)을 도시하고 있다. 광학적 및 기계적 인터페이스는 두 구성요소 사이에 존재한다.

[0148]

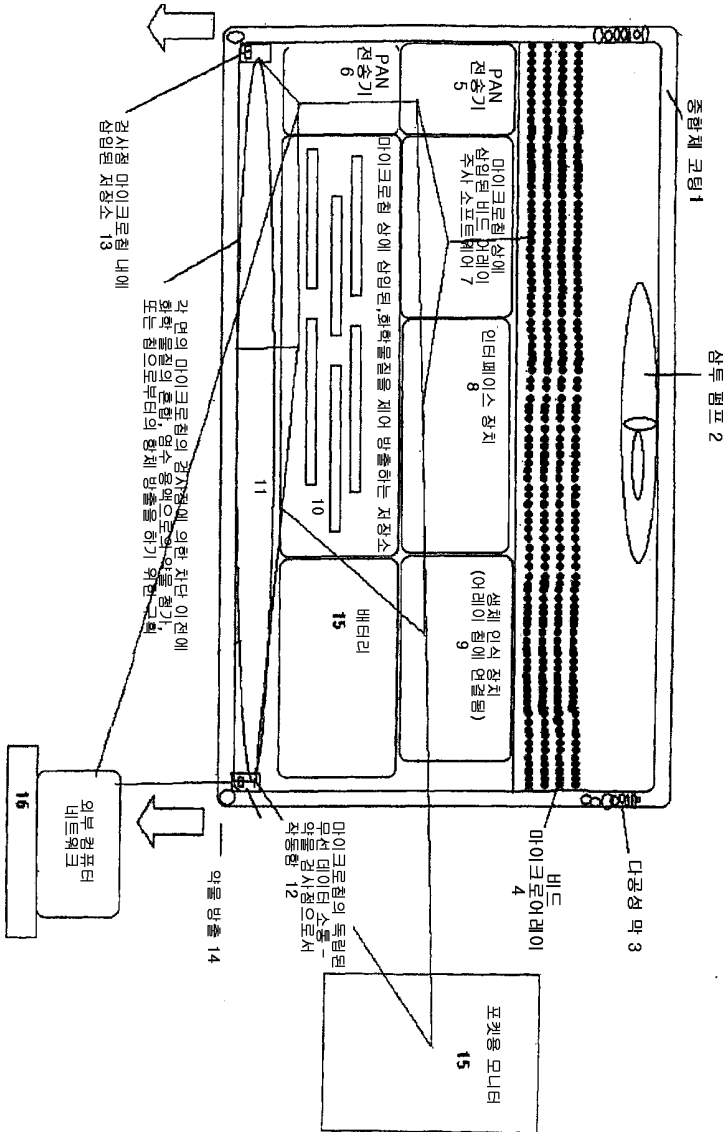
공동의 상부를 따라 미세바늘을 피부로 밀어넣기 위한 것인 12개의 스프링이 존재한다. 또한, 스프링을 방출하

는 슬레노이드도 존재한다. 각 스프링은 12개의 일회용 구성요소 중 하나의 상부를 누르게 된다.

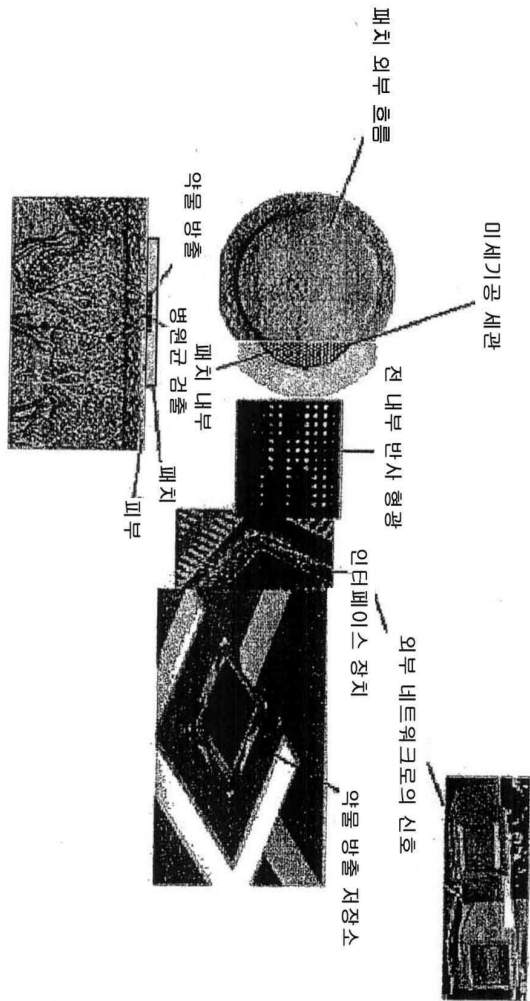
- [0149] 분석 장치 핑거(finger) 각각의 한쪽 끝은 분석 장치 내부에 힌지를 형성하여, 스프링은 분석 장치의 하부를 덮고 있는 필름 층을 통해 분석 장치에 힘을 가한다.
- [0150] 광섬유는 힌지 상을 지나가고 전자 인쇄 회로판의 하부에 놓인 광 스플리터에서 끝난다. 분석 장치와 분석 관독 장치 사이의 인터페이스는 작은 에어 갭(air gap)이다.
- [0151] 12개의 분석 장치 핑거 중 하나의 이 말단 도는 패키지를 보여준다. 분석 장치는 무균의 패치 패키지의 내부에 존재한다. 미세바늘 아래에는, 미세바늘이 피부를 관통하여 들어가도록 디자인된 패치의 일부가 존재한다. 상기 패치는 도 6에서 보여지는 바와 같이 접촉제에 의해 적소에 고정된다. 마지막으로, 보호 카버가 존재한다. 패치의 상부는 관독기 내로 삽입되도록 디자인된다. 광 신호는 섬유의 말단과 스플리터 사이의 상기 밀착 부위를 통과한다.
- [0152] 상기 개시내용에서, 본 발명의 오로지 바람직한 실시양태 및 이의 다양한 몇몇 실시양태만 기재되어 있다. 본 발명은 다양한 기타 조합 및 환경 하에 사용될 수 있고, 본원에서 표현되어 있는 바와 같이 본 발명의 기술적 사상의 범위 내에서 변화 또는 수정될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 예를 들어, 당업자는 단지 통상의 실험을 이용하여 본원에서 기재되어 있는 특정 물질 및 방법에 대한 다양한 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 상기 등가물은 본 발명의 범위 이내에 있는 것으로 생각되고, 하기의 특허청구범위에 포함된다.

도면

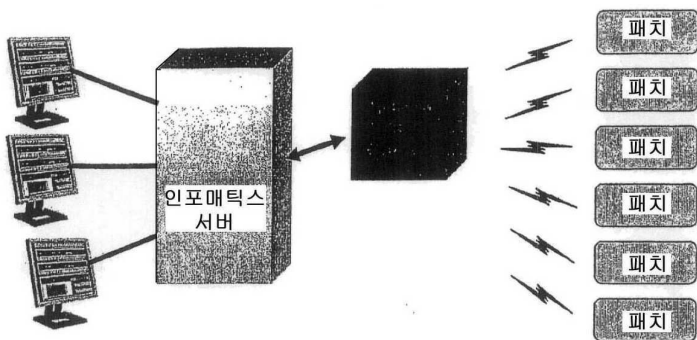
도면1



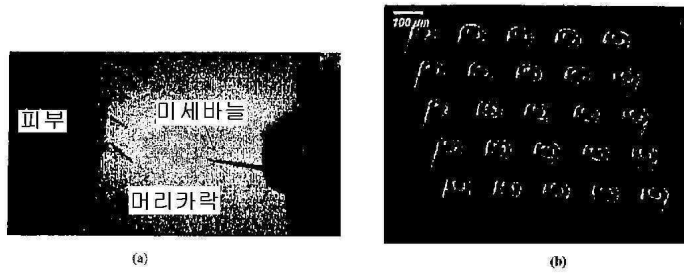
도면2



도면3

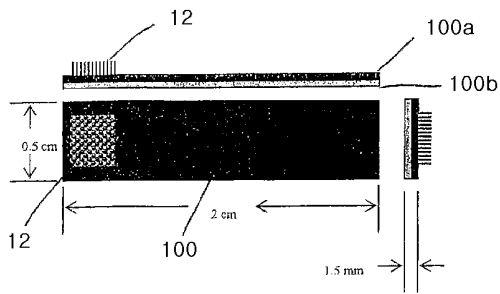


도면4

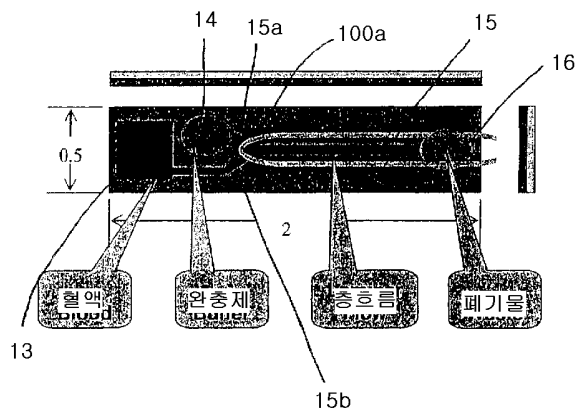


(a) 100 마이크로미터 직경의 미세바늘은 대략 인간 머리카락의 직경을 가짐.
 (b) 실리콘 미세바늘의 어레이.

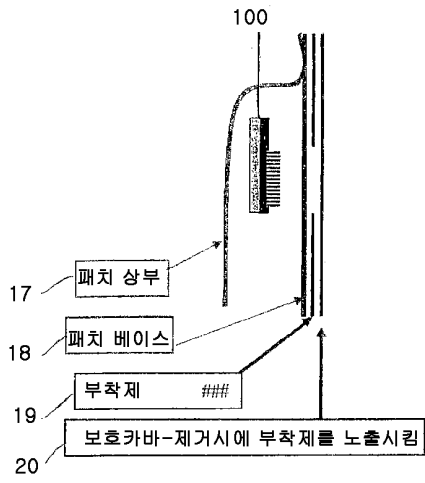
도면5a



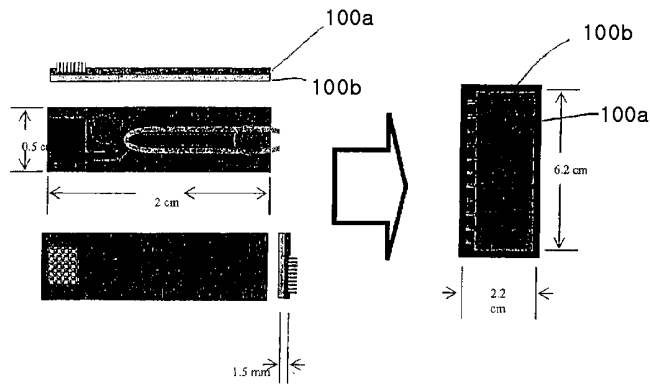
도면5b



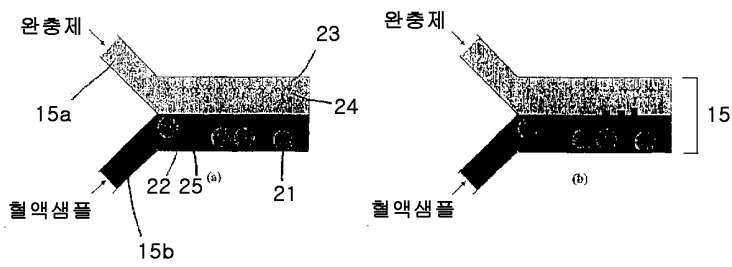
도면6



도면7



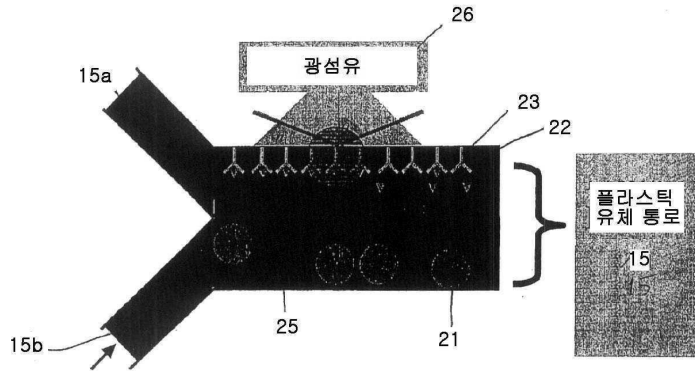
도면8



도면9

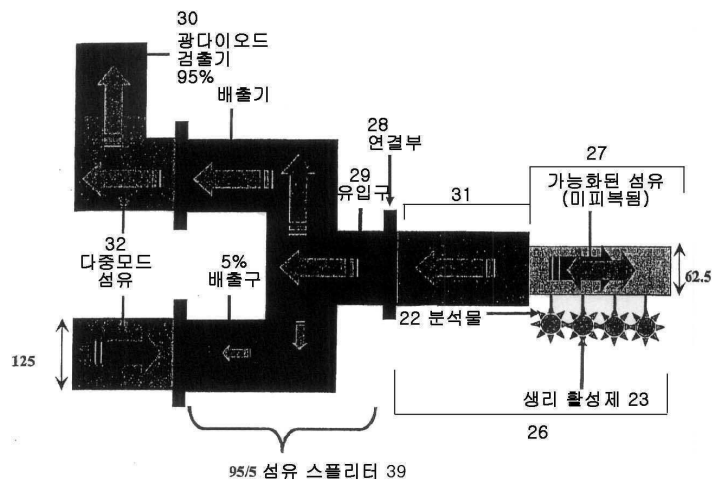


도면10

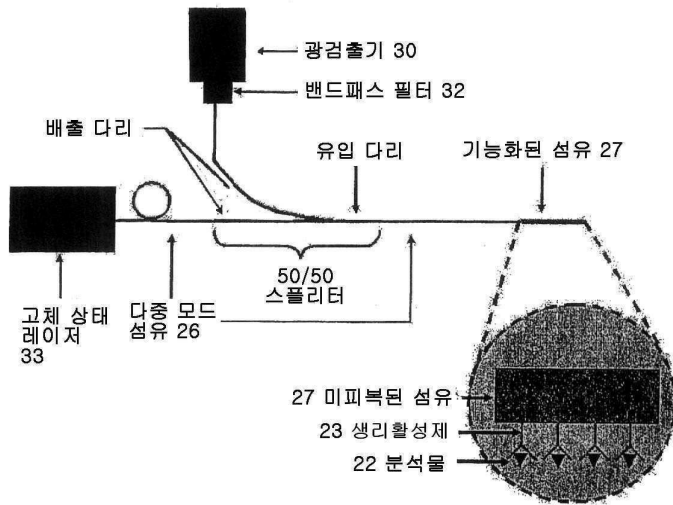


제1의 미세통로 및 제2의 미세통로는 서로 유체 소통 상태로 존재한다. 오로지 작은 분자만이 확산 인터페이스를 가로질러 마이크로어레이, 즉 기능화된 센서 표면으로 확산할 것이다. TIRF 분석계에 의한 형광 검출은 확산 인터페이스를 넘어서지 않는다.

도면11

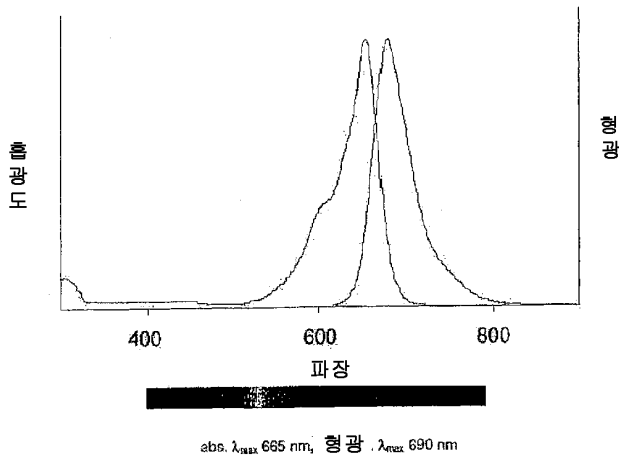


도면12

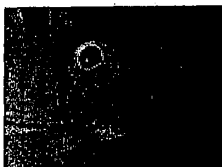


광섬유 TIRF 센서의 개요도. 입사되는 레이저광은 50:50의 광섬유 스플리터의 배출 다리를 통해 기능화된 섬유로 향하게 된다. 방출된 형광은 섬유로 다시 커플링되고, 레이저광으로부터 거의 간섭되지 않고 검출기를 향해 전파된다

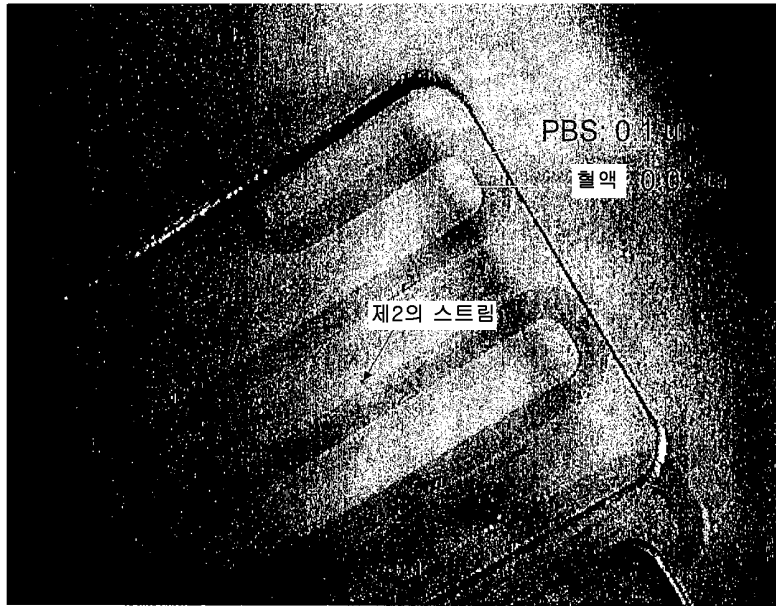
도면13



도면14

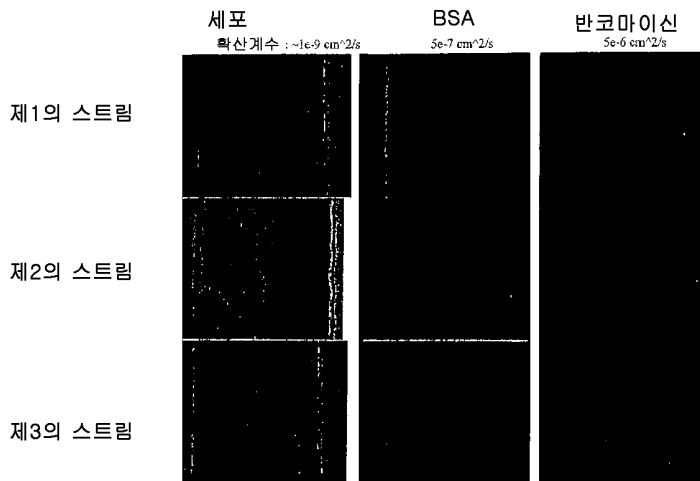


도면15



도면16

확산 분리 데이터



도면17

